



Deutsche Diabetes Gesellschaft



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Arbeitsgemeinschaft Diabetes  
und Schwangerschaft der DDG



Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe  
und Pränatalmedizin in der DGGG

# S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge

2. Auflage

AWMF-Registernummer: 057–008

## Impressum

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Die Finanzierung erfolgte anteilig durch beide Fachgesellschaften

- Präsident der DGGG: Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel (2016–2018)
- Präsident der DDG: Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (2017–2019)

### Von den Vorständen für die Leitlinienkoordination beauftragt

- Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf  
Berliner Diabeteszentrum für Schwangere  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
St. Joseph Krankenhaus  
Wüsthoffstrasse 15  
12101 Berlin  
E-Mail: [ute.schaefer-graf@sjk.de](mailto:ute.schaefer-graf@sjk.de)

### Von der DDG benannte Experten

- Dr. Katharina Laubner, Freiburg
- PD Dr. Sandra Hummel, München

### Von der DGGG benannte Experten

- Prof. Dr. Ulrich Gembruch, Bonn

### Weitere beteiligte Fachgesellschaften/gruppen und benannte Experten (inkl. Österreich und Schweiz):

#### Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe

- Arbeitsgemeinschaft für Materno-Fetale Medizin (AGMFM)/Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) der DGGG: PD Dr. Tanja Groten, Jena
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)/Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM): Prof. Dr. Franz Kainer, Nürnberg
- Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften (DGHWi):  
Prof. Dr. rer. medic. Melita Grieshop, Berlin
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG):  
Prof. Dr. Dagmar Bancher-Todesca, Wien; Prof. Dr. Mila Cervar-Zivakovic, Graz
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):  
Prof. Dr. Irene Hösli, Basel

#### Bereich Diabetologie und Innere Medizin

- DiabetesDE: Dr. Matthias Kaltheuner, Leverkusen
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM): Dr. Gellner, Münster (nur Konsensuskonferenz)
- Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG): Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer, Wien
- Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED):  
Prof. Dr. Michael Brändle (nicht aktiv beteiligt)

#### **Bereich Neonatologie**

- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI):  
Prof. Dr. Christoph Bührer, Berlin; Prof. Segerer, Regensburg (nicht aktiv beteiligt)

#### **Methodische Bearbeitung (Literaturrecherche und -bewertung)**

- Dr. Patchev, Institut für Klinische Studien, Universität Jena

#### **Erstellung des Leitlinienreportes**

- Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf

#### **Konsensuskonferenzen (Moderation und Organisation)**

- Dr. Monika Nothacker (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))
- Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf
- Sabrina Vité (DGG-Geschäftsstelle)

#### **Redaktion (editorielle Überarbeitung)**

- Andrea Haring, beauftragt von der DDG

#### **Gültigkeit**

Die Gültigkeit der Leitlinie ist für 5 Jahre geplant. Aktuelle klinikrelevante neue Daten werden in dieser Zeit in der Praxisleitlinie berücksichtigt, die jedes Jahr aktualisiert wird.

#### **Geplante Überarbeitung**

3/2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum .....</b>	<b>2</b>
<b>1 Zielsetzung .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Definition .....</b>	<b>7</b>
2.1 Klassifikation .....	7
2.2 Pathophysiologie .....	8
<b>3 Epidemiologie .....</b>	<b>9</b>
<b>4 Prävention .....</b>	<b>13</b>
<b>5 Folgen für Mutter und Kind .....</b>	<b>15</b>
5.1 Akute Folgen für die Mutter .....	15
5.2 Langzeitfolgen für die Mutter .....	16
5.2.1 Depression, Komplikationen unterer Harntrakt, metabolisches Syndrom .....	16
5.2.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil .....	16
5.2.3 Wiederholungsrisiko für GDM .....	17
5.3 Akute Folgen für das Kind .....	18
5.4 Langzeitfolgen für das Kind .....	18
<b>6 Screening .....</b>	<b>19</b>
6.1 Allgemeines Screening .....	19
6.1.1 Screening nach Mutterschaftsrichtlinien: 50-g-Screeningtest .....	19
6.1.2 Nüchtern-Blutzucker als Screeningtest .....	22
6.1.3 HbA1c als Screeningmethode .....	23
6.2 Frühscreening bei Risikofaktoren .....	25
6.2.1 Nüchternblutzuckerbestimmung als Screening in der Frühschwangerschaft .....	27
6.2.2 HbA1c als Screeningmethode in der Frühschwangerschaft .....	28
<b>7 Diagnostik .....</b>	<b>31</b>
7.1 Diagnostik durch oralen Glukosetoleranztest .....	31
7.1.1 Durchführung und Grenzwerte .....	31
7.1.2 Blutproben und Anforderungen an die Messqualität .....	33
7.1.3 Blutglukosemessung: Fehler, Störfaktoren .....	34
7.2 GDM-Diagnostik nach Bariatrisch-metabolischer Operation .....	35
<b>8 Therapie .....</b>	<b>36</b>
8.1 Lifestyle-Modifikation .....	36
8.1.1 Körperliche Aktivität .....	36
8.1.2 Ernährung .....	38
8.2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft .....	41
8.3 Blutzuckerkontrolle .....	42
8.3.1 Blutzuckerselbstkontrolle .....	42

8.3.2	Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS).....	43
8.3.3	HbA1c.....	44
8.3.4	Blutzuckerzielwerte .....	44
8.4	Insulintherapie.....	45
8.4.1	Allgemeine Indikation zur Insulintherapie .....	45
8.4.2	Insulintherapie unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums im Ultraschall...	46
8.4.3	Besondere therapeutische Fragestellungen .....	50
8.4.4	Monogener Diabetes GCK-MODY (Glukokinase[GCK]-Genmutation) und Schwangerschaft.....	51
8.4.5	Durchführung der Insulintherapie.....	53
8.5	Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga.....	54
<b>9</b>	<b>Geburtshilfliche Betreuung .....</b>	<b>57</b>
9.1	Fetale Überwachung.....	57
9.1.1	Sonografie.....	57
9.1.2	Dopplersonografie.....	58
9.1.3	Kardiotokografie (CTG).....	58
9.1.4	Antepartale Überwachung der Mutter .....	58
9.2	Geburtsplanung, Geburt .....	60
9.2.1	Wahl der Geburtsklinik .....	60
9.2.2	Geburtszeitpunkt, Einleitungsindikation .....	61
9.2.3	Geburtsmodus - Sectio-Entbindung.....	63
9.3	Schwangerschaften nach bariatrischen Operationen .....	64
<b>10</b>	<b>Postpartale Betreuung.....</b>	<b>66</b>
10.1	Nachsorge der Mutter .....	66
10.1.1	Postpartaler 75-g-oGTT .....	66
10.1.2	Weitere postpartale Kontrollen.....	67
10.1.3	Peripartale Depression.....	68
10.1.4	Diabetes-Prävention.....	68
<b>11</b>	<b>Stillen .....</b>	<b>70</b>
11.1	Stillen und Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit .....	70
11.2	Stillen und Auswirkungen auf die kindliche Gesundheit .....	70
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>76</b>

## 1 Zielsetzung

Ziel dieser Leitlinie ist die Verbesserung und Vereinheitlichung von Prävention, Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Gestationsdiabetes durch evidenzbasierte Empfehlungen für den ambulanten und stationären Bereich. Adressaten der Leitlinie sind Fachärzte/innen für Gynäkologie und Geburtshilfe, Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Diabetologen/innen, Hebammen und Neonatologen/innen. Zudem dient die Leitlinie zur Information für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie z. B. Ernährungsberater/innen, Psycholog/innen und andere mit der Gesundheit von Schwangeren befasste Gruppen.

Die Patientenzielgruppe sind Schwangere mit Gestationsdiabetes oder erhöhtem Risiko für Diabetes.

Die Leitlinie soll zudem die Bedeutung der Zusammenarbeit zwischen den Fachgebieten sowie den Betreuungsebenen hinweisen.

## 2 Definition

Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-IO: 024.4G) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen Glukosetoleranztest (OGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Davon gibt es 2 Ausnahmen, die unten beschrieben sind. Die Diagnose wird bereits mit einem erhöhten Glukosewert gestellt. Die Definition des manifesten Diabetes entspricht der außerhalb einer Schwangerschaft, er gehört nicht in die Kategorie des GDM.

### 2.1 Klassifikation

Eine erstmals in der Schwangerschaft mittels 75-g-oralem-Glukosetoleranztest (oGTT) diagnostizierte Glukosetoleranzstörung kann entweder ein vorbestehender Diabetes oder ein Gestationsdiabetes mellitus sein.

Die diagnostischen Grenzwerte des oGTT zur Diagnose GDM beruhen auf internationaler Konsensbildung durch Experten (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel 2010 EK IV). Der Experten-Konsensbildung wurden die Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung mit mütterlichen und neonatalen, klinisch relevanten Endpunkten zugrunde gelegt (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2009 EK IIb; Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2008 LoE 2+; Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2010 LoE 2+/EK IIb). Alle in der Leitlinie beschriebenen Blutglukosewerte beziehen sich auf Blutplasma. Die WHO, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus 2015) und auch die angloamerikanischen Leitlinien haben die diagnostischen Kriterien nach IADPSG seit 2013 übernommen, so dass inzwischen bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Dänemark, Neuseeland) weltweit einheitliche Diagnosekriterien gelten (World Health Organization (WHO) 2013). Die American Diabetes Association (ADA) lässt neben den IADPSG/WHO-Kriterien (einzeitig) auch die alten (zweizeitigen) Carpenter-Coustan-Kriterien und NDDG-Kriterien (die beide letzten mit einem 100-g-oGTT über 3 Stunden) gleichberechtigt gelten. Beim zweizeitigen Vorgehen werden 50-g-Tests mit 3 verschiedenen Grenzwerten 130, 135 und 140 mg/dl (7,2; 7,5 und 7,8 mmol/l) angegeben, wobei der niedrigste auch die höchste Sensitivität hat.

Danach liegt ein Gestationsdiabetes (GDM, ICD-10: O24.4G) vor, wenn einer der folgenden Werte im 75-g-oGTT erreicht ist:

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

Ein vorbestehender Diabetes wird entsprechend den Kriterien des 75-g-oGTTs für Diabetes außerhalb der Schwangerschaft diagnostiziert:

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

Wird beim oGTT oder über den Nüchternwert die Diagnose manifester Diabetes gestellt, lautet die Bezeichnung „in der Schwangerschaft festgestellter Diabetes“. Danach erfolgt die Differenzierung in Typ-1 und Typ-2 Diabetes (ggf. GCK-MODY) durch Bestimmung der Auto-AK gegen Betazellen, ggf. ergänzend Genanalyse bei V.a. GCK-Mutation.

## 2.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Gestationsdiabetes entspricht zu einem großen Teil der des Typ-2-Diabetes. Auf der Basis einer genetischen Prädisposition spielen vor allem Übergewicht und der Lebensstil (Ernährung, Bewegung) der Frauen eine große Rolle. Die in der zweiten Schwangerschaftshälfte physiologisch einsetzende Insulinresistenz führt im Falle eines Gestationsdiabetes bei gleichzeitig vorliegendem (zumindest relativem) Insulinsekretionsdefekt zur Hyperglykämie in der Gravidität. Neben den hormonellen Veränderungen in der Gravidität dürften auch eine veränderte Freisetzung von Adipokinen und Zytokinen aus dem Fettgewebe und der Plazenta eine Rolle spielen.

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind in Analogie zum heterogenen Erscheinungsbild des GDM unterschiedlich und bislang – wie bei Diabetes im Allgemeinen – nicht vollständig geklärt. Kausal dürfte beim klassischen Bild des GDM eine chronische, d. h. bereits präkonzeptionell bestehende Herabsetzung der Insulinsensitivität bestehen, die zusätzlich durch die ab der 20. Schwangerschaftswoche zunehmende physiologische Insulinresistenz verstärkt wird und durch die endogene Insulinsekretion nur unzureichend kompensiert werden kann (= relativer Insulinmangel) (Kautzky-Willer 1997 EK IIa). Für die Insulinresistenz ebenso wie für die Insulinsekretionsstörung liegt teilweise eine genetische Prädisposition vor, wobei aber die Ausprägung durch Umweltfaktoren, den Lebensstil (hochkalorische Ernährung/“fast food“ und Bewegungsmangel), insbesondere Übergewicht, wesentlich beeinflusst wird. Frauen, die einen Gestationsdiabetes entwickeln, weisen meist die gleichen Risikofaktoren wie Frauen mit einem Typ-2-Diabetes auf. Ebenso wurden eine ungünstige Veränderung im Sekretionsmuster von Adipokinen, insbesondere eine Verminderung von Adiponektin und eine Zunahme von Leptin, sowie ein Anstieg von TNF $\alpha$ , beim GDM beschrieben (Friedman 2008 EK III; Worda 2004 EK III). Genomweite Assoziationsstudien weisen beim GDM auf die gleichen Kandidatengene wie für den Typ-2-Diabetes hin (Watanabe 2007 EK III).

Aufgrund dieser typischen metabolischen Veränderungen und dem Vorliegen von Übergewicht bei der Großzahl der betroffenen Schwangeren wird der „klassische“ GDM als eine Form des Prä-Typ-2-Diabetes angesehen, welcher durch eine erhebliche Insulinresistenz und eine gestörte Beta-Zellfunktion (Frühphasen-Sekretionsdefekt) charakterisiert ist (Kautzky-Willer EK IIb 2005; Kim 2002 EK III). GDM kann daher als eine chronische Funktionsstörung beschrieben werden, gekennzeichnet durch eine Insulinresistenz mit abfallender  $\beta$ -Zell-Kompensation, die nur durch ein Glukosescreeing als Routine-Maßnahme in der Schwangerschaft entdeckt wird (Xiang 2010 EK IIa). Aufgrund dieses bestehenden Kontinuums der fortschreitenden Insulinresistenz bei bestehender Prädisposition und der altersbedingten Veränderungen sowie bei zunehmendem BMI im weiteren Leben, kommt der Aufklärung und Nachsorge von Frauen nach Gestationsdiabetes eine besondere Bedeutung in der Prävention des Typ-2-Diabetes zu.



### 3 Epidemiologie

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes ist abhängig von der epidemiologischen Untersuchung verschiedener Bevölkerungsgruppen, dem Zeitpunkt der Untersuchung, der Durchführung eines generellen oder risikoadaptierten Screenings, der Untersuchung mittels vorgeschalteter Screeningverfahren bzw. den angewandten diagnostischen Testverfahren mit verschiedenen diagnostischen Grenzwerten. Je häufiger nach einem GDM bei Schwangeren gesucht wird, je höher die Diabetesrisiken allgemein sind und je niedriger die diagnostischen Grenzen liegen, umso „häufiger“ wird ein GDM diagnostiziert.

Nach Literaturangaben der letzten Jahre variieren weltweit die Prävalenzen des GDM zwischen 1,9% und 25% (Guariguata 2014 LoE 1-; Ignell 2014 LoE 2+; Mwanri 2015 LoE 1-). In einem Review epidemiologischer Studien wird die durchschnittliche GDM-Prävalenz bei 20- bis 49-jährigen Frauen mit 16,9% beschrieben. Die HAPO-Studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) ergibt eine durchschnittliche Prävalenz von 17,8%, mit einem Range von 9,3–25,5% in den unterschiedlichen Studienzentren an, wenn man die aktuellen IADPSG-Kriterien zugrunde legt, die aus der HAPO-Studie hervorgegangen sind (Sacks 2012 LoE 2+).

In den letzten 15 Jahren ist die Prävalenz des GDM weltweit deutlich angestiegen (Abouzeid 2014 LoE 1-; Huy 2012 LoE 2+; Ignell 2014 LoE 2+; Lacaria 2015 LoE 2+; Leng 2015 LoE 2+; Zhang 2011 LoE 2+). Dies liegt einerseits an der Veränderung der Screeningverfahren und Einführung neuer diagnostischer Grenzwerte, andererseits an der Zunahme wesentlicher Risikofaktoren, wie beispielsweise des mütterlichen Alters und der Adipositas (Helseth 2014 LoE 2+; Huy 2012 LoE 2+; Leng 2015 LoE 2+; Linnenkamp 2014 LoE 1-; Zhang 2011 LoE 2+). Durch die Einführung der IADPSG-Kriterien in Italien hat sich die GDM-Prävalenz um 25% erhöht und liegt bei 10,9% (Lacaria 2015 LoE 2+). Ebenso zeigt eine schwedische Studie an rund 160 000 Frauen eine Zunahme der GDM-Prävalenz innerhalb der letzten 10 Jahre um 35% von 1,9 auf 2,6% (Ignell 2014 LoE 2+), die niedrige Prävalenz erklärt sich aus dem diagnostischen Kriterium eines 2h-Wertes von 180 mg/dl (10,0 mmol/l). In China wurde seit 1999 und nach Beurteilung des oGTTs nach den diagnostischen Grenzwerten nach den IADPSG-Kriterien versus den alten WHO-Kriterien bis 2013, ein 3,5-faches Ansteigen der Prävalenz beobachtet (Leng 2015 LoE 2+). Ähnlich zeigte eine australische Studie, dass es nach Anwendung der IADPSG-Kriterien zu 62% Steigerung der GDM-Fälle kommt (Ekeroma 2015 LoE 2+). Dabei weisen die Autoren darauf hin, dass die Anwendung dieser Kriterien zwar zu einer geringeren Rate an hohem Geburtsgewicht führt, allerdings andere Vorteile unklar sind. In einer ungarischen Studie an rund 1 800 Frauen zeigte sich, dass durch ein Screening mittels 75-g-oGTT mit 24+0–28+0 SSW anhand der IADPSG-Kriterien 16,6% der Frauen einen GDM zeigten, während nach den alten WHO-Kriterien die Prävalenz nur 8,7% betrug (Kun 2011 LoE 2+). Dabei erhöhte sich das Risiko bei den IADPSG-Kriterien mit zunehmendem mütterlichen Alter, dem Body-Mass-Index und der Parität, während nach WHO Kriterien ausschließlich mit zunehmendem Altersanstieg (Kun 2011 LoE 2+).

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland rund 758.783 Geburten vom Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erfasst. Die ausgewerteten Daten repräsentieren 99,6% der erwarteten Geburten. Bei den Müttern lag in 40 648 Fällen (5,38%) ein Gestationsdiabetes vor (Abbildung 1, Abbildung 2).

Abbildung 1: GDM/Typ-1 und Typ-2-Diabetes – Relative Häufigkeit 2002–2016

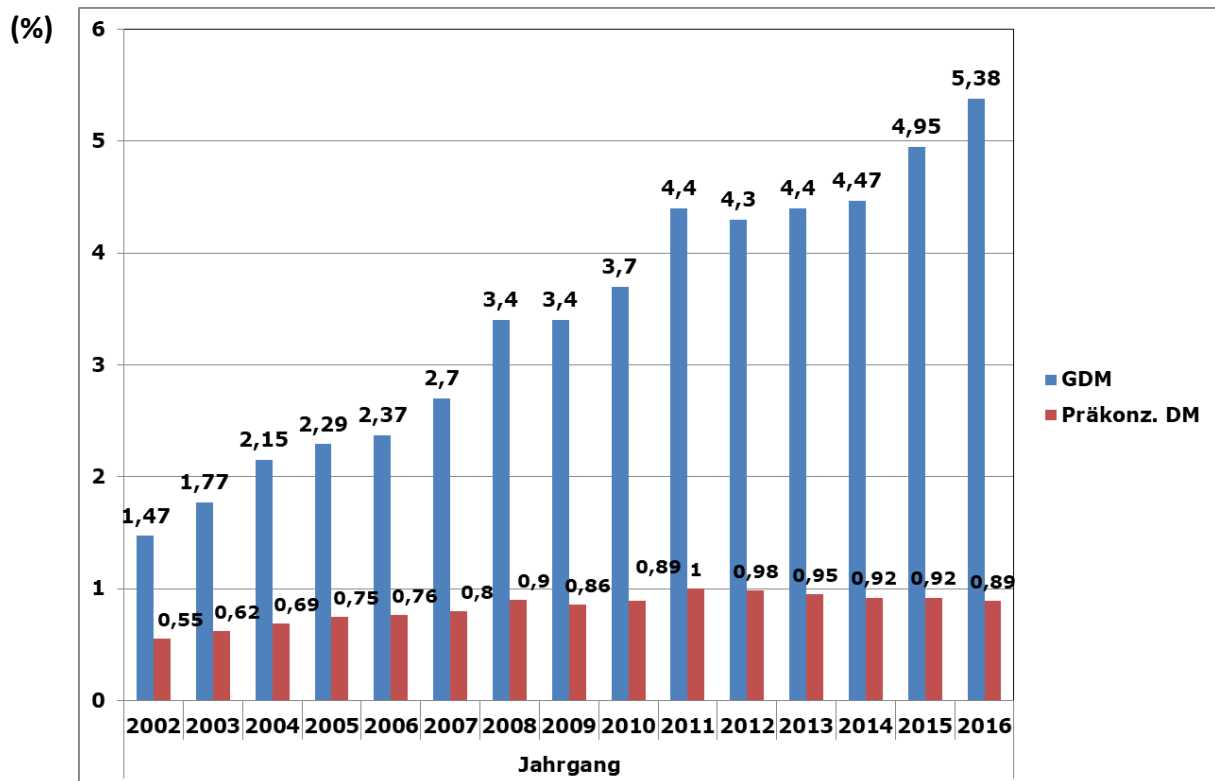
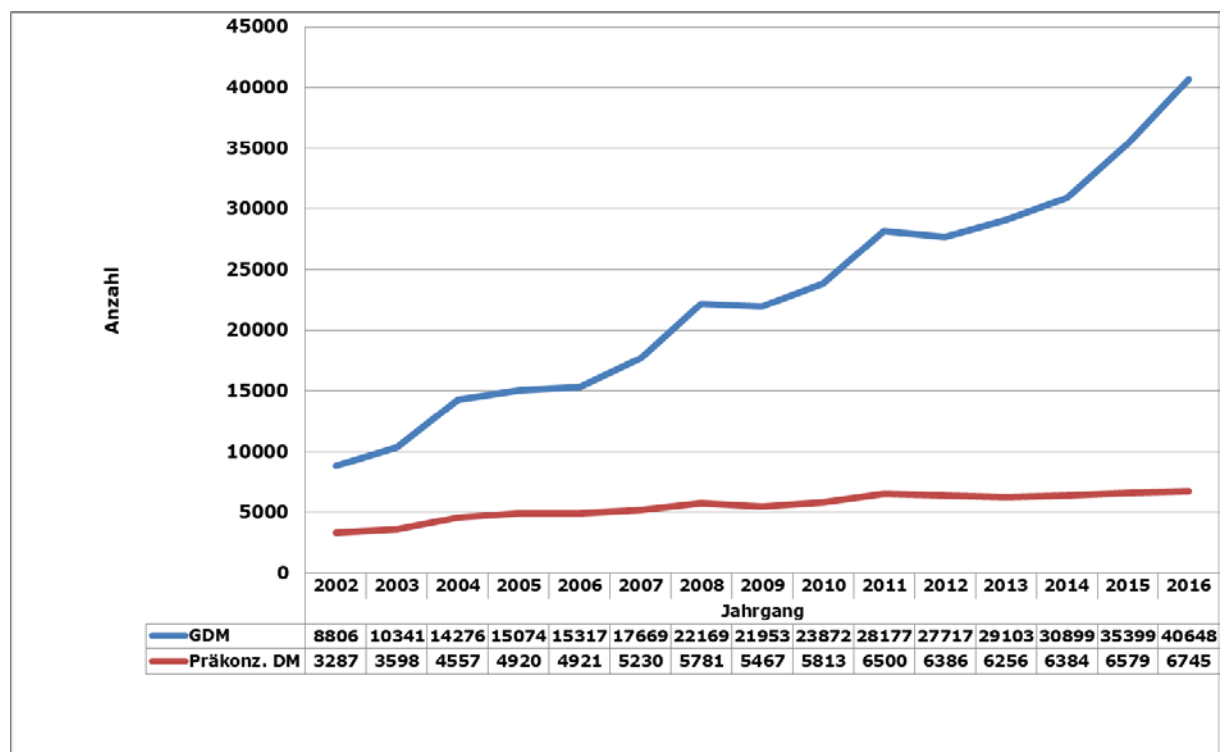


Abbildung 2: GDM/Typ-1 und Typ-2-Diabetes – Absolute Häufigkeit 2001–2016



## Risikofaktoren

Als bedeutendste bekannte Risikofaktoren für GDM gelten familiäre Diabeteserkrankungen, Ethnizität, mütterliches Alter, mütterlicher Body-Mass Index (BMI), Parität und frühere Schwangerschaft mit GDM.

Es gibt keine zuverlässigen Daten, wo die Altersgrenze für ein erhöhtes Diabetesrisiko liegt. Die Angaben schwanken von > 25 Jahren bis > 35 Jahren (Kun 2011 LoE 2+; Mohan 2016 LoE 2-; Mohan 2016 LoE 2-; Mwanri 2015 LoE 1-; Pu 2015 LoE 1+; Teede 2011 LoE 2++; Zhang 2011 LoE 2+).

Teede et al 2011 beschreiben, dass mit zunehmendem Alter das Risiko, einen GDM zu entwickeln, stetig ansteigt (25 J: 8,5% bis 35 J 14,3%, bei 40 J 17,4%) (Teede 2011 LoE 2++). Vor allem bei Kaukasierinnen und hispanischen Bevölkerungsgruppen ist mehr als bei Asiatinnen das mütterliche Alter ein unabhängiger Risikofaktor (Pu 2015 LoE 1+).

Bezüglich der Ethnizität wird in den neuesten Studien bestätigt, dass Frauen aus dem Mittleren Osten, Süd- und Ostasien (Indien, Pakistan, Bangladesch) sowie Afrika, das höchste Risiko haben, einen GDM zu entwickeln, während Kaukasierinnen das niedrigste Krankheitsrisiko aufweisen (Guariguata 2014 LoE 1-; Pu 2015 LoE 1+; Schwartz 2015 LoE 2+; Teede 2011 LoE 2++).

Einer der Haupteinflussfaktoren auf die Entwicklung eines GDM, ist der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft (Bouthoorn 2015 LoE 2+; Kun 2011 LoE 2+; Teede 2011 LoE 2++; Torloni 2009 LoE 2+). Mit steigendem BMI steigt die GDM-Prävalenz kontinuierlich (Torloni 2009 LoE 2+). Anhand einer Metaanalyse, welche 70 Studien mit 670 000 Patientinnen umfasste, zeigte sich, dass die Odds ratio (OR) für untergewichtige Frauen verglichen zu normalgewichtigen bei 0,75 liegt, während die OR bei übergewichtigen Frauen bei 1,97, bei moderat adipösen bei 3,01 und bei morbid adipösen bei 5,55 liegt. Eine Zunahme des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> führt zu einer Steigerung der GDM-Prävalenz um 0,92% (Torloni 2009 LoE 2+).

In einer Studie anhand von 7 500 Patientinnen (Bouthoorn 2015 LoE 2+) zeigte sich, dass Frauen mit dem niedrigsten verglichen zu dem höchsten Bildungsgrad 3x häufiger einen GDM entwickelten (OR 3,07; 95%-KI 1,37–6,89). Dies zeigte sich unabhängig von der Ethnizität, dem mütterlichen Alter, der Familienanamnese oder der Parität. Wahrscheinlich ist dies jedoch durch die höheren Raten an Übergewicht und Adipositas sowie Alkoholkonsum in diesen Klassen bedingt (Bouthoorn 2015 LoE 2+). Hedderston et al 2012 zeigte jedoch, dass sich das BMI assoziierte GDM-Risiko in verschiedenen Bevölkerungsgruppen signifikant unterscheidet. Bei asiatischen und philippinischen Frauen war schon bei normalem BMI (22–24,9 kg/m<sup>2</sup>) eine hohe GDM-Prävalenz (9,9 bzw. 8,5%) zu finden, während dieser Prozentsatz (> 8%) an GDM in afrikanischen und nicht hispanischer weißen Bevölkerungsgruppen erst bei einem höherem BMI (> 28 kg/m<sup>2</sup>) zu finden war (Hedderston 2012 LoE 2+). In einer Studie von Pu et al 2015 zeigte sich hingegen, dass Übergewicht und Adipositas ein Hauptrisikofaktor für GDM, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, war (Pu 2015 LoE 1+).

Ein starker unabhängiger Risikofaktor für GDM ist ein schon vorausgegangener GDM (Mohan 2016 LoE 2-; Schwartz 2015 LoE 2+; Teede 2011 LoE 2++). Teede et al 2011 bestätigt in seiner Studie, dass ein GDM in der vorherigen Schwangerschaft der höchste Risikofaktor (16-fach erhöhtes Risiko) für die neu-erliche Entwicklung eines GDM in der Folgeschwangerschaft ist. Daneben spielen die Ethnizität, erhöhtes mütterliches Alter, BMI und positive Typ-2-Diabetes Familienanamnese die bedeutendste Rolle. Bei positiver Familienanamnese für Typ-2-Diabetes ist die Prävalenz, einen GDM zu entwickeln, in dieser Arbeit fast verdoppelt (Teede 2011 LoE 2++).

Die Gesamt-Rezidivrate des GDM in einer Metaanalyse von Schwartz et al 2015 anhand von rund 19 000 Frauen lag bei 48% (Schwartz 2015 LoE 2+). Dabei zeigten Frauen der hispanischen Bevölkerungsgruppe, Afroamerikanerinnen und Asiatinnen eine signifikant höheres Rezidivrisiko als kaukasische Frauen (56% vs. 38%).

### Neueste Studien zu anderen Risikofaktoren:

Neueste Metaanalysen zeigen, dass auch ein Vitamin-D-Mangel mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, einen GDM zu entwickeln (Wei 2014 LoE 1+; Zhang 2015 LoE 1+/LoE 1-).

Bestätigt wird dies durch eine Metaanalyse an einem großen Patientinnenkollektiv (n = 16 500), die zeigt, dass bei Vitamin-Mangel das GDM-Risiko um 45% ansteigt (Lu 2016 LoE 1-). Zhang et al beschreiben, dass ein Vitamin-D-Spiegel < 4,93 mmol/l mit einem höheren Risiko (OR 1,53; 95%-KI 1,33–1,75) behaftet war, einen GDM zu entwickeln (Zhang 2015 LoE 1+/LoE 1-). Mit Vorsicht muss das Ergebnis einer prospektiven Studie an rund 2 000 Frauen von Zhou et al 2014 beurteilt werden. Sie postulierte, dass hohe Vitamin-D-Level, allerdings bei älteren Frauen, mit einer erhöhten Rate an GDM assoziiert seien (Zhou 2014 LoE 2+). Diese Ergebnisse scheinen jedoch eher auf ein höheres mütterliches Alter und fortgeschrittener Schwangerschaftswoche als auf erhöhte Vitamin-D-Level zurückzuführen zu sein.

Eine Metanalyse an etwa 2,5 Millionen Frauen zeigte, dass Schwangere, die einen männlichen Feten erwarteten, ein 4% höheres Risiko für GDM hatten, als bei einem weiblichen Feten (Jaskolka 2015 LoE 2+).

Morikawa et al zeigten in einer Studie, dass Zwillingschwangere kein erhöhtes GDM-Risiko gegenüber Einlingsschwangerschaften aufweisen (Morikawa 2015 LoE 2+).

Zwei Metaanalysen an einer großen Patientenzahl demonstrierten, dass Frauen mit Schlaf-Apnoe-Syndrom, auch nach Bereinigung bezüglich Adipositas, ein mehr als 2–3-fach erhöhtes GDM-Risiko aufwiesen (Luque-Fernandez 2013 LoE 1+; Pamidi 2014 LoE 1+).

Eine neue Studie anhand von mehr als 220 000 Frauen zeigte, dass eine Impfung gegen Influenza in der Schwangerschaft zu keinem schlechteren Schwangerschaftsoutcome, sondern sogar zu einem verringerten Diabetesrisiko führte (HR 0,88; 95%-KI 0,83–0,93). Die Autoren führen dieses überraschende Ergebnis auf ein höheres Gesundheitsbewusstsein und dadurch besseren Gesundheitsstatus von Patientinnen, die vermehrt an Gesundheitsprogrammen teilnahmen, zurück (Kharbanda 2013 LoE 2++).

Empfehlungen	Härtegrad
Bei der regionalen Versorgung sollten GDM-Prävalenz und Risikogruppen in der Bevölkerung beachtet und der Versorgungsgrad angepasst werden.	<b>B</b>

## 4 Prävention

Obwohl mittlerweile zahlreiche Studien zu Lebensstilmaßnahmen, wie Ernährungsumstellung und Bewegungssteigerung mit Versuch einer strengeren Gewichtskontrolle bzw. einer Beschränkung der Gewichtszunahme sowie auch Interventionsstudien mit Einnahme von Supplementen wie Myoinositol, Vitamin D, Probiotika oder Fischöl in der Schwangerschaft vorliegen, sind die Ergebnisse insgesamt bezüglich GDM-Prävention nicht konklusiv. Das mag auch an unterschiedlichen Selektionskriterien und meist kleinen Fallzahlen liegen. In einer rezenten Cochrane-Analyse wird ein günstiger Effekt von Myoinositol bei Italienerinnen in der Frühschwangerschaft beschrieben (Dosierungen: 2 g Myoinositol plus 200 mcg Folsäure zweimal täglich), mit einer Reduktion der GDM-Inzidenz um bis zu 57% (RR 0,43; 95%-KI 0,29–0,64), wenn die Substitution bis zur 13. Schwangerschaftswoche beginnt, wobei die Evidenz aber aufgrund verschiedener Limitationen der 3 eingeschlossenen RCTs als niedrig eingestuft wird (Crawford 2015 LoE 1-). Für Fischöl waren die Ergebnisse bisher negativ und für Probiotika gab es Hinweise auf günstige Effekte bei allerdings bisher bei geringen Fallzahlen und wenig Studien, so dass keine Meta-Analyse oder klare Empfehlung möglich sind (Barrett 2014 LoE 2+).

Eine medikamentöse Intervention mit Gabe von Metformin ab der 12. Schwangerschaftswoche brachte ebenso keine Reduktion des GDM-Risikos bei adipösen Schwangeren (Syngelaki 2016 LoE 1+/EK Ib).

Die Evidenz bezüglich einer GDM-Prävention durch Initiierung von Lebensstilmaßnahmen in der Schwangerschaft vor allem bei übergewichtigen und adipösen Frauen ist ebenfalls widersprüchlich. Während ein früherer Cochrane-Review keine Unterschiede in der Häufigkeit eines GDM bei Steigerung der körperlichen Aktivität im Vergleich zu Standardbehandlung bei schwangeren Frauen fand (Han 2012 LoE 1++), zeigte eine rezente größere Metaanalyse mit 13 RCTs und Einschluss von 2 873 gesunden schwangeren Frauen aller BMI-Klassen, dass Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität in der Schwangerschaft zu einer Reduktion von GDM um 31% (RR 0,69; 95%-KI 0,52–0,91) führten und die Gewichtszunahme in den Gruppen mit körperlicher Aktivität im Durchschnitt etwas geringer war (Gewichtsdifferenz -1,14 kg; 95%-KI -1,50 bis -0,78) (Sanabria-Martinez 2015 LoE 1+/EK Ia). Eine weitere aktuelle Cochrane-Analyse, die ausschließlich Studien mit kombinierten Interventionen aus Ernährungsmaßnahmen und körperlicher Aktivität berücksichtigte, fand keine niedrigere GDM-Inzidenz, aber weniger Frühgeburten (RR 0,71; 95%-KI 0,55–0,93) (Bain 2015 LoE 2++).

Ein australischer RCT mit gesunder Ernährung und eine italienische Studie mit einer Kombination aus Ernährung und Bewegung als Intervention konnten bei kleinen Fallzahlen und deutlich weniger Gewichtszunahme in der Schwangerschaft eine Verringerung der GDM-Prävalenz um 60–83% zeigen (Petrella 2014 LoE 2+/EK IIa; Quinlivan 2011 LoE 2+/EK IIa). In dem großen australischen RCT LIMIT (Dodd 2014 LoE 1+) mit 2 152 übergewichtigen oder adipösen Frauen zeigte sich allerdings trotz früher Intervention mit Lebensstilmaßnahmen, bestehend aus Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität, verglichen mit Routinemaßnahmen, kein Unterschied im Risiko für die Entstehung von GDM in der Schwangerschaft.

Ebenso zeigte ein weiterer großer RCT, UPBEAT, aus Großbritannien, dass gesunde Ernährung und körperliche Aktivität bei adipösen Frauen die Entwicklung eines GDM nicht vermindern konnten (Poston 2015 LoE 1+/EK Ib). In der kleineren finnischen RADIEL-Studie konnte wiederum bei Frauen mit sehr hohem Risiko (adipöse Schwangere oder Frauen mit GDM-Anamnese) durch individualisierte Lebensstilmodifizierung mit erhöhter körperlicher Aktivität in der Freizeit und besserer Qualität der Ernährung eine Reduktion der GDM-Prävalenz in der Interventionsgruppe um 39% verglichen mit einer Kontrollgruppe gezeigt werden (Koivusalo 2016 LoE 1-). In der DALI-Pilot-Studie (Simmons 2015 LoE 1+/EK Ib) wurden drei Interventionsgruppen – gesunde Ernährung, körperliche Aktivität und eine Kombination beider – miteinander verglichen, aber keine Unterschiede in der GDM-Inzidenz festgestellt. Nur 20% konnten dabei das Studienziel von < 5 kg Gewichtszunahme erreichen.

Zusammengefasst ergeben rezente Studien zur Prävention von Schwangerschaftsdiabetes bei Frauen mit erhöhtem Risiko widersprüchliche Aussagen bezüglich der Effektivität von Lebensstilmaßnahmen. Große RCTs konnten keine signifikante Reduktion der GDM-Prävalenz vor allem bei übergewichtigen und adipösen Schwangeren erkennen. Als Problem wird eine geringe Teilnahmebereitschaft adipöser Frauen an Lebensstilinterventionen beziehungsweise nach Studieneinschluss mangelnde Therapieadhärenz während der gesamten Schwangerschaft genannt. Kleinere Studien konnten sowohl Änderungen in der GDM-Prävalenz bzw. eine signifikant verminderte Gewichtszunahme feststellen. Jedoch sind hier entweder die Fallzahlen zu klein oder ist das Kollektiv zu heterogen, um generelle Aussagen treffen zu können. Die optimale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom präkonzeptionellen BMI für eine effektive Verminderung von negativem Schwangerschaftsoutcome ist derzeit nicht geklärt.

Rückblickend auf bisherige Ergebnisse, dürfte der Beginn mit Interventionen zu vermehrter körperlicher Aktivität oder gesünderer Ernährung in der Schwangerschaft für eine effektive Risikoreduktion zu spät sein. Darum sollte eine Lebensstiländerung bereits vor einer erneuten Schwangerschaft gestartet werden. Das zeigt auch eine Studie, die Bewegungsprogramme mit Beginn vor (OR 0,45; 95%-KI 0,28–0,75) oder erst in (OR 0,76; 95%-KI 0,70–0,83) der Frühschwangerschaft untersuchte (Tobias 2011 LoE 1+). Obwohl sich in dieser Meta-Analyse, die nicht ausschließlich RCTs aber dadurch eine sehr große Zahl Schwangerer einschloss, bei beiden Varianten eine signifikante Verminderung des GDM-Risikos fand, war der Effekt beim präkonzeptionellen Start deutlich größer (55% vs. 25% Risikoreduktion).

Weitere Studien sind nötig, bevor Supplemente wie Myoinositol eingesetzt und evidenzbasierte Empfehlungen zu Ernährung, Bewegung und optimaler Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zur GDM-Prävention formuliert werden können (Agha-Jaffar 2016 LoE 2+).

Empfehlungen	Härtegrad
Bei Frauen mit Übergewicht und Adipositas sollte bereits bei Schwangerschaftsplanung empfohlen werden, eine Gewichtsreduzierung durch gesunden Lebensstil zu beginnen und diesen in der Schwangerschaft beizubehalten.	<b>B</b>

## 5 Folgen für Mutter und Kind

### 5.1 Akute Folgen für die Mutter

Eine Fall-Kontrollstudie bei 300 Schwangeren mit GDM (Bhat 2010 EK IIa) ergab ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen ( $p < 0,001$ , OR 3,2) und Candidainfektionen ( $p < 0,001$ , OR 7,6). Eine epidemiologische Studie der Tulane University, New Orleans (Xiong 2006 EK IIa) belegte ein erhöhtes Risiko für Periodontitis mit einer OR von 5,33 (95%-KI 1,08–26,3).

Sowohl die australische ACTS-Studie (Ju 2008 EK IIa), eine Studie aus New South Wales, Australien (Shand 2008 EK III) als auch eine Populationsstudie mit Daten aus dem Schwedischen Geburtsregister (Fadl 2010 LoE 2+) weisen auf ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt  $< 37+0$  SSW hin (RR 1,68; 95%-KI 1,00–2,80;  $p = 0,05$  resp. OR 1,71 (95%-KI 1,58–1,86);  $p < 0,001$  resp. OR 1,47 (95%-KI: 1,38–1,57).

In einer retrospektiven Untersuchung (7 513 Einlingsschwangerschaften) aus Taiwan zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Risiko für Frühgeburt und Aufnahme des Neugeborenen auf die Intensivstation und der Anzahl pathologischer Glucosewerte beim 100-g-oGTT. (OR 3,31; 95%-KI 1,47–7,43) bzw. 6,31 (95%-KI 3,14–12,70) (Wang 2013 LoE 2+).

Es besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (Fadl 2010 LoE 2+): OR 1,69 (95%-KI 1,43–2,00,  $p < 0,001$ ) und Präeklampsie: OR 1,81 (95%-KI 1,64–2,00),  $p < 0,001$ . Auch die Studie von Shand (Shand 2008 EK III) zeigt ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (OR 1,74; 95%-KI 1,64–1,85). Die Sekundäranalyse der nordamerikanischen HAPO-Studienzentren bestätigen das erhöhte Risiko für Präeklampsie (OR 1,73; 95%-KI 1,32–2,27) und primärer Sectio (OR 1,31; 95%-KI 1,07–1,60) (Waters 2016 LoE 2+/EK IIa).

Ein erhöhtes Risiko für Sectiones, LGA (Geburtsgewicht über 90. Perzentile) und Schulterdystokie wird in der HAPO-Studie sowie im (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2008 LoE 2+) schwedischen Geburtenregister (Fadl 2010 LoE 2+) bestätigt: Sectio (OR 1,46; 95%-KI 1,38–1,54), LGA (OR 3,43; 95%-KI 3,21–3,67). Schulterdystokie (OR 1,56; 95%-KI 1,36–1,78), resp. (OR 2,74; 95%-KI 2,04–3,68).

Erhöhte Nüchternblutzuckerwerte  $\geq 91,8$  mg/dl (5,1 mmol/l) im oGTT waren in der retrospektiven Beobachtungsstudie von Zawiesjka et al signifikant assoziiert mit einer höheren Anzahl von Kindern mit Geburtsgewicht  $\geq 4 000$  g (19,3% versus 9,7%,  $p = 0,004$ , OR 2,2 (95%-KI 1,3–3,8)), und dem Beginn einer Insulintherapie in der Schwangerschaft (27,7% versus 9,1%,  $p < 0,001$ , OR 3,8 (95%-KI 2,3–6,5)) (Zawiesjka 2014 LoE 2++).

Eine grosse italienische Kohortenstudie mit 3 465 eingeschlossenen Schwangeren mit GDM zeigte im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine signifikant höhere Rate an Sectiones (34,9% vs. 33,2%) und LGA (8,7% vs 7,8%). Das Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes und die neonatale Mortalitätsrate waren nicht erhöht. Die Rate an angeborenen Fehlbildungen war signifikant erhöht (2,05% vs. 0,89%,  $p < 0,001$ ), 95%-KI 1,64–2,62), wahrscheinlich auf Grund eines vorbestehenden, nicht diagnostizierten Diabetes (Lapolla 2009 LoE 2+).

In einer prospektiven Studie mit 1 030 Frauen wurde die zusätzliche Auswirkung des BMI auf GDM und den Schwangerschaftsverlauf untersucht. Je höher der BMI war, desto höher war auch die Prävalenz für GDM. Schwangere mit BMI  $> 30,0$  kg/m<sup>2</sup>, hatten ein GDM-unabhängig erhöhtes Risiko für eine Sectio (RR 1,27; 95%-KI 1,07–1,50;  $p = 0,006$ ) und ein Geburtsgewicht  $> 90$  Perzentile (RR 1,38; 95%-KI 1,07–1,77;  $p = 0,01$ ) (Martin 2015 LoE 2+).

Höhergradige Geburtsverletzungen (OR 1,43 (95%-KI 1,24–1,65)) und postpartale schwere transfusionspflichtige Blutungen (OR 1,19; 95%-KI 1,00–1,42) waren in der Arbeit von Shand (Shand 2008 EK III) häufiger bei Frauen mit GDM.

Die Prävalenz für Depressionen in der Schwangerschaft lag in einer Studie aus Bangladesch bei Frauen mit GDM mit 25,92% signifikant höher als bei Schwangeren ohne GDM (18,3%) (Natasha 2015 LoE 2++).



Empfehlungen	Härtegrad
Es besteht ein erhöhtes Risiko für hypertensive Erkrankungen, Infektionen, Frühgeburt, Sectio, Geburtsverletzungen, postpartale Blutungen und Depressionen bei Schwangeren mit GDM, dies soll bei der Betreuung in der Schwangerschaft und postpartal mitberücksichtigt werden.	<b>A</b>
Bei adipösen Schwangeren mit GDM soll das erhöhte Risiko für maternale Komplikationen berücksichtigt werden.	<b>A</b>

## 5.2 Langzeitfolgen für die Mutter

### 5.2.1 Depression, Komplikationen unterer Harntrakt, metabolisches Syndrom

Obwohl sich die meisten Studien zu chronischen Folgeerkrankungen bei Frauen nach einem GDM auf die Manifestation eines Diabetes beziehen, liegen auch einige Langzeitbeobachtungen zu anderen assoziierten Erkrankungen vor: So finden manche Studien eine höhere Rate an postpartum *Depressionen* bei Frauen mit vorangegangenen GDM (Perinatal OR 1,85; 95%-KI 1,45–2,36); ein Jahr post partum (1,69; 95%-KI 1,27–2,23) (Kozhimannil 2009 LoE 2+/EK III). Die Datenlage ist aber bezüglich des Risikos für depressive Störungen bei Frauen mit oder nach GDM insgesamt inkonklusiv, meist liegen kleine Fallzahlen vor oder ist eine Selektion von niedrigeren sozialen Schichten oder übergewichtigen Frauen betroffen, wobei die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (OR 1,21; 95%-KI 1,02–1,46) und Kaiserschnittentbindungen (OR 4,32; 95%-KI 1,46–13,99) mit einem höheren Risiko assoziiert waren (Nicklas 2013 LoE 2+). Eine Insulintherapie in der Schwangerschaft scheint jedenfalls nicht mit einem höheren Risiko einherzugehen.

In einer longitudinalen US-Kohorten-Beobachtungsstudie zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen reproduktiven Faktoren und dem Auftreten bzw. einer Progression von Beschwerden im Bereich des *unteren Harntrakts* zeigte sich, dass sich lediglich mehr als zwei vaginale Geburten (OR 2,21 (95%-KI 1,46–3,35)), ein Uterusprolaps (OR 3,05; 95%-KI, 1,43–6,50) und – nur bei jungen Frauen – ein GDM als robuste Prädiktoren darstellen (Maserejian 2014 LoE 2-).

Nicht verwunderlich ist, dass einige Beobachtungsstudien bei Frauen nach GDM ein höheres Risiko für ein *metabolisches Syndrom* finden, nachdem dieses ja ein Cluster von typischen Diabetesrisikofaktoren, allen voran Insulinresistenz und (bauchbetontes) Übergewicht darstellt, und selbst mit einem deutlich höheren Diabetesrisiko einhergeht (Akinci 2010 LoE 2-). Diese Faktoren charakterisieren meist bereits die Frauen mit GDM-Diagnose schon in der Schwangerschaft. Ein Nüchternblutzuckerwert über 100 mg/dl (5,6 mmol/l) beim diagnostischen OGTT in der Schwangerschaft war unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (OR 2,49; 95%-KI 1,13–5,48) in den Folgejahren (Akinci 2010 LoE 2-). In diesem Zusammenhang soll auch auf die Kontrolle der Leberwerte und die Möglichkeit einer Steatose geachtet werden, da einige Studien einen Zusammenhang sowohl mit der Entwicklung eines GDM als auch dem Risiko eines Diabetes im Follow up aufzeigten und der einfach zu ermittelnde fatty-liver-index prognostisch hilfreich sein kann (Bozkurt 2012 LoE 2+/EK IIa; Sridhar 2014 LoE 2+/EK IIa).

### 5.2.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Bei Frauen mit GDM findet sich im Vergleich zu Frauen ohne GDM in der Schwangerschaft ein deutlich höheres Risiko, bereits in jüngerem Alter eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Ein gesteigertes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Angioplastie, Endarterektomie Carotis) wurde im Zusammenhang mit der späteren Entwicklung eines Diabetes beobachtet, der nach 11,5 Jahren bei Frauen mit GDM in 27% vs. 3,2% bei Frauen ohne GDM nachgewiesen wurde (Shah 2008 EK III). Die Analyse einer noch größeren Kohorte aus Kanada



bestätigte, dass bei GDM-Diagnose innerhalb von 12 Jahren Nachbeobachtungszeit ein 66% (HR 1,66; 95%-KI 1,30–2,13) größeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestand, als wenn kein positiver Screeningtest vorlag, und dass selbst milde Störungen mit einem Risikoanstieg einhergingen (Retnakaran 2009 LoE 2++). In einer weiteren Studie (Carr 2006 EK IIb) war ein GDM in der Anamnese ebenfalls assoziiert mit einer höheren Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen. Untersucht wurden Frauen mit und ohne GDM in einer Schwangerschaft, die adipös waren ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) und außerdem eine positive Familienanamnese für Typ-2-Diabetes aufwiesen. Eine Studie aus Israel belegt ebenfalls ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Morbidität bei Frauen mit Anamnese eines GDM innerhalb von 10 Jahren nach der Geburt: Rate der kardiovaskulären Morbidität inklusive nicht-invasive kardiologische Maßnahmen (OR 1,8; 95%-KI 1,4–2,2), einfache kardiovaskuläre Ereignisse (OR 2,7; 95%-KI 2,4–3,1) und totale kardiovaskuläre Hospitalisierungen (OR 2,3; 95%-KI 2,0–2,5) (Kessous 2013 LoE 2++). Dabei war ein GDM auch unabhängig von anderen Risikofaktoren mit dem Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Problemen verbunden.

Empfehlungen	Härtegrad
Frauen nach GDM sollen frühzeitig Interventionsmaßnahmen zur Prävention oder Reduktion von kardiovaskulären Risiken und Diabetes-Risiken angeboten werden.	<b>A</b>

### 5.2.3 Wiederholungsrisiko für GDM

Nach Schwangerschaften mit GDM besteht für Frauen kaukasischer Herkunft ein Risiko von 35–50% für das erneute Auftreten einer Glukosetoleranzstörung in weiteren Schwangerschaften. Als Risikofaktoren gelten Adipositas ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), Anzahl der Schwangerschaften, GDM-Diagnose vor 24+0 SSW in früheren Schwangerschaften, Insulintherapie, ein Abstand von  $< 24$  Monate zwischen den Schwangerschaften, eine Gewichtszunahme von mehr als 3 kg zwischen den Schwangerschaften (MacNeill 2001 EK III; Major 1998 EK IIb; Moses 1996 EK III) und eine erhöhte Nüchtern-Blutglukose zwei Monate postpartum (Kwak 2008 EK IIb). Eine Populations-Studie in Kalifornien untersuchte von 1991 bis 2008 bei 78 000 Frauen das Risiko für einen erneut auftretenden GDM in den nachfolgenden Schwangerschaften. Frauen mit bzw. ohne GDM in der ersten Schwangerschaft hatten in 41,3% vs. 4,2% einen GDM in der zweiten Schwangerschaft (OR 13,2; 95%-KI: 12,0–14,6). Bei Frauen mit GDM in der ersten aber nicht in der zweiten Schwangerschaft stieg das Risiko in der dritten Schwangerschaft um das 6,3-fache an (95%-KI 4,5–9,0). Bei Frauen mit GDM in beiden Schwangerschaft erhöhte sich das Risiko um das 25,9-fache (95%-KI 17,4–38,4), wobei keine signifikante Abhängigkeit zu den Intervallen zwischen den Schwangerschaften gefunden wurde (Getahun 2010 EK III). Für Frauen europäischer Herkunft wurden unterschiedliche Wiederholungsrisiken für einen GDM ermittelt: In der zweiten Schwangerschaft 40% nach einem GDM in der ersten Schwangerschaft; in der dritten Schwangerschaft 20% bei GDM in der ersten, aber nicht in der zweiten Schwangerschaft, GDM-Risiko rund 50% in der dritten Schwangerschaft nach GDM in der zweiten Schwangerschaft, unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen eines GDM in der ersten Schwangerschaft.

Bei Ethnizität mit hohem Diabetesrisiko (Asien, Lateinamerika) erhöht sich das Nachfolgerisiko auf 50–84% (Getahun 2010 EK III; Kim 2007 EK IV; Kwak 2008 EK IIb).

Empfehlungen	Härtegrad
Bei Schwangeren mit Z.n. GDM soll das erhöhte Risiko für das erneute Auftreten von GDM berücksichtigt werden.	<b>A</b>
Es sollte ein frühzeitiges Screening auf GDM bereits im 1. Trimenon erfolgen.	<b>B</b>

### 5.3 Akute Folgen für das Kind

Das erhöhte intrauterine Glukoseangebot führt zu einer gesteigerten fetalen Insulinsekretion, alle Symptome des „diabetischen Fetopathie“ beruhen auf dem fetalen Hyperinsulinismus. Der wachstumssteigernde Effekt des Insulins insbesondere auf das weiße Fettgewebe ist mit einem erhöhten Geburtsgewicht verbunden, zudem erfolgt eine Deposition von Glykogen im Herzmuskel. Man spricht von Makrosomie, wenn ein Geburtsgewicht von über 4 000 g vorliegt. Da diese Definition nicht das Schwangerschaftsalter berücksichtigt, ist die Angabe „large for gestational age“, abgekürzt LGA, präziser, da diese Definition für ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile steht. Infolge eines erhöhten intrauterinen Erythropoietinspiegels steigt der fetale Hämatokrit. Die fetale Surfactantbildung ist reduziert. Bei der Geburt zeigt sich in unterschiedlichem Ausmaß eine diabetischen Fetopathie mit Hypoglykämien, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie. Dies Krankheitsbild und seine Behandlung sind Gegenstand der AWMF-Leitlinie 24-006 (Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter), auf die an dieser Stelle verwiesen wird (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) 2010).

### 5.4 Langzeitfolgen für das Kind

Zahlreiche Studien deuten auf ein erhöhtes kindliches Risiko für Übergewicht und Adipositas nach GDM hin (Nehring 2013 LoE 2+/EK IIa; Page 2014 LoE 2+/EK IIa; Schaefer-Graf 2005 LoE 2+/EK IIb). Ebenso wird eine höhere Prävalenz von Typ-2-Diabetes und Prediabetes bei Nachuntersuchungen im Alter von 18-27 beschrieben (Clausen 2008 LoE 2+). Werden jedoch mütterlicher BMI und andere Faktoren in die Analyse mit einbezogen, ist dieser Zusammenhang in einigen Studien nicht mehr nachweisbar (Bider-Canfield 2017 LoE 2+/EK IIa; Kim 2011 LoE 1+/EK Ia; Nilsson 2014 LoE 2+/EK IIa; Pham 2013 LoE 2+/EK IIa) oder nur in Mädchen sichtbar (Sparano 2013 LoE 2+/EK IIa). Die Studien demonstrieren eine inkonsistente Evidenz für den Zusammenhang von GDM und kindliche Adipositas (Kim 2011 LoE 1+/EK Ia).

In anderen Studien ist der Zusammenhang abgeschwächt, aber er besteht weiter, insbesondere für das metabolische Syndrom (Clausen 2008 LoE 2+). Die Auswertung einer größeren finnischen Geburtskohorte (n = 4 168) ergab, dass Kinder von normalgewichtigen Müttern mit GDM postpubertär keine erhöhten Raten von Adipositas und Übergewicht haben (Pirkola 2010 LoE 2+/EK IIa), im Gegensatz zu Kindern von übergewichtigen Mütter oder Vätern. Da für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas von Mutter und Kind geteilte Lebensstil- und genetische Faktoren von großer Wichtigkeit sind, die in statistischen Analysen nicht ausreichend korrigiert werden können, lässt sich die Frage nach einer möglicherweise dauerhaft erhöhten kindlichen Adipositasneigung nach GDM im Sinne einer fetalen Programmierung nur durch Daten aus randomisierten Studien beantworten. Drei randomisierte Interventionsstudien bei Schwangeren mit mildem GDM, in denen sich mit einer intensivierten Therapie in der Schwangerschaft nicht nur mütterliche Stoffwechselfparameter verbessern, sondern auch erfolgreich Parameter der diabetischen Fetopathie beeinflussen ließen (LGA, postnatale Hypoglykämien), konnten keinen Einfluss dieser pränatalen Interventionen auf die kindliche Glukosetoleranz oder Übergewichtigkeit mit 5–10 Jahren nachweisen (Gillman 2010 LoE 2+/EK IIa; Landon 2015 LoE 1+/EK Ib; Malcolm 2006 LoE 2+/LoE IIa).

Neben dem elterlichen BMI erwies sich LGA als ein weiterer unabhängiger Prädiktor für kindliches Übergewicht (Schaefer-Graf 2005 LoE 2+/EK IIb).

Nach derzeitiger Evidenz kann die Behandlung des GDM allein nicht erreichen, dass eine spätere Adipositas des Kindes verhindert wird. Eine adäquate Behandlung des GDM kann einem LGA-Geburtsgewicht vorbeugen, reicht allein jedoch nicht aus, eine spätere Adipositas zu verhindern, wenn die Eltern ebenfalls adipös sind.

## 6 Screening

### 6.1 Allgemeines Screening

#### 6.1.1 Screening nach Mutterschaftsrichtlinien: 50-g-Screeningtest

Im März 2012 wurde das Blutzucker-Screening auf GDM in die Mutterschaftsrichtlinie aufgenommen. Vorgesehen ist, dass bei jeder Schwangeren zwischen 24+0 und 27+6 SSW ein 50-g-Suchtest (Glucose Challenge Test, GCT) angeboten werden muss. Der GCT wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme und der Tageszeit im nicht-nüchternen Zustand mit dem Trinken von 50 g wasserfreier Glukose in 200 ml Wasser durchgeführt. Die Messung der Blutglukose erfolgt aus venösem Plasma. Für detaillierte Angaben zur Präanalytik, Methodik und Bewertung bei der Bestimmung von Plasma-Glukose wird auf die Praxisempfehlung "Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus" (Nauck 2017) verwiesen. Ein Blutglukosewert von  $\geq 135$  mg/dl (7,5 mmol/l) eine Stunde nach Ende des Trinkens der Testlösung gilt als positives Screening und erfordert einen anschließenden diagnostischen 75-g-oralen-Glukosetoleranztest (oGTT). Dieses Procedere wird als zweizeitiges Screening bezeichnet, da zur Diagnosestellung ein zweiter Test benötigt wird. Nur wenn der Blutglukosewert nach dem 50-g-Belastungstest  $> 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) liegt, wird die Diagnose GDM direkt gestellt und ein oGTT ist obsolet (siehe Flowchart Abbildung 3).

Der Suchtest ist freiwillig und beruht auf einem informierten Konsens, hierzu soll nach SGB V neben der mündlichen Information auch das GBA-Merkblatt vor dem Test ausgehändigt werden.

Mit der Entscheidung für ein zweizeitiges Screening im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien folgte der Gemeinsame Bundesausschuss dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Autoren des Gutachtens fanden nach Datenlage 2011 einen Nutzen der GDM-Therapie zur Reduzierung GDM-assoziierter Schwangerschaftskomplikationen auf der Basis von zwei Interventionsstudien (Crowther 2005 LoE 1-; Landon 2009 LoE 1-), in denen die Diagnose GDM mit einem zweizeitigem Screening gesichert wurde. Der Nutznachweis beschränkt sich daher, nach Auffassung der Autoren, auf Schwangere mit Diagnosestellung im Rahmen eines zweizeitigen Screenings.

Das Screening per 50-g-Test ist das obligate Procedere nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien (MuRiLi), wegen der fehlenden Evidenz wird dieses zweizeitige Screening nicht von den Fachgesellschaften empfohlen.

Vielen Schwangeren und Frauenärzten ist inzwischen bekannt, dass der 50-g-Test als Screening ungeeignet und nicht an den IADPSG/WHO-Kriterien validiert ist. Daher wird von informierten Frauen der 75-g-Test primär verlangt oder auch ärztlich primär angeboten, was nach deutscher Arztrecht-Lage nach entsprechender Aufklärung der Schwangeren zulässig ist (analog zu IGEL-Leistungen), nur kann er dann bei Kassenversicherten nicht abgerechnet werden.

##### 6.1.1.1 Reproduzierbarkeit des 50-g-Screeningtests

Die Untersuchungsbedingungen und Reproduzierbarkeit des GCT sind umstritten. Ein Problem ist, dass der Test unabhängig von Tageszeit und dem Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme durchgeführt wird. In einer kontrollierten Studie von Lewis et al. (Lewis 1993 EK IIa) wurde nachgewiesen, dass der 1-Stunden-Glukosewert bei Durchführung des Testes nüchtern signifikant höher war als bei Durchführung des Testes nach einer Mahlzeit 1 oder 2 Stunden zuvor (Staub-Traugott-Effekt). Weitere Studien von Sermer (Sermer 1998 EK IIb) und Cetin (Çetin 1997 EK IIb) bestätigen diese Schlussfolgerung. Die Sensitivität/Spezifität und Falsch-Positivrate (FPR) ist ebenfalls abhängig vom Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme. Bei  $< 1$  Stunde liegt die Sensitivität für den Grenzwert 135 mg/dl (7,5 mmol/l) bei 82,3%, die Spezifität bei 75,0% und die FPR bei 23,3% während bei  $> 3$  Stunden Abstand die Sensitivität 87,0%, die Spezifität 76,4% und die PPV 26,6% betragen (Sermer 1998 EK IIb).

Kirkpatrick (Kirkpatrick 1988 EK IIb) berichtet über eine signifikante Abhängigkeit der Werte von dem Tageszeitpunkt der Durchführung mit einem höheren Ergebnis nach 11:00 Uhr vormittags ( $n=1\,511$ ,  $106\text{ mg/dl}$  ( $5,9\text{ mmol/l}$ ) vs.  $99\text{ mg/dl}$  ( $5,5\text{ mmol/l}$ ),  $p < 0,0001$ ).

Bei Schwangeren mit positivem 50-g-Test, bei denen der Test vor 9:00 Uhr durchgeführt wurde, wurde bei anschließenden 100-g-oGTT in 26,9% GDM diagnostiziert. Beim 50-g-Test nach 13:00 Uhr waren es nur noch 21,5% bzw. 50% vs. 30%, wenn die Diagnose IGT dazu genommen wurde (Goldberg 2012 LoE 2+/EK IIb).

Sacks et al. (Sacks 1989 EK IIa) haben den GCT kurzfristig an zwei aufeinander folgenden Tagen wiederholt. Sie stellten fest, dass bei Durchführung eines einzelnen Testes in 27% der Fälle der GDM nicht erkannt worden wäre. Sie beschreiben den GCT als „mäßig reproduzierbar“.

#### 6.1.1.2 Sensitivität des 50-g-Screeningtests

Problematisch ist beim GCT, wie auch an anderen Blutglukose-Screeningmethoden, die fehlende Validierung des Grenzwertes an perinatalen Endpunkten, wie es bei den diagnostischen IADPSG- Grenzwerten für den oGTT basierend auf der HAPO-Studie erfolgte. Die Validierung erfolgte für die Sensitivität des CGT, also die Sicherheit, mit der durch den CGT ein erhöhtes Risiko für GDM erkannt werden kann. Ein großes Manko der vorliegenden Studien zur Sensitivität ist, dass sie vor Etablierung der IADPSG-Kriterien durchgeführt wurden, die niedrigere Grenzwerte vorsehen und bereits bei einem pathologischen Wert die Diagnose GDM stellen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Sensitivitätsangaben auf die aktuellen diagnostischen Kriterien strenggenommen nicht zulässig.

In einem Cochrane-Review von 2014 kommen die Autoren nach Evaluation von vier Studien mit insgesamt 3 972 Frauen zu dem Ergebnis, dass keine ausreichende Evidenz vorliegt, die eine Aussage darüber zulässt, ob ein generelles Screening mit einem 50g-GCT das Outcome von Mutter und Kind in der Schwangerschaft verbessert (Tieu 2014 LoE 1-). Eingeschlossen waren hier Studien aus den Jahren 1992, 1994, 2000 und 2003. Eine weitere prospektiv randomisierte Studie von Sevet und Autoren vergleicht das maternale Outcome von Patientinnen, die entweder mittels 75-g-oGTT (IADPSG-Kriterien) oder einem 50-g-GCT ( $140\text{ mg/dl}$  ( $7,8\text{ mmol/l}$ ) Cutoff) gefolgt von einem 100-g-oGTT (C & C-Kriterien) gescreent wurden. Diese Studie zeigt mit hoher Evidenz, dass ein Screening mit dem 75-g-oGTT zu einer höheren Rate an diagnostiziertem GDM führt (14,5% vs. 6%). Gleichzeitig war die Rate von Präeklampsie (1,2% vs. 4% und makrosomen Kindern (3,3% vs. 5,1%) in der Gruppe der mit 75-g-oGTT negativ getesteten im Vergleich zu den mittels 50-g-CGT negativ getesteten Schwangeren signifikant niedriger. Nach Adjustierung für maternales Alter, BMI, Gravität und Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt des Screenings waren diese Unterschiede jedoch nicht weiter signifikant. Unklar bleibt dabei, ob im Rahmen dieser Studie Frauen selektiv zum Test geschickt wurden oder ein unselektiertes generelles Screening aller Schwangeren erfolgte. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen dennoch, dass die Durchführung eines 75-g-oGTT im zweiten Trimenon besser geeignet ist, alle Frauen zu identifizieren, die von einer Therapie des GDM profitieren (Sevet 2014 LoE 1-).

Prutsky und Autoren führten 2013 eine Metanalyse, in die RCTs und Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden, zum Vergleich verschiedener Screeningmethoden durch. Wegen des Mangels an Literatur, die Screening mit Nicht-Screening vergleicht, kommen die Autoren hier zu dem Schluss, dass es keine hochqualifizierte Evidenz für die vergleichende Bewertung der verschiedenen Screeningmethoden gibt. Sie erarbeiten aus der Literatur eine Übersicht über die aktuelle Wertigkeit des 50-g-GCT im Bezug auf Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom gewählten Cutoff (Tabelle 1 (Prutsky 2013 LoE 1++)).

**Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität für 1-stündiges 50-g-GCT (aus (Prutsky 2013 LoE 1++))**

1-Hour 50-g-GCT								
Cutoff points	130	140	150	160	170	180	190	200
No. of studies	4	9	3	4	3	4	5	4

Sensitivity range, %	54–100	55–98	75–93	58– 82	41–71	35–57	21– 46	12–38
Specificity range, %	69–90	30 –96	26 –96	60–98	76 –97	87–91	93–97	96 –99

Logistische Regressionsanalysen zeigen dabei, dass ein Cutoff im Screening von 130 mg/dl (7,2 mmol/l) einen stärkeren Einfluss auf die Vermeidung eines schlechten neonatalen Outcomes hat, als ein Cutoff von 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Zusätzlich zeigen die hier vorgestellten Analysen, dass der Nüchtern-BZ-Wert eine hohe Korrelation zum feto-maternalen Outcome hat (Goldberg 2012 LoE 2+/EK IIb; Prutsky 2013 LoE 1++). Im gleichen Jahr erscheint eine zweite Arbeit im Auftrag der US-amerikanischen Task Force zu Präventionsmaßnahmen im Gesundheitswesen. Die Autoren vergleichen hier die verschiedenen Screeningmethoden in Hinsicht auf die diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Grenzwerte (Donovan 2013 LoE 2++). In Tabelle 2 findet sich eine Zusammenstellung der Screeningmethoden, die in den in diesem Review eingeschlossenen Studien evaluiert wurden. Es handelt sich jeweils um ein zweizeitiges Vorgehen. Angeben sind die Sensitivität, die Spezifität sowie die Posttestwahrscheinlichkeiten für negative und positive Testresultate.

**Tabelle 2: Diagnosemerkmale von Screening-Tests für Gestationsdiabetes (aus (Donovan 2013 LoE 2++))**

Threshold	Studies, n	Screening Test	Criteria	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)	9	50-g-OGCT	CC	85 (76-90)	86 (80-90)	5,9 (4,2-8,3)	0,18 (0,11-0,29)
≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)	3	50-g-OGCT	ADA (2000-2010)	88(86-97)*	84(79-87)*	6,0 (5,1-7,0)*	0,16 (0,06-0,45)*
≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)	7	50-g-OGCT	NDDG	85 (73-92)	83 (78-87)	5,1 (3,9-6,6)	0,18 (0,10-0,34)
≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)	1	50-g-OGCT	CDA	81 (58-95)	69 (59-79)	2,6 (1,8-3,8)	0,27 (0,11-0,67)
≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)	3	50-g-OGCT	WHO	70(43-85)*	89 (73-94)*	6,5 (5,1-8,3)*	0,33 (0,22-0,52)*
≥ 130 mg/dl (≥ 7,2 mmol/l)	6	50-g-OGCT	CC	99 (95-100)	77 (68-83)	4,2 (3,0-5,9)	0,02 (0,003-0,08)
≥ 130 mg/dl (≥ 7,2 mmol/l)	3	50-g-OGCT	NDDG	88(67-90)*	66 (47-84)*	2,7 (1,8-3,9)*	0,14 (0,34-0,55)*
≥ 220 mg/dl (≥ 12,2 mmol/l)	1	50-g-OGCT	CC	17 (12-24)	100 (99-100)	Undefined	0,83 (0,78-0,89)
≥ 85 mg/dl (≥ 4,7 mmol/l)	4	Fasting plasma glucose	CC	87 (81-91)	52 (50-55)	1,8 (1,6-2,0)	0,25 (0,16-0,38)
≥ 90 mg/dl (≥ 5,0 mmol/l)	4	Fasting plasma glucose	CC	77 (66-85)	76 (75-77)	3,2 (2,9-3,6)	0,30 (0,20-0,46)
≥ 92 mg/dl (≥ 5,1 mmol/l)	3	Fasting plasma glucose	CC	76(26-80)*	92 (90-95)*	7,4 (4,0-13,9)*	0,27 (0,13-0,54)*
≥ 95 mg/dl (≥ 5,3 mmol/l)	5	Fasting plasma glucose	CC	54 (32-74)	93 (90-96)	8,2 (5,9-11,5)	0,49 (0,31-0,79)
5,0%	1	HbA <sub>1c</sub>	CC	92(86-96)	28 (23-33)	1,3 (1,2-1,4)	0,28 (0,15-0,50)
5,3%	1	HbA <sub>1c</sub>	IADPSG	12 (7-18)	97 (95-98)	3,9 (2,0-7,7)	0,91 (0,86-0,97)
5,5%	1	HbA <sub>1c</sub>	ADA (2000-2010)	86 (72-95)	61 (57-65)	2,2 (1,9-2,6)	0,23 (0,11-0,48)
7,5%	1	HbA <sub>1c</sub>	ADA (2000-2010)	82 (72-90)	21 (17-26)	1,0 (0,93-1,2)	0,85 (0,52-1,40)



Threshold	Studies, n	Screening Test	Criteria	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
ADA = American Diabetes Association; CC = Carpenter-Coustan; CDA = Canadian Diabetes Association; HbA1C = hemoglobin A1c IADPSG = International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; NDDG = National Diabetes Data Group; OGCT = oral glucose challenge test; WHO = World Health Organization. * Median (range).							

Die Daten zeigen, dass ein Grenzwert von 130 mg/dl (7,2 mmol/l) im GCT die Sensitivität bei verringerter Spezifität erhöht. Wegen des angeschlossenen, die Diagnose sichernden zweiten Testes, braucht der Screeningtest keine hohe Spezifität. Die Frage nach dem größeren Schaden der verpassten Diagnose auf der einen Seite und dem Schaden der Mütter, die umsonst den zweiten Test machen müssen, wird dabei nicht beantwortet.

Ein weiteres Problem der Screeninguntersuchung mit nur einem Blutzuckerwert nach Glukosebelastung stellt die fehlende Information zum Nüchternblutglukosewert dar. Bei der HAPO-Population wäre bei 33% der Patientinnen die Diagnose GDM über die alleinige Erhöhung des Nüchtern-BZ (> 92 mg/dl (5,1 mmol/l)) gestellt worden. Diese werden im 50-g-Screening wegen der fehlenden Nüchtern-Blutzuckermessung nicht erfasst (Metzger 2014 LoE 2+). Auch hierdurch wird die Zuverlässigkeit des 50-g-GCT maßgeblich in Frage gestellt.

### 6.1.2 Nüchtern-Blutzucker als Screeningtest

Die Messung der Nüchternblutglukose ist eine alternative Screeningmethode, die eine höhere Reproduzierbarkeit hat als der CGT, einfacher durchführbar und weniger zeitaufwendig ist. Der Nüchtern-BZ zeigt eine direkte Korrelation zum Outcome unabhängig von den anderen BZ-Werten des oGTTs (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2008 LoE 2+; Sermer 1995 LoE 2+). Die oben genannte Metaanalyse aus dem Jahr 2013 zeigt, dass ein Grenzwert für die Nüchternblutglukose von 85 mg/dl (4,7 mmol/l) eine Sensitivität ähnlich der dem GCT aufweist (siehe Tabelle 2). Allerdings wurde die Validität des Screenings mittels Nüchternblutglukose in den vorliegenden Studien ebenfalls nur mittels 100-g-oGTT nach den Kriterien von Carpenter-Coustan (nüchtern 95 mg/dl (5,3 mmol/l), 1h 180 mg/dl (10 mmol/l), 2h 155 mg/dl (8,6 mmol/l) und GDM-Diagnose bei 2 pathologischen Werten) untersucht. Einschränkung wird darauf hingewiesen, dass es bezüglich der Wertigkeit der Nüchternblutglukose als Screeningmethode wahrscheinlich populationsbedingte Unterschiede gibt und zum Beispiel weniger geeignet ist bei asiatischen Patientinnen. In der HAPO-Studie hatten in den Studienzentren in Bangkok und Hongkong nur 24 bzw. 26% der Schwangeren einen erhöhten Nüchternblutzucker, während es in anderen Zentren bis zu 73% (Kalifornien) waren (Sacks 2012 LoE 2+).

Ein Screening mittels Nüchternblutzucker könnte in Abhängigkeit von den Grenzwerten 33%–50% der 75-g-oGTTs vermeiden. Die Durchführung des 75-g-oGTT mit 24+0–28+0 SSW nur bei einem Nüchternwert von 81–90 mg/dl (4,5–5,0 mmol/l) scheint ein sinnvolles Vorgehen. Werte  $\geq 92$  mg/dl (5,1 mmol/l) erfüllen bereits die IADPSG-Kriterien für GDM; bei einem Wert von  $\leq 79$  mg/dl (4,4 mmol/l) fand sich in der HAPO-Studie ein gutes Schwangerschaftsoutcome (Agarwal 2016 EK IIb). In einem arabischen Kollektiv, generell gescreent mittels eines 75-g-oGTT (IADPSG-Kriterien) und einer Prävalenz des GDM von 37,7%, konnte gezeigt werden, dass so bei 50,6% der Schwangeren auf einen oGTT hätte verzichtet werden können (28,9% hatten einen Wert  $\geq 91,8$  mg/dl (5,1 mmol/l), 21,7%  $\leq 79,2$  mg/dl (4,4 mmol/l) (Agarwal 2010 EK IIb). In einem schweizerischen Kollektiv, ebenfalls untersucht mittels eines diagnostischen oGTT gemäß der IADPSG-Kriterien (Prävalenz des GDM 10,9%), hätte bei 63,8% der Schwangeren auf einen oGTT verzichtet werden können, wenn bei einem Nüchternwert  $< 79,2$  oder  $\geq 91,8$  mg/dl ( $< 4,4$  oder  $\geq 5,1$  mmol/l) kein oGTT durchgeführt worden wäre, allerdings lag die Sensitivität des Vorgehens nur bei 78,5%. 21,5% der Schwangeren mit GDM hatten einen Nüchternblutzucker  $\leq 79,2$  mg/dl (4,4 mmol/l) (Ryser Ruetschi 2016 LoE 2+).

In der Schweiz findet das zweistufige Vorgehen mittels Nüchternblutglukosebestimmung als Screening Anwendung. Die Sensitivität liegt laut Ryser bei 78,5–96,9% (Trujillo, LoE 2+). Liegt der Nüchtern-BZ  $\geq 91,8$  mg/dl (5,1 mmol/l) (und die Frau ist tatsächlich nüchtern), ist die Diagnose GDM gegeben. Ist der Wert  $< 79,2$  mg/dl (4,4 mmol/l), so ist die Diagnose eines GDM wenig wahrscheinlich. Diese Variante erlaubt, bei 40–63% der

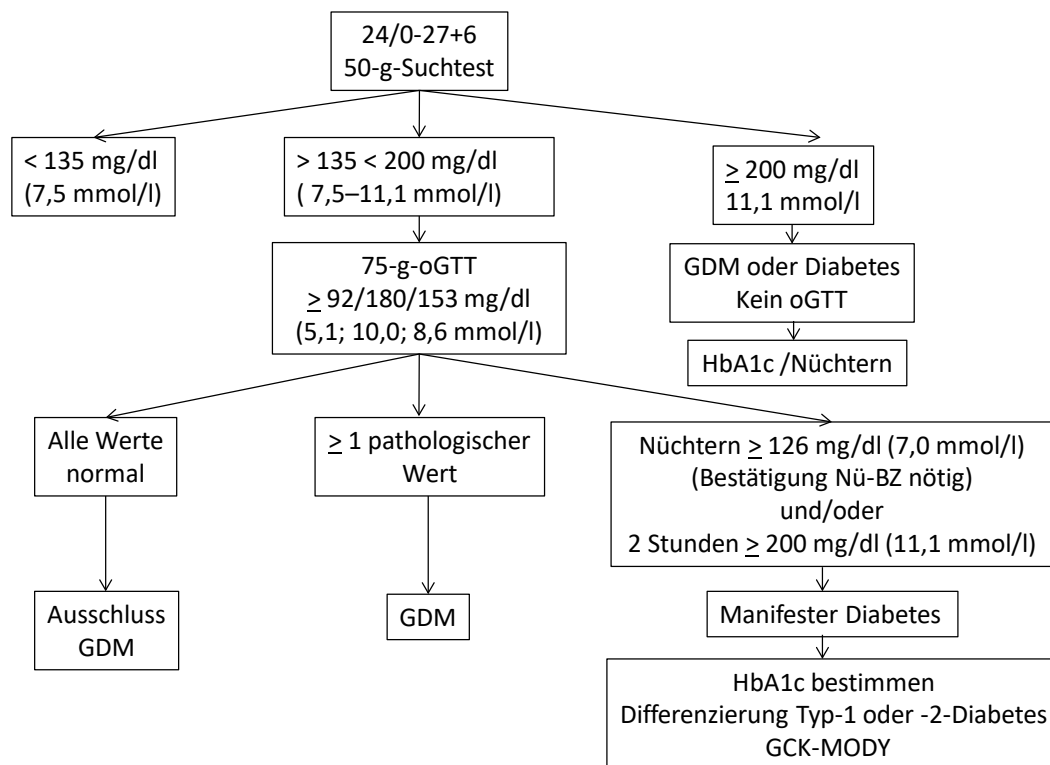
Frauen auf den oralen Belastungstest zu verzichten. Bedingung für diese Strategie ist, dass das Laborresultat sehr schnell zur Verfügung steht oder aber, dass der allfällig notwendige orale Glucosetoleranztest mit 75 g Glucose an einem anderen Tag wiederholt wird, wenn der Wert zwischen 79,2 und 91,8 mg/dl (4,4 und 5,0 mmol/l) liegt (Ryser Ruetschi 2016 LoE 2+).

### 6.1.3 HbA1c als Screeningmethode

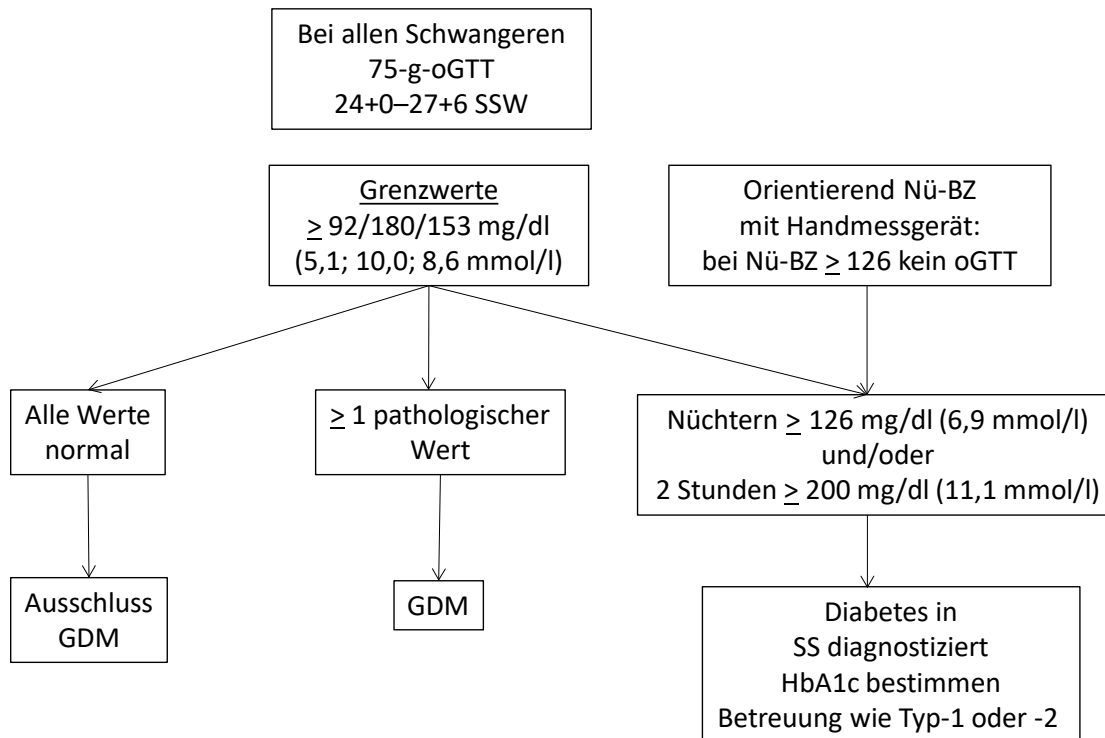
Screening mittels HbA1c hat eine deutlich geringere Sensitivität für das Vorliegen eines positiven 75-g-oGTT nach IADSPG-Kriterien (Tabelle 2) als GCT und Nüchternblutzucker, hat aber möglicherweise einen hohen Nutzen in der Entdeckung von Patientinnen mit bisher nicht diagnostiziertem vorbestehendem Diabetes mellitus. Eine Subanalyse der HAPO-Studie zeigte, dass die Assoziation des HbA1c mit einem erhöhten Geburtsgewicht und Insulinwerten im Nabelschnurblut > 90. Perzentile geringer ist als bei jedem einzelnen Blutzuckerwert des oGTT und damit keine zuverlässig sensitive Alternative zum oGTT darstellt, wenn man sich am neonatalen Outcome orientiert. Interessant ist, dass der Mean des HbA1c mit 24+0 bis 32+0 SSW bei  $4,79 \pm 0,4$  SD lag, also deutlich niedriger als außerhalb der Schwangerschaft (Lowe 2012 LoE 2++).

Studien zur Bestimmung der entsprechenden Cutoff-Werte, die möglicherweise auch an das Schwangerschaftsalter angepasst werden müssen, liegen bisher nicht vor. Eine neue Arbeit von Sevket 2014, die HbA1c und GDM-Diagnose nach IADPSG im dritten Trimester vergleicht, berichtet bei einem Cutoff 5,2% von einer Sensitivität von 64,15% und Spezifität von 67,48% (Sevket 2014 LoE 1-). Ein HbA1c von 5,0% zeigte unter Anwendung von Carpenter & Coustan-Kriterien eine Sensitivität von 97%, aber 5% gilt als unterer Normalwert für den HbA1c. Somit müssten sehr viele Schwangere im Anschluss zur Diagnosesicherung einen oGTT bekommen, die Spezifität ist mit 27% niedrig (Prutsky 2013 LoE 1++). Kwon vergleicht ebenfalls HbA1c vs. 100-g-oGTT (C&C: 95/180/155 mg/dl (5,3/10/8,6 mmol/l)). Ein HbA1c-Cutoff von 5,0% hatte eine 91,3%-Sensitivität und 62%-Spezifität, ein Cutoff von 5,2% zeigte eine Sensitivität von 73,6% und Spezifität 77,2% (Kwon 2015 EK III).

**Abbildung 3: Screening auf Gestationsdiabetes im 3. Trimenon nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien**



**Abbildung 4: Evidenzbasiertes Screening- und Diagnostikprocedere; Screening ohne Vortest, GDM-Diagnose nach IADPSG-Kriterien (92/180/153 mg/dl bzw. 5,1/10,0/8,6 mmol/l)**



Empfehlungen	Härtegrad
Nach der vorliegenden Evidenz soll bei Schwangeren ein 75-g-oGTT zwischen 24+0 SSW und 27+6 SSW durchgeführt werden.	<b>A</b>
Nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien sollte primär ein Screening durch einen 50-g-Suchtest durchgeführt werden. Wegen fraglicher Validität entspricht dies nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften	<b>B</b>
Wird entsprechend der deutschen Mutterschaftsrichtlinien ein 50-g-GCT zwischen 24+0 SSW und 27+6 SSW durchgeführt, sollte im Falle eines negativen GCT ergänzend die Nüchternblutglukose bestimmt werden.	<b>B</b>
Bei negativem GCT soll bedacht werden, dass es keine aktuellen Daten zur Sensitivität des GCT gibt. Deshalb soll bei klinischen Anzeichen (asymmetrisches übermäßiges Wachstum zugunsten des Abdominalumfangs, Polyhydramnion, maternale Glukosurie) unabhängig vom Vorbefund ein zusätzlicher 75-g-oGTT durchgeführt werden.	<b>A</b>
Die Bestimmung des HbA1c soll wegen der schlechten Sensitivität nicht als alleinige Bestimmung zum Screening eingesetzt werden	<b>A</b>
Als mögliche Alternative für ein zweistufiges Vorgehen kann die Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckers erfolgen, bei einem Cut-off von 80 mg/dl (4,4 mmol/l) liegt die Sensitivität bei 78,5–96,9%.	<b>C</b>



## 6.2 Frühscreening bei Risikofaktoren

Beim Vorliegen spezieller Risikokonstellationen sollte eine möglichst frühzeitige Abklärung bezüglich einer bisher nicht diagnostizierten präexistenten Glukosestoffwechselstörung erfolgen. Nach einer systematischen Übersicht und Metaanalyse (Immanuel 2017 Lo E 1+) und einer Studie von Sweeting (Sweeting 2016 LoE 2+) haben Schwangerschaften mit einer Hyperglykämie vor 24 SSW – unterhalb eines manifesten Diabetes – vergleichbare hohe Risiken wie Frauen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes (u. a. perinatale Mortalität, Neonatale Hypoglykämien, Insulintherapie).

Zudem lässt sich bei Frauen mit Risikofaktoren für GDM die Wahrscheinlichkeit, im späteren Verlauf einen GDM zu entwickeln, eingrenzen und eventuell durch frühe Intervention das mütterliche und fetale Outcome verbessern. Unklar ist bisher, welches Testverfahren und welche Grenzwerte in der Frühschwangerschaft am sensitivsten und praktikabelsten ist. Laut den Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften und den IADPSG-Empfehlungen sollte eine Abnahme von Nüchternblutzucker, eventuell oGTT erfolgen, beides beurteilt nach den IADPSG-Kriterien. Die WHO empfiehlt ebenfalls die Anwendung der IADPSG-Kriterien des oGTT zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft ([apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf)) Die IADPSG-Kriterien für den oGTT mit 24+0–28+0 SSW sind in der Früh-Schwangerschaft jedoch nicht evaluiert. Es liegen jedoch z. Zt. noch keine validen Studien in der Frühschwangerschaft vor. Fest steht jedoch, dass die Anwendung der Diabeteskriterien außerhalb der Schwangerschaft birgt das Risiko der Unterdiagnose, da die Blutzuckerwerte in der Frühschwangerschaft wegen der hohen Insulinsensitivität eher niedrig sind. Es gibt auch z. Zt. noch keine RCTs, die das Verhältnis des Benefits zu den zusätzlichen Kosten einer Intervention bei erhöhten Blutzuckerwerten oder HbA1c in der frühen Schwangerschaft unterhalb der Kriterien für manifesten Diabetes untersuchen. Im Folgenden werden nur die gängigen klinischen Stoffwechselparameter diskutiert. Die Anwendung von Biomarkern wie Adiponectin, Leptin oder Vitamin D, Metabolome etc. beschränkt sich bisher auf klinische Studien.

### Risikokonstellationen für ein Diabetesscreening in der Frühschwangerschaft (siehe Tabelle 3)

In einem Kollektiv von 1 827 Fällen von GDM im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von 73 334 Frauen ergab eine multivariate Analyse Risikofaktoren, die bereits zu Beginn der Schwangerschaft auf ein erhöhtes Risiko für GDM hinweisen (Syngelaki 2015 LoE 2+):

**Tabelle 3: Unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von GDM im Laufe der Schwangerschaft**

	OR	95%-KI
<b>Schwangerschaften mit Z.n. GDM</b>		
<b>Z.n. GDM</b>	50,4	42,1–60,3
Gewicht (> 69 kg)	1,02	1,01–1,03
<b>Schwangerschaften ohne Z.n GDM</b>		
Kein GDM in vorhergehender Schwangerschaft	0,45	0,4–0,5
Alter (im Vergleich zu 35 J)	1,08	1,07–1,09
Gewicht (> 69 kg)	1,03	1,03–1,04
Größe (> 1,64 m)	0,9	0,93–0,95
Verwandte 1. Grades mit Diabetes	2,5	2,2–2,8
Verwandte 2. Grades mit Diabetes	1,7	1,4–2,1
Ovulationsinduktion	1,6	1,1–2,3
Herkunft östlicher asiatischer Raum	2,9	2,2–3,8

	OR	95%-KI
Herkunft südlicher asiatischer Raum	2,3	1,8–2,8
Z-score des Geburtsgewichts früherer Kinder	1,25	1,1–1,3

Dazu kommen Risikofaktoren, die sich aus maternalen Vorerkrankungen ergeben bzw. nicht eingeschlossen wurden:

- präkonzeptionelle Stoffwechselstörung wie Prädiabetes (i.e. Nüchternblutzucker  $\geq 100$  oder 2h-oGTT-Wert  $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l), HbA1c  $\geq 5,7$ ) oder vor Schwangerschaft bestehende Dyslipidämie (HDL  $< 35$  mg/dl (1,9 mmol/l), Triglyzeride  $> 250$  mg/dl (13,9 mmol/l));
- arterielle Hypertonie oder Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten;
- polyzystisches Ovarsyndrom oder andere Erkrankungen, die mit Insulinresistenz assoziiert sind;
- Abortus habitus ( $\geq 3$  aufeinanderfolgende Aborte);
- Geburtsgewicht  $> 4\,500$  g
- Z.n. intrauterinem Fruchttod oder kongenitale Fehlbildungen (mit unauffälligem Karyotyp);
- nichtkaukasische Abstammung (z. B. Süd- und Südost-Asien, Lateinamerika etc.);
- Anamnese mit koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebraler arterieller Durchblutungsstörung;
- Einnahme von Glukokortikoiden oder anderer Medikation in der Schwangerschaft, die zur Hyperglykämie führen können.

Abgesehen von diesen Risikosituationen sollte ein Frühscreening auf präkonzeptionellen Diabetes bei Auftreten diabetesspezifischer Symptome (Polyurie, Polydypsie, ausgeprägte Glukosurie bei Spontanharnmessung) durchgeführt werden.

Dabei steigt das Risiko besonders bei Übergewicht, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Alter, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, sozioökonomischer Status, Parität und präexistente oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, an und ist am höchsten in extrem übergewichtigen hispanischen Bevölkerungsgruppen (RR 3,4) (Cavicchia 2014 LoE 2+). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine retrospektive Studie aus dem deutschen Perinatalregister an etwa 650 000 Frauen, in der gezeigt wurde, dass neben anderen Risikofaktoren, wie erhöhtes mütterliches Alter, Parität und Mehrlingsschwangerschaften, ein erhöhter präkonzeptioneller BMI der wichtigste Prädiktor sowohl für die Entwicklung eines GDM als auch einer Präeklampsie waren. GDM zeigte sich dabei als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie (Schneider 2012 LoE 2+). Das Risiko für GDM bei PCOS Patientinnen ist unabhängig vom Alter, Parität und BMI fast 3-mal (RR 2,8) höher als in Kontrollgruppen (28,3 vs. 9,6%) (Reyes-Munoz 2012 LoE 2+).

Auch in einer australischen prospektiven Observationsstudie an 1 000 Patientinnen zeigte sich, dass die GDM-Prävalenz proportional zum BMI anstieg (GDM-Prävalenz bei Übergewicht 6,7%, bei Adipositas Klassen I-II-III laut WHO Definition 13,4%, 12,8% und 20%). Ein negatives Schwangerschaftsoutcome, wie ein Geburtsgewicht  $> 90.$  Perzentile (RR 1,38; 95%-KI 1,07–1,77) und die Kaiserschnitttrate (RR 1,27; 95%-KI 1,07–1,5) waren bei übergewichtigen Frauen, unabhängig vom GDM, signifikant erhöht und somit eher Adipositas- als GDM-assoziiert (Martin 2015 LoE 2+). Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der frühzeitigen Lebensstilmodifikationen bei übergewichtigen Frauen vor Eintritt der Schwangerschaft (Martin 2015 LoE 2+).

### 6.2.1 Nüchternblutzuckerbestimmung als Screening in der Frühschwangerschaft

In einer Studie von Corrado et al. (Fallzahl  $n = 738$ ) konnte gezeigt werden, dass ein Nüchternblutzucker  $> 92 \text{ mg/dl}$  ( $5,1 \text{ mmol/l}$ ) im ersten Trimester, unabhängig von anderen Hochrisikofaktoren, hoch prädiktiv für einen späteren GDM war (OR 8,2; 95%-KI 4,4–14,6) (Corrado 2012 LoE 2+). Limitierend an dieser Studie ist jedoch das retrospektive Design. Bei einem Vorgehen nach einem Risiko Score System nach Teede et al. (Teede 2011 LoE 2++), welcher als Hochrisikofaktoren sowohl die positive Familienanamnese, Z.n. GDM, mütterliches Alter, BMI und Ethnizität einbezieht, fand sich eine Sensitivität von 61,3% und eine Spezifität von 71,4% für die Differenzierung von Frauen nach ihrem Risiko für die Entwicklung eines GDM (Teede 2011 LoE 2++).

Harreiter et al zeigte im Rahmen der multizentrischen DALI-Studie an adipösen Frauen (Vit D and Lifestyle Intervention for GDM Prevention) eine hohe Rate an erhöhten Blutzuckerwerten im oGTT klassifiziert nach IADPSG-Kriterien (22,9%) im Mittel mit  $15 \pm 0$  SSW. Dabei wurden 78,5% allein durch die Nüchternglukose gefunden. Die Patientinnen mit frühem GDM zeigten eine signifikant höhere Insulinresistenz, Insulinsekretion und einen signifikant höheren BMI, Taillenumfang, systolischen und diastolischen Blutdruck, Triglyceride, freie Fettsäuren, 3- $\beta$  Hydroxybuttersäure und Herzfrequenz während des Screenings. Diese signifikanten Unterschiede blieben auch nach Bereinigung nach Alter, präkonzeptionellen BMI, Gestationswoche und fetalem Geschlecht aufrecht. Der präkonzeptionelle BMI war dabei ein signifikanter Prädiktor für eine frühe Entwicklung eines GDM und vor allem der alleinige bei Nullipara (Harreiter 2016 LoE2+/EK IIa).

In einer retrospektiven Observationsstudie (Riskin-Mashiah 2010 LoE 2++) an knapp 5 000 Frauen wurde die Prädiktion von Nüchternblutzucker und präkonzeptionellen BMI für späteren GDM untersucht. Dabei zeigten sich sowohl der Nüchternblutzucker als auch der BMI als gleich gute unabhängige GDM-Prädiktoren (Riskin-Mashiah 2010 LoE 2++). Die Nüchternblutzucker mit Cutoff-Werten von 80 und 85 mg/dl ( $4,4$  und  $4,7 \text{ mmol/l}$ ) zeigten dabei eine Sensitivität von 75 bzw. 55% und eine Spezifität von 52 bzw. 75% (Riskin-Mashiah 2010 LoE 2++).

Riskin-Mashiah zeigte in seiner retrospektiven Observationsstudie an 6 129 Frauen, dass steigende Ersttrimester-Nüchternblutzucker, die laut Definition noch keinen manifesten Diabetes zeigen, das Schwangerschaftsoutcome bezüglich Entwicklung eines GDM, LGA und Kaiserschnitt rate negativ beeinflussten (Riskin-Mashiah 2009 LoE 2+). Er verglich dabei die Nüchternglukose ( $75\text{--}105 \text{ mg/dl}$  ( $4,2\text{--}5,8 \text{ mmol/l}$ )), in 7 Kategorien, ähnlich der HAPO Studie im ersten Trimenon (im Mittel mit  $9,5$  SSW) mit dem Schwangerschaftsoutcome (Entwicklung eines GDM, LGA und Kaiserschnitt rate). Es zeigte sich, dass die Entwicklung eines GDM von 1% in der niedrigsten Glukose Kategorie ( $< 75 \text{ mg/dl}$  ( $4,2 \text{ mmol/l}$ )) auf 11,7% in der höchsten Kategorie ( $100\text{--}105 \text{ mg/dl}$  ( $5,6\text{--}5,8 \text{ mmol/l}$ )) anstieg. Ebenso stieg die Frequenz von LGA von 7,9% auf 19,4% und die Kaiserschnitt rate von 12,7% auf 20% an (siehe Tabelle 5). Aus der Tabelle lässt sich ein deutlicher Anstieg der GDM-Rate ab einem Wert  $> 90 \text{ mg/dl}$  ( $5 \text{ mmol/l}$ ) ablesen, insofern hat der Nüchtern Grenzwert von  $92 \text{ mg/dl}$  ( $5,1 \text{ mmol/l}$ ) der IADPSG-Kriterien einen prädiktiven Wert, Schwangere mit erhöhtem GDM-Risiko zu erfassen. Die Studie ist jedoch limitiert durch die retrospektive Auswertung und einen 12% „reporting bias“ (Riskin-Mashiah 2009 LoE 2+).

Die zahlenmäßig größte Studie kommt aus China. Bei 17 000 Schwangeren wurde beim ersten Termin ein Nüchternblutzucker bestimmt und mit  $24 \pm 0\text{--}28 \pm 0$  SSW ein 75-g-oGTT durchgeführt. Der Median der Nüchternblutzucker lag bei  $82,8$  ( $78,84\text{--}89,1$ ) mg/dl ( $4,6$  ( $4,38\text{--}4,95$ ) mmol/l). Es erfolgte keine therapeutische Intervention aufgrund des Nüchtern-BZ. Tabelle 4 zeigt, dass bei  $91,8 \text{ mg/dl}$  ( $5,1 \text{ mmol/l}$ ) die Rate an späterer GDM-Diagnose deutlich ansteigt, ähnlich wie die Bestätigung durch einen Nüchternwert  $> 91,8 \text{ mg/dl}$  ( $5,1 \text{ mmol/l}$ ) mit  $24 \pm 0\text{--}28 \pm 0$  SSW. Insgesamt hatten aber nur 1/3 der Schwangeren mit Nüchternwert zwischen  $91,8\text{--}100,8 \text{ mg/dl}$  ( $5,1\text{--}5,6 \text{ mmol/l}$ ) einen Wert  $> 91,8 \text{ mg/dl}$  ( $5,1 \text{ mmol/l}$ ) beim oGTT mit  $24 \pm 0\text{--}28 \pm 0$  SSW, weshalb die Autoren diesen Cutoff für Intervention in der Frühschwangerschaft für zu niedrig und mit zu viel Belastung für die Frauen und das Gesundheitssystem verbunden halten. Sie empfehlen anhand einer ROC-Analyse (AUC 0,64)  $100,8 \text{ mg/dl}$  ( $5,6 \text{ mmol/l}$ ) als Cutoff mit einer Spezifität von 99%, PPV von 0,56 und NPV von 0,83 (Zhu 2013 LoE 2+).

**Tabelle 4: Kategorien von Nüchterblutzuckerwerten bei Feststellung der Schwangerschaft im 1. Trimenon und Ergebnis des oGTT mit 24+0–28+0 SSW (Zhu 2013)**

Prozentsatz von GDM – Diagnose			Anteil von Nüchternwert > 5,1 mmol/l (Nüchtern-grenzwert lt. IADPSG-Kriterien (Zhu 2013 LoE 2+))			
FPG group (mmol/l)	n (%)	GDM, n (% outcome)	FPG group	n	oGTT 0 h > 5,1 (n)	%
< 4,10	1,938 (11,3)	186 (9,6)	< 5,10	15,227	915	6,0
4,10–4,59	7,055 (41,1)	872 (12,4)	5,10–5,59	1,668	452	27,1
4,60–5,09	6,234 (36,3)	1,165 (18,7)	5,60–6,09	226	102	45,1
5,10–5,59	1,668 (9,7)	617 (37,0)	6,10–6,99	65	40	61,5
5,60–6,09	226 (1,3)	119 (52,7)	Total	17,186	1,509	8,8
6,10–6,99	65 (0,4)	43 (66,2)				
Total	17,186 (100,0)	3,002 (17,5)				

### 6.2.2 HbA1c als Screeningmethode in der Frühschwangerschaft

Der HbA1c sinkt von Konzeption an mit einem Nadir im frühen 2. Trimenon, die HbA1c-Werte bleiben während der gesamten Schwangerschaft insgesamt niedriger als bei Nichtschwangeren. Bei Kaukasiern muss ein Wert > 5,7% (39 mmol/mol) im 1. und 2. Trimenon als erhöht angesehen werden (Mosca 2006 LoE 2+). In der HAPO-Studie lag der Wert mit 24+0 bis 32+0 SSW bei 4,0–5,6% (20–38 mmol/l) (Lowe 2012 LoE 2++). Der Grenzwert für die Diabetesdiagnose außerhalb der Schwangerschaft von 6,5% erscheint angesichts dieser Daten nicht adäquat, es gibt jedoch bisher keine diagnostischen Kriterien für Diabetes in der frühen Schwangerschaft und auch nicht für „frühen GDM“. In einer retrospektiven Studie aus Neuseeland, in der HbA1c-Messungen in der Frühschwangerschaft durchgeführt wurden, wären durch einen HbA1c-Grenzwert von > 5,9% (41 mmol/l) alle Fälle von klinisch manifestem Diabetes erfasst worden. Bei 8 197 Schwangeren, die in der Frühschwangerschaft einen HbA1c < 5,9% (41 mmol/mol) hatten wurde in keinen Fall bei einem späteren oGTT ein Diabetes diagnostiziert. 783 oGTTs wurden < 20 SSW, 3 648 > 20 SSW durchgeführt. Bei einem 6,5% wären jedoch 47% übersehen worden (Hughes 2014 LoE 2+), in der Gruppe der Schwangeren mit HbA1c zwischen 5,9–6,5% wurden 7 Fälle mit Diabetes diagnostiziert. Deshalb sollte in dieser Gruppe zusätzlich ein oGTT zum Ausschluss eines Diabetes durchgeführt werden, das entspricht dem Procedere in Abb. 1 der aktuellen Praxis-Empfehlungen zur Diagnostik des Diabetes der DDG (Nauck 2017). Einen Gestationsdiabetes wurde im Verlauf der Schwangerschaft bei 12% der Frauen mit HbA1c < 5,9% in der Frühschwangerschaft und bei 64% mit HbA1c 5,9–6,4% diagnostiziert (Hughes 2014 LoE 2+).

Der HbA1c ist abhängig vom Hb, was bei Anämie zu falsch niedrigen Werten führen kann. Die schwangerschaftsbedingte Anämie tritt jedoch erst im 3. Trimenon auf. Es gibt auch einen altersbedingten diabetesunabhängigen Anstieg des HbA1cs, was aber in der Altersgruppe der Schwangeren nicht relevant ist. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Verwendbarkeit des HbA1c als Diagnostikkriterium zur Zeit eingeschränkt ist, insbesondere wegen der zulässigen Abweichung für die externe Qualitätskontrolle von 18%. Deshalb sollte die Nüchterblutzuckerbestimmung zum Screening in der Frühschwangerschaft die bevorzugte Methode sein.

Ein HbA1c-Wert von 5,9% erwies sich auch als prädiktiv für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome und hochspezifisch (98%) für GDM in der späteren Schwangerschaft. Die Assoziation eines HbA1c > 5,9% mit LGA und Präeklampsie wurde bestätigt (Mañé 2016 LoE 2+). In einer Arbeit aus der Schweiz hatten alle Frauen mit HbA1c > 6,0% (42 mmol/mol) einen pathologischen 75-g-oGTT (IADPSG) mit 24+0–28+0 SSW (Amylidi 2016 LoE 2+). Weitere Studien kommen zu einem ähnlichen Ergebnis, dass ein HbA1c zw. 5,8–6,0% im 1. Trimester als Risikofaktor für GDM und Schwangerschaftskomplikationen gilt. (Hughes 2016 LoE1+/EK Ia).

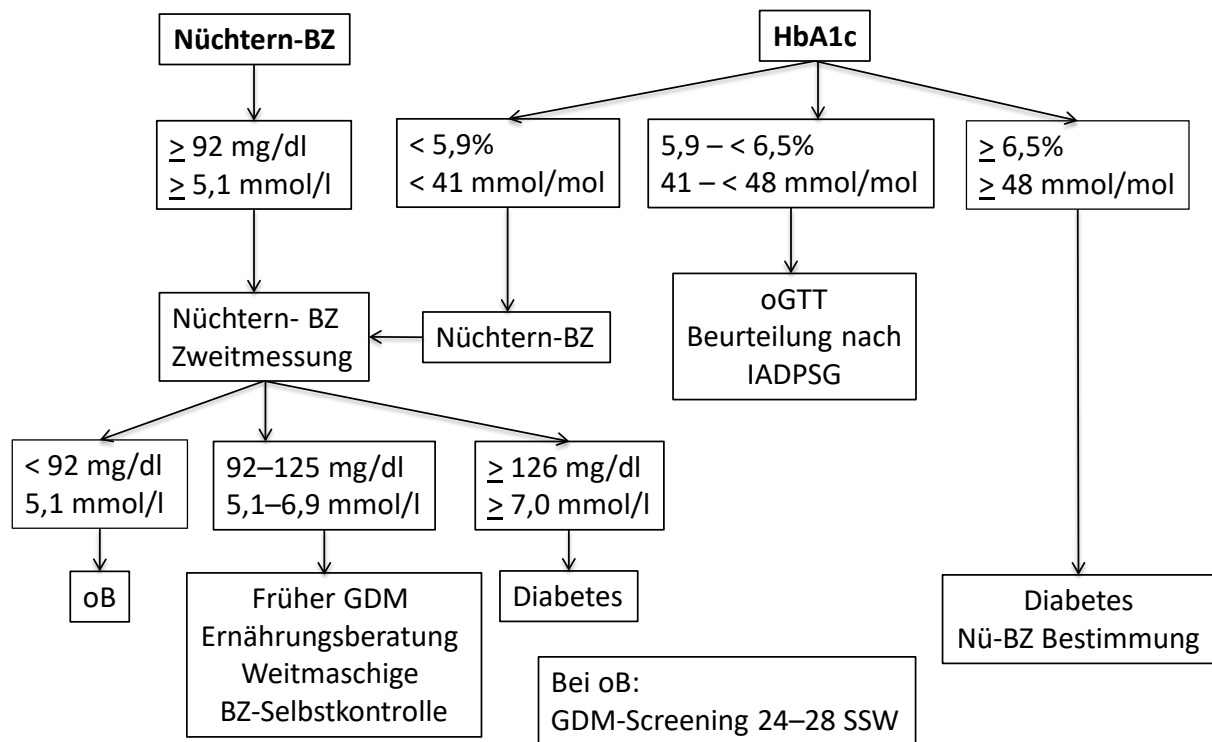
Empfehlungen	Härtegrad
Bei Erstvorstellung im ersten Trimenon sollen Risikofaktoren für Diabetes abgeklärt werden.	<b>A</b>
Bei Vorliegen von Risikofaktoren soll primär eine Nüchternblutglukosebestimmung durchgeführt werden.	<b>A</b>
Wird alternativ ein HbA1c gemessen, soll bei HbA1c 5,9–6,5% (40–48 mmol/mol) ein oGTT durchgeführt werden, bei < 5,9% eine Nüchternblutglukosebestimmung, die Beurteilung erfolgt nach IADPSG-Kriterien.	<b>A</b>
Bei einem durch Zweitmessung am folgenden Tag betätigten Nüchternblutglukosewert $\geq 92 < 126$ mg/dl (5,1–7,0 mmol/l) soll die Diagnose GDM in der Frühschwangerschaft gestellt werden und eine Ernährungsberatung und Blutzuckerselbstkontrolle stattfinden.	<b>A</b>
Bei negativem Test in der Frühschwangerschaft soll mit 24+0–28+0 SSW ein GDM-Screening erfolgen lt. Mutterschaftsrichtlinien, bevorzugt jedoch durch 75-g-oGTT.	<b>A</b>

**Tabelle 5: Nüchternblutzuckerwerte im 1. Trimenon und Prävalenz von GDM und LGA im Verlauf der Schwangerschaft**

Band of FPG	% of women	% who Developed GDM	Odds ratio for GDM	% with LGA or macrosomia	Odds ratio for LGA or macrosomia
1. < 75 mg (< 4,2 mmol)	25	1	1,0	7,9	1,0
2. 75–79 mg (4,2–4,43 mmol)	26	2	2,0	8,4	1,1
3. 80–84 mg (4,4–4,6 mmol)	23	2,4	2,4	11,8	1,6
4. 85–89 mg (4,7–4,9 mmol)	15	3	3,0	11,2	1,5
5. 90–94 mg (5–5,2 mmol)	7	9,4	9,3	14,7	2,0
6. 95–99 mg (5,3–5,5 mmol)	3	8,4	8,6	17,3	2,5
7. 100–105 mg (5,6–5,8 mmol)	2	11,7	11,9	19,4	2,8

Conversions to mmol/l are rounded.  
Values are mean  $\pm$  SD unless indicated otherwise.

**Abbildung 5: Diabetesscreening in der Frühschwangerschaft bei Risiko für Diabetes oder GDM**



## 7 Diagnostik

### 7.1 Diagnostik durch oralen Glukosetoleranztest

#### 7.1.1 Durchführung und Grenzwerte

Die in Deutschland gültigen Grenzwerte des 75-g-oGTT entsprechen den IADPSG-Kriterien. Bereits ein erhöhter Wert reicht aus, das Vorliegen eines GDM zu diagnostizieren. Gemäß der HAPO-Studie unterscheidet sich das Outcome von Schwangerschaften mit nur einem erhöhten Wert (ehemals als Glukoseintoleranz klassifiziert) nicht von denen mit 2 erhöhten Werten. Die Grenzwerte des 75-g-oGTT gemäß IADPSG basieren auf dem 1,75-fachen Risiko (OR) für ein ungünstiges perinatales Outcome (Geburtsgewicht > 90. Perzentile, Sectorate, neonatale Hyperglykämie, C-Peptid in Nabelschnurblut > 90%) in der HAPO-Studie.

#### Durchführung

Der 75-g-oGTT muss unter Standardbedingungen morgens nüchtern durchgeführt werden. Sollte das vorgesehene Zeitfenster von 24+0–28+0 SSW überschritten werden, kann der Test auch später durchgeführt werden. Auch bei fortgeschrittener Schwangerschaft kann eine erstmalige oder wiederholte Hyperglykämiediagnostik bei Vorliegen besonderer Risiken sinnvoll sein.

Als Indikation zum erneuten Test im III. Trimenon bei negativem Ausfall des Screenings mit 24+0–28+0 SSW, dann allerdings gleich unter Einsatz des diagnostischen 75-g-oGTT, gelten das Auftreten von Hinweiszeichen für einen GDM; dies sind zumeist sonografische Befunde, wie Polyhydramnion und LGA mit AU > KU oder massive Glucosurie

Zu den Standardbedingungen zählen:

- Kein/e akute Erkrankung/Fieber/Hyperemesis/ärztlich verordnete Bettruhe.
- Keine Einnahme oder parenterale Applikation kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test (z. B. Cortisol, L-Thyroxin,  $\beta$ -Sympathomimetika, Progesteron). Nach Induktion der fetalen Lungenreife mit Betamethason wegen drohender Frühgeburt müssen mindesten 5 Tage nach der letzten Injektion vergangen und die Schwangere zumindest teilmobilisiert sein, bevor der oGTT angesetzt wird.
- Keine Voroperation am oberen Magen-Darm-Trakt (z. B. bariatrische Chirurgie mit ablativ-malabsorptiven Verfahren); hier kommen als Alternative Blutglukose-Tagesprofile (Kapitel 7.2 GDM-Diagnostik nach Bariatrisch-metabolischer Operation) zum Einsatz.
- Keine außergewöhnliche körperliche Belastung.
- Normale, individuelle Ess- und Trinkgewohnheiten mit der üblichen Menge an Kohlenhydraten in den letzten 3 Tagen vor dem Test (die Schwangere darf sich nicht durch Ernährungsumstellung, insbesondere Weglassen von Kohlenhydraten, auf den Test vorbereiten).
- Am Vorabend vor dem Test ab 22:00 Uhr Einhalten einer Nüchternperiode von mindesten 8 Stunden.
- Testbeginn am folgenden Morgen nicht vor 6:00 Uhr und nicht nach 9:00 Uhr (tageszeitliche Abhängigkeit der Glukosetoleranz).
- Während des Tests muss die Schwangere nahe dem Testlabor sitzen, sollte sich möglichst wenig bewegen.
- Vor und während des Tests darf nicht geraucht werden.

Unmittelbar vor Testbeginn wird die Nüchternblutglukose gemessen. Danach trinkt die Schwangere 75 g wasserfreie Glukose gelöst in 300 ml Wasser oder ein vergleichbares Oligosaccharid-Gemisch schluckweise innerhalb von 3–5 Minuten. Ein Sturztrunk („auf ex“) ist zu meiden. Weitere



Glukosemessungen werden ein und zwei Stunden nach Ende des Trinkens der Glukoselösung durchgeführt. Bei stärkerer Schwangerschaftsübelkeit oder -erbrechen muss der Test um einige Tage verschoben werden.

Empfehlungen	Härtegrad
Beim zweizeitigen Screening soll zur Diagnosestellung bei Überschreiten des Grenzwertes der Plasmaglukose von 135 mg/dl (7,5 mmol/l) im 50-g-GCT zeitnah der diagnostische 75-g-oGTT erfolgen.	<b>A</b>
Der primäre Einsatz des 75-g-oGTT sollte bei Schwangeren mit relevanten Risikofaktoren für das Auftreten eines GDM erwogen werden.	<b>B</b>
Bei klinischen Hinweiszeichen für einen GDM im späteren Verlauf der Schwangerschaft soll primär ein diagnostischer 75-g-oGTT primär erfolgen.	<b>A</b>

### Grenzwerte des 75-g-oGTT

Als Gestationsdiabetes wird das Erreichen oder Überschreiten von **mindestens einem** der drei Grenzwerte im **venösen Plasma** nach IADPSG-Kriterien gewertet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Grenzwerte im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen**

Zeitpunkt 24+0–27+6 SSW	Grenzwerte IADPSG/WHO venöses Plasma (mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	≥ 92	≥ 5,1
Nach 1 Stunde	≥ 180	≥ 10,0
Nach 2 Stunden	≥ 153	≥ 8,5

Wird der Test bereits nach zwei Messungen (Nüchtern und nach 1 Stunde) beendet, dann werden 2,1% der Schwangeren mit GDM nicht diagnostiziert (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel 2010 EK IV) und auch ein manifester Diabetes mit einem 2-Stundenwert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) kann nicht erfasst werden.

Ein Blutglukosewert nüchtern ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) gilt zu diesem Zeitpunkt als V.a. einen manifesten Diabetes mellitus. Eine Bestätigung durch eine Nüchtern-Blutglukose-Zweitmessung ist angezeigt. Die Diagnose eines manifesten Diabetes wird durch die Blutglukose-Zweitmessung bestätigt oder ausgeschlossen. Ein Wert zwei Stunden nach Belastung ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) erlaubt die Diabetes-Diagnose. Danach ist eine zusätzliche HbA1c-Messung sinnvoll. Die weitere Betreuung erfolgt dann wie bei einem präkonzeptionell bereits bekanntem Diabetes mellitus.

Ein Vergleich zwischen Schwangeren, deren 75-g-oGTT nach IADPSG-Kriterien und nach den bis 2011 gültigen Carpenter und Coustan (C&C) Kriterien einen GDM aufwies, fand in der Gruppe der Neugeborenen der Mütter mit GDM-Diagnose nach IADPSG in Vergleich zu C&C Kriterien keine signifikanten Differenzen bezüglich LGA, Ponderal Index und Geburtsgewicht Z-Score (Ethridge, Jr. 2014 EK II). An einem kanadischen Kollektiv stieg die Rate an Schwangeren mit GDM vom 7,9% (Carpenter und Coustan Kriterien) auf 9,4% (IADPSG-Kriterien), ohne dass sich signifikante Unterschiede im maternalen und fetalen Outcome fanden, bis auf eine höhere Rate neonataler Hypoglykämie in der IADPSG Gruppe (1,6% vs. 1,3%) (Kong 2015 LoE 2+/EK IIa). Ein Vergleich der GDM-Prävalenz zwischen IADPSG vs. Carpenter und Coustan Kriterien zeigte in einem anderen kanadischen Kollektiv den Anstieg des GDM von 3,2% (bzw. von 7,3% wenn die Fälle mit gestörter Glukosetoleranz mit berücksichtigt wurden) auf 10,3%; der Hauptanstieg um 5,3% war darauf zurückzuführen, dass gemäß der IADPSG-Kriterien bereits erhöhter 1 Wert ausreicht, um einen GDM zu diagnostizieren, die leicht niedrigeren Grenzwerten



waren nur für einen Anstieg um 1,8% verantwortlich. In beiden Gruppen war der positive oGTT mit einer höheren Rate eines adversen Outcome assoziiert (OR für eine composite adverse outcome 1,4; 95%-KI 1,1–1,9) (Mayo 2015 LoE 2+/EK IIa).

Die American Diabetes Association (ADA) lässt neben den IADPSG/WHO-Kriterien (einzeitig) auch die alten Carpenter-Coustan-Kriterien und NDDG-Kriterien (die beide letzten mit einem 100-g-oGTT über 3 Stunden!) gleichberechtigt gelten. Beim zweizeitigen Vorgehen werden 50-g-Tests mit 3 verschiedenen Grenzwerten 130, 135 und 140 mg/dl angegeben, wobei der niedrigste auch die höchste Sensitivität hat.

Empfehlungen	Härtegrad
Als diagnostische Grenzwerte sollen entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien einheitlich die IADPSG-Kriterien verwendet werden.	<b>A</b>

### 7.1.2 Blutproben und Anforderungen an die Messqualität

Goldstandard der Glukosemessung für die Primärdiagnostik ist die qualitätsgesicherte Analyse der Glukosekonzentration im venösen Plasma entsprechend den gesetzlichen Vorgaben, d. h. Richtigkeit und Präzision der Messungen nach der verbindlichen Richtlinie der Bundesärztekammer müssen gewährleistet sein (Bundesärztekammer (BÄK) 2008 EK IV). Diagnostische Blutglukosemessungen sollen von Ärzten hinsichtlich dieser Vorgaben überwacht werden. Die diagnostischen Grenzen gelten ausschließlich für venöses Plasma bzw. Plasmaäquivalente (Umrechnung aus venösem Vollblut). Die von der IFCC vorgeschlagene generelle Umrechnung venöser Vollblutmessungen mit einem Faktor von 1,11 (+11%) in venöse Plasmawerte (D'Orazio 2005 EK IV) ist für diagnostische Zwecke beim GDM zulässig.

Eine Umrechnung von Glukosewerten aus kapillärem Vollblut oder kapillärem Plasma in venöse Plasmawerte und umgekehrt ist als Schätzung unzuverlässig (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel 2010 EK IV; Stahl 2002 EK III). Selbst unter optimalen Laborbedingungen ist der Umrechnungsfaktor für venöse Plasmawerte in kapilläre Vollblutwerte und umgekehrt mit einer Unsicherheit von mindestens 9 mg/dl (0,5 mmol/l) behaftet (Colagiuri 2003 EK IIb). Ein fester Konversionsfaktor zwischen kapillärem Vollblut bzw. kapillärem Plasma und venösem Plasma stellt eine unzulässige Vereinfachung mit Erhöhung falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse dar (Haeckel 2002 EK IIb; Weiss 1998 EK IIb).

Handmessgeräte zur Blutglukose-Selbstmessung sind für die Primärdiagnostik eines Gestationsdiabetes ungeeignet und sind auch in der Mutterschaftsrichtlinie nicht zugelassen.

Bei Anwendung von zur GDM-Diagnostik zugelassenen Unit-use-Reagenzien (= zur Einzelbestimmung portioniert und mit einer Untersuchung verbraucht) und dazugehöriger Mess-Systeme im Bereich des niedergelassenen Arztes soll zusätzlich die externe Qualitätssicherung nach RiLiBÄK-Regeln, ggf. unter Verwendung von Kontrollproben mit methodenspezifischen Zielwerten, durchgeführt werden.

Für detaillierte Angaben zur Präanalytik, Methodik und Bewertung bei der Bestimmung von Plasma-Glukose und HbA1c wird auf die Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ der DDG verwiesen (Nauck 2017).

Empfehlungen	Härtegrad
Zur GDM-Diagnostik sollen Blutglukosewerte ausschließlich in venösem Plasma direkt gemessen werden oder in venösem Vollblut gemessen und mit einem Faktor von 1,11 (+11%) in venöse Plasmawerte umgerechnet werden.	<b>A</b>
Blutglukosemessungen zur Diagnostik des GDM sollen die Anforderungen an die Messqualität nach den Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllen.	<b>A</b>

Empfehlungen	Härtegrad
Bei Anwendung von Unit-use-Reagenzien und dazugehöriger Mess-Systeme sollen diese nach Herstellerempfehlungen (Gebrauchsanweisung) für die ärztliche Anwendung in Screening und Diagnostik ausdrücklich vorgesehen sein.	<b>A</b>

### 7.1.3 Blutglukosemessung: Fehler, Störfaktoren

Venöse Vollblut- oder Plasmamessungen können fehlerhaft sein, insbesondere durch unterschiedliches präanalytisches Vorgehen (Burrin 1990 EK IV). Dies kann zu falsch negativen und falsch positiven Ergebnissen führen.

Zu den wichtigsten präanalytischen Fehlern bzw. Problemen zählen:

- ungeeignete Entnahmegefäße (z. B. Serum-Röhrchen);
- Entnahmegefäße ohne Gerinnungshemmer, da die Gerinnungsbildung Energie und damit Glukose verbraucht;
- Entnahmegefäße ohne Zusatz einer geeigneten Glykolyse-Hemmsubstanz (Citrat);
- zeitverzögert einsetzende Glykolysehemmung erst nach ca. 2 Stunden durch NaF allein, mit vollständiger NaF-Wirkung erst nach ca. 4 Stunden (Chan 1989 EK III; Liss 1990 EK III). NaF in Kombination mit Citrat hemmt mit sofortiger Wirkung die Glykolyse, so dass die Blutglukosekonzentration selbst 24 Stunden nach Entnahme, wie bei Laboreinsendungen möglich, im Mittel nur um 1,2% gegenüber dem Ausgangswert abfällt (Gambino 2009 EK III). Durch das Absenken und Stabilisieren des pH auf einen Wert von 5,3–5,9 werden die Schlüssel-Enzyme Hexokinase und besonders Phosphofructokinase (Stufe 1 und 2 der Glykolyse) sofort inaktiviert, deren pH-Optimum bei 8,0 liegt. Solche Entnahmesysteme sind im Handel erhältlich und sollen vom Labor den Einsendern zur Verfügung gestellt werden.

Empfehlungen	Härtegrad
Es soll die sofortige, patientennahe Glukosemessung aus der venösen Vollblutprobe mit einer nach RiliBÄK qualitätsgesicherten Messmethodik mit einem zur Diagnostik zugelassenen Point-of-care Messsystem erfolgen.	<b>A</b>
Bei Blut-Entnahme und -Versand in das Labor innerhalb von 24 Stunden soll der Behälter einen Zusatz eines sofort (z. B. Citrat/Citratpuffer) und verzögert wirkenden Glykolysehemmers (NaF) sowie Zusatz eines Gerinnungshemmers (EDTA oder Heparin) enthalten.	<b>A</b>

## 7.2 GDM-Diagnostik nach Bariatrisch-metabolischer Operation

Das Risiko für die Entstehung eines GDM sinkt nach bariatrischer Chirurgie im Vergleich zum Kollektiv adipöser Schwangerer vor oder ohne chirurgische Intervention (Johansson 2015 EK IIa). Trotzdem gehören Frauen nach Adipositaschirurgie zum Risikokollektiv für Diabetes und müssen in der Schwangerschaft auf das Vorliegen eines GDM getestet werden.

Nach operativen Verfahren, die Resorption beeinflussen, ist eine GDM-Diagnostik über einen oralen Glucosetoleranztest nicht möglich (Dumping-Phänomen). Für den intravenösen GTT gibt es keine Grenzwerte, die die Diagnose eines GDM erlauben. Insofern ist eine GDM-Diagnostik in eigentlichen Sinne nicht möglich. Zur Abklärung, ob einen behandlungsbedürftige Hyperglykämie besteht, wird daher ein Monitoring von nüchternen und 1 Stunde postprandialen Blutzuckerwerten durch Blutzuckertagesprofile für 2 Wochen unter normalen Ernährungsbedingungen empfohlen zum Beispiel mit 12+0, 24+0 und 32+0 SSW und bei einem Überschreiten der Zielwerte eine entsprechende diabetologische Betreuung. Für dieses Vorgehen gibt es bisher keine Studien.

Kontinuierliche Blutzuckermessungen (CGM) bei Schwangeren nach bariatrischer OP zeigten, dass der postprandiale Peak sehr schnell erreicht wird, im Mittel bei 54 +/- 9 Minuten und die Werte 2 Stunden postprandial und präprandial eher niedrig sind (Bonis 2016 LoE 2+/EK IIa). Tagesprofile sollten daher die 1-Stundenwerte berücksichtigen.

Empfehlung	Härtegrad
Eine Abklärung, ob eine behandlungsbedürftige Hyperglykämie vorliegt, soll über Blutzuckertagesprofile mit nüchtern und 1 Stunden postprandialen Werten erfolgen, ein oGTT ist nicht aussagekräftig.	<b>A</b>

## 8 Therapie

Nach Diagnosestellung des GDM muss die Schwangere zunächst in einem ausführlichen Gespräch in angstabbauender Atmosphäre mit der Problematik und den geplanten therapeutischen Schritten vertraut gemacht werden. Sie wird im Gegensatz zum präkonzeptionellen Diabetes erstmals mit dem Begriff „Diabetes“ konfrontiert.

Zu den Elementen des strukturierten ärztlichen Erstgespräches gehören:

- Bedeutung der Diagnose für das Kind und die Mutter;
- Zeitrahmen der einzuleitenden Maßnahmen und die Struktur der Betreuung;
- Hinweis auf die meist ambulante Therapieführung;
- Sinn der Blutglukose-Selbstkontrolle (aktive Teilhabe der Schwangeren an der zielorientierten Verhaltensänderung);
- Notwendigkeit der Ernährungstherapie und Ziel der Gewichtsentwicklung nach den Empfehlungen des Institute of Medicine (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009 EK IV; Institut of Medicine (IOM) 2009 EK IV; Siega-Riz 2009 EK III);
- Vorteile regelmäßiger Bewegung (Erhöhen der Insulinsensitivität);
- Gründe für den evtl. Einsatz einer Pharmakotherapie durch Insulin und derzeit noch gültige Nichtzulassung oraler antidiabetischer Medikation und von GLP-1-Analoga;
- Risiken aktiven und passiven Zigarettenrauchens;
- offener Gesprächsabschluss mit Fragen nach Sorgen und Ängsten.

Empfehlung	Härtegrad
Im ärztlichen Erstgespräch soll der Schwangeren unmittelbar nach der GDM-Diagnose die Struktur der Betreuung des GDM erläutert werden	<b>A</b>
Bei Migrantinnen oder Analphabetinnen soll durch Hinzuziehen von Übersetzern und Begleitern sichergestellt werden, dass die geplanten Maßnahmen verstanden werden.	<b>A</b>

### 8.1 Lifestyle-Modifikation

#### 8.1.1 Körperliche Aktivität

Das körperliche Leistungsniveau nimmt im Verlauf der Schwangerschaft physiologisch ab. Sport kann während der Schwangerschaft fortgesetzt werden (Dempsey 2005 EK IV), bezüglich der Risiken von bestimmten Sportarten mit Gelenkbelastung (z. B. Tennis, Badminton, Squash) und hohem Verletzungsrisiko (z. B. Kampfsportarten, Mannschafts-Ballsport) sowie schwangerschafts-spezifischen Kontraindikationen (z. B. vorzeitige Wehen, Blutungen, ausgeprägte Ödeme, Blutdruckanstieg) soll rechtzeitig durch den Frauenarzt und die Hebamme individuell beraten werden. Während einer komplikationslosen Schwangerschaft kann mit einem aeroben Ausdauertraining oder einem Training mit dem Theraband auf leichtem bis mittlerem Niveau neu begonnen werden (Barakat 2013 LoE 1+).

##### 8.1.1.1 Körperliche Bewegung und Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit

Einige Studien belegen, dass regelmäßige körperliche Bewegung oder Sport das Risiko für einen GDM verringert und die Belastbarkeit während Schwangerschaft und Geburt, besonders bei präkonzeptionell adipösen Frauen verbessert (Korsten-Reck 2009 EK IV; Santos 2005 EK Ib; Zhang 2006 EK IIb). Ein

schnellerer Spaziergang von 20–30 Minuten Dauer nach einer Hauptmahlzeit kann den Blutglukoseanstieg verringern, die Nüchternglukose reagiert aber erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung von mindestens 7–10 Tagen (Artal EK IIb 2006). Die Verbesserung der Glukosetoleranz erklärt sich über eine verbesserte Insulinsensitivität (Retnakaran 2009 EK IIb).

Barakat et al. konnten in einer Interventions-Studie mit 510 Schwangeren bei moderatem Widerstands- und Bewegungstraining (3x/Woche, 55 min. unter Anleitung) während des zweiten und dritten Trimenons kein verringertes Risiko für GDM feststellen. Allerdings kam es unabhängig vom GDM zu einer signifikant geringeren Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (-12%), Verringerung der Sectiorate um 34% und des Risiko für LGA-Geburtsgewicht um 54% (Barakat 2013 LoE 1+).

Positive Effekte schnellen Gehens über mindestens 20 Minuten am Tag mit telefonischer (1x/Woche) und aufsuchender beratender (1x/2 Wochen) Begleitung konnten Bo et al. (2014, LoE 1+) in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 200 Schwangeren mit Gestationsdiabetes nachweisen. Die regelmäßige Bewegung war mit einer Reduktion des Postprandialwertes ( $p < 0,001$ ), des HbA1c-Wertes ( $p < 0,001$ ), der Triglyceride ( $p = 0,02$ ) und des CRP ( $p < 0,001$ ) sowie einem geringeren Risiko für mütterliche und kindliche Komplikationen (OR 0,50; 95%-KI 0,28–0,89;  $p = 0,02$ ) assoziiert. Eine signifikante Veränderung des Nüchternglukosewertes konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Auswirkungen von Widerstandsübungen mit einem elastischen Band in der zweiten Schwangerschaftshälfte analysierten De Barros et al. (de Barros 2010 LoE 1-). In einem angeleiteten und mit schriftlichen Informationen ergänzten Zirkeltraining belasteten Schwangere mit GDM nacheinander die Muskeln von Brust, Rücken, Bizeps, Trizeps, Deltoid, Quadripes, Hüfte und Waden. Eine Zirkelserie beanspruchte alle acht Stationen nacheinander mit jeweils 15 Wiederholungen pro Muskelgruppe (Station) mit einer dazwischenliegenden Pause von 0,5–1 Minute. Die Schwangeren wurden angewiesen, drei Trainingseinheiten pro Woche zu absolvieren, davon zwei im häuslichen Umfeld und eine unter Anleitung. Die regelmäßige Teilnahme wurde telefonisch abgefragt. Als Ziel wurden Blutglukosewerte nüchtern  $< 95 \text{ mg/dl}$  (5,3 mmol/l) und 2 Stunden postprandial  $< 120 \text{ mg/dl}$  (6,7 mmol/l) festgelegt. In der Trainingsgruppe benötigten 21,9% der Frauen Insulin vs. 56,3% in der Kontrollgruppe ( $p = 0,005$ ). Ebenso lagen die Frauen der Übungsgruppe in 63% der Schwangerschaftswochen im Stoffwechselziel (Kontrollgruppe: 41%,  $p = 0,006$ ).

In einem Review kommen Padayachee & Coombes (Padayachee 2015 LoE 2++) zu dem Ergebnis, dass körperliche Aktivität (Aerobic oder Widerstandstraining) von mind. 3x 30–60 min/Woche dazu beiträgt, bei Schwangeren Insulinpflichtigkeit zu verhindern oder den Bedarf an Insulin zu reduzieren.

Nach der Geburt kann durch regelmäßige moderate körperliche Aktivität von mind. 100 Minuten/Woche das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes um 9% reduziert werden (RR 0,91; 95%-KI 0,88–0,94). Bei 150 Minuten mehr/Woche sinkt das Risiko für eine spätere Typ-2-Diabetes-Erkrankung um 47% (RR 0,53; 95%-KI 0,38–0,75;  $p < 0,001$ ) (Bao 2014 LoE 2+).

#### 8.1.1.2 Auswirkungen auf die kindliche Gesundheit

Owe et al. (Owe 2009 EK IIb) kamen in einer norwegischen Bevölkerungsstudie mit 38 869 Schwangerschaften der Jahrgänge 2001–2005 zu dem Ergebnis, dass regelmäßige körperliche Bewegung mindestens 3x/Woche (zügiges Spaziergehen, leichter Dauerlauf, Tanzen, Aerobic) zu den Untersuchungs-Zeitpunkten 17 SSW und 30 SSW das Risiko für eine LGA-Geburt ( $> 90.$  Perzentile) bei Nulliparae um 23% und bei Multiparae um 28% signifikant reduzierte. In der Kohorte waren Frauen mit GDM eingeschlossen, aber nicht extra ausgewertet wurden. Regelmäßige Bewegung vor der Schwangerschaft hatte dagegen keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer LGA-Geburt

In einer großen Kohortenstudie (Snapp 2008 EK IIb) wurden bei Schwangeren mit GDM die Effekte körperlicher Bewegung (mind. 3x/Woche, mind. 30 min, mind. über 6 Monate) bei 20 458 Schwangeren mit und 54 702 ohne Bewegung analysiert. Als primäre körperliche Belastung gaben die Schwangeren in der Bewegungsgruppe zügiges Spaziergehen (walking) mit 77,7%, nicht-spezifizierte andere Bewegungen mit 6,8%, Aerobic Dancing (6,4%), Schwimmen (6%), Calisthenics (2,9%) und Fahrradfahren

(0,2%) an. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in den Häufigkeiten eines LGA-Geburtsgewichtes (> 95. Perzentile): 9,46% in der Nicht-Bewegungsgruppe und 0,73% in der Bewegungsgruppe ( $p = 0,0017$ ).

Ebenso reduziert ein Widerstands- und Bewegungstraining bei Schwangeren mit GDM das Risiko für ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht > 4 000 g (-58%) und das Risiko für eine Sectio caesarea um 34% gegenüber Schwangeren mit GDM ohne regelmäßiges Training. Eine Assoziation zum Geburtsalter bei der Geburt liegt dabei nicht vor (Barakat 2013 ELO 1+). Bei übergewichtigen und adipösen Schwangeren ist eine individuell zugeschnittene Ernährungs- und Bewegungsberatung mit einer verringerten Prävalenz von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht > 4 000 g verbunden (Dodd 2014 LoE 1+).

Zusammengefasst senkt regelmäßiges körperliches Training von mindestens 3x/Woche von leichter bis mittlerer Intensität für eine Dauer von jeweils 30 Minuten die LGA-Rate, kann die Rate notwendiger Insulinbehandlungen reduzieren und zu einer Einsparung der täglichen Insulineinheiten führen. Zudem reduziert sich das Risiko für eine Sectio und die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes nach der Geburt. Das Bewegungsprogramm muss strukturiert, zur Einübung unter Anleitung und danach mindesten 10 Tage absolviert werden, damit systematische Blutglukoseabsenkungen erreicht werden. Unter dem Gesichtspunkt kostengünstig, zu jeder Tageszeit, bei fast jedem Wetter, ohne Anleitung und ohne Hilfsmittel durchführbarer Bewegung von zu Haus aus, nimmt zügiges Spaziergehen einen herausragenden Platz ein. Für adipöse Schwangere, die sich nicht gern außer Haus bewegen wollen, sind ein im häuslichen Milieu durchgeführtes begleitetes Widerstandstraining mit einem elastischen Band oder ein strukturiertes Bewegungsprogramm im Sitzen eine Alternative.

Empfehlungen	Härtegrad
Alle Schwangeren sollen darüber aufgeklärt werden, dass körperliche Aktivität das Risiko für LGA und Sectio und die Insulinresistenz senkt. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollen sich alle Schwangeren regelmäßig körperlich bewegen.	A
Aerobes Ausdauertraining leichter bis mittlerer Intensität, Training mit einem elastischen Band oder andere Varianten von Krafttraining sollen nach den Präferenzen der Schwangeren empfohlen werden.	A
Als einfachste Art der körperlichen Bewegung ohne Hilfsmittel soll zügiges Spaziergehen von mindestens 30 Minuten Dauer mindestens 3 x wöchentlich durchgeführt werden.	A
Körperliche Aktivität/Training soll bereits präkonzeptionell oder im ersten Trimenon begonnen werden.	A
Die Compliance der Schwangeren sollte durch kontinuierliche professionelle Begleitung gefördert werden.	B

### 8.1.2 Ernährung

#### Medizinische Ernährungstherapie

Als erste therapeutische Maßnahme nach der Diagnosestellung erfolgt eine Ernährungsberatung. Die Schwangere soll eine individuelle Beratung erhalten, die ihre Essgewohnheiten, ihren Tagesrhythmus, ihr Körpergewicht und ihren sozio-kulturellen Status berücksichtigt und geeignet ist, das gewünschte

**Therapieziel** zu erreichen:

- normnahe, schwangerschafts-spezifische Blutglukosewerte unter Vermeidung von Ketose und Hypoglykämien;

- die für die Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme der Mutter;
- ein normales Wachstum des Fetus.

Die Evidenz-basierten Empfehlungen zur Ernährungstherapie bei Diabetes mellitus bilden die Grundlage der Therapie (American Diabetes Association (ADA) 2008 EK IV; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2003 EK IV; Toeller 2009 EK IV; Toeller 2005 EK IV). Evaluation auf hohem Evidenzniveau von spezielle Schulungsprogramm bei GDM finden sich nicht in der Literatur.

### Nährstoffbedarf

Die Kost soll dem Nährstoffbedarf in der Schwangerschaft angepasst und kalorisch ausreichend sein (Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) 2015 EK IV; Toeller 2007 EK IV).

Empfohlene Nährstoffverteilung:

- Kohlenhydrate: 40–50%
- Protein: 20%
- Fett: 30–35%

Eine Begrenzung der Kohlenhydratmenge (auf 40–45% wirkt sich günstig auf eine Verminderung der postprandialen Blutglukosewerte aus, hat jedoch keinen Einfluss auf die Insulinpflichtigkeit im Vergleich zu einer Kohlenhydratmenge von 55% (Moreno-Castilla 2013 LoE 1-). Der Kohlenhydrat-Anteil sollte 40% nicht unterschreiten (Jovanovic 2000 EK IV; Major 1998 EK IIa), (American Diabetes Association (ADA) 2008 EK IV; Canadian Diabetes Association (CDA) 2006 EK IV; Institut of Medicine (IOM) 2002 EK IV). Einige RCTs weisen darauf hin, dass durch eine gezielte Auswahl der kohlenhydrathaltigen Lebensmittel die Stoffwechseleinstellung der Mütter während der Schwangerschaft verbessert werden kann. So ist eine Ernährung mit niedrigem glykämischen Index mit einer geringeren Insulinpflichtigkeit (Moses 2009 LoE 1+) und verbesserten postprandialen Blutglukosewerten (Hu 2014 LoE 1-) assoziiert. Ähnliche Ergebnisse können auch durch eine Ernährung nach DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-Ernährungsplan erzielt werden. Diese Ernährungsform ist gekennzeichnet durch höhere Zufuhrmengen von Früchten, Gemüse, ballaststoffreichen Getreideprodukten und fettarmen Milchprodukten bei geringerem Verzehr von gesättigten Fetten, Weißmehlprodukten, Süßigkeiten und salzhaltigen Produkten (Asemi 2013b EK IV; Asemi 2013a LoE 1-).

Es wird im Allgemeinen empfohlen, die Kohlenhydratmenge auf drei nicht zu große Hauptmahlzeiten und 2–3 kleinere Zwischenmahlzeiten (einschließlich einer Spätmahlzeit) über den Tag zu verteilen. Hierdurch lassen sich postprandiale Blutglukosespitzen besser vermeiden, so dass sich u. U. eine Insulintherapie erübrigt. Dies konnte jedoch in einem RCT, der den Effekt von Ernährungsberatung untersuchte, nicht bestätigt werden (Dodd 2014 LoE 1+).

Da der Blutglukoseanstieg morgens am größten ist (gesteigerte Insulinresistenz am frühen Morgen), sollte die Kohlenhydratmenge zum Frühstück niedriger sein als zum Mittag- oder Abendessen. Eine kohlenhydrathaltige Spätmahlzeit verhindert zudem eine überschießende Ketonkörperbildung während der Nacht. Ein RCT bei 68 Frauen zeigt positive Effekte einer Soja-Protein-reichen Ernährung auf den Nüchternblutzucker, die Plasma-Insulinkonzentration und die Blutlipide (Jamilian 2015 LoE 1+). Die Ernährungsintervention beinhaltete hierbei eine tägliche Zufuhr von 0,8g/kg (35% tierisches Eiweiß, 35% Soja-Eiweiß und 30% anderes pflanzliches Eiweiß) im Vergleich zur Kontroll-Diät mit gleicher täglichen Gesamt-Proteinzufuhr, jedoch anderer Zusammensetzung (70% tierisches Eiweiß, 30% pflanzliches Eiweiß).

Auf eine ausreichende Vitamin- und Mineralstoff-Zufuhr (Folsäure, Vitamin-B-Komplex, Kalzium, Magnesium, Eisen, Jod, Vitamin D) soll geachtet werden. Energiefreie Süßstoffe (z. B. Aspartam) können in der Schwangerschaft verwendet werden. Wenn die sogenannten ADI-Werte (Acceptable Daily Intake = akzeptierbare tägliche Dosis) beachtet werden, ist ihre Anwendung unbedenklich (Canadian Diabetes



Association (CDA) 2006 EK IV; Duffy 2004 EK IV). Die Anwendung von Stevia ist ebenfalls unbedenklich.

Empfehlungen	Härtegrad
Der Kohlenhydrat-Anteil soll nicht unter 40% der Tagesenergie liegen.	<b>A</b>
Bei der Auswahl der kohlenhydrathaltigen Lebensmittel sollen solche mit hohem Ballaststoffanteil und niedrigem glykämischen Index bevorzugt werden.	<b>A</b>
Die Nahrungsaufnahme sollte auf 5–6 Mahlzeiten pro Tag einschließlich einer Spätmahlzeit aufgeteilt werden.	<b>B</b>

#### 8.1.2.1 Kalorienbedarf

Zur Regulierung der Gewichtszunahme bei adipösen Schwangeren ist eventuell eine moderate Kalorienrestriktion sinnvoll. Eine Kalorien-Reduktion von 30–33% des Tages-Energiebedarfs bei Adipositas führt zur Verbesserung der Blutglukosespiegel ohne Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma oder einer Ketonämie (American Diabetes Association (ADA) 2008 EK IV; Franz 2002 EK IV). Eine Mindestkalorienmenge von 1 600–1 800 kcal/Tag soll nicht unterschritten werden (Knopp 1991 EK Ib; Reader 2007 EK IV) unter Berücksichtigung einer genügenden Proteinzufuhr von mindestens 60–80 g/Tag (Marini 1994 EK IV). Bei einer Kalorienreduktion sollten regelmäßige Kontrollen des Morgenurins auf Ketonkörper durchgeführt werden. Eine Ketonurie ist zu vermeiden und ggf. die Kalorienmenge bzw. der Kohlenhydratanteil anzuheben (Kohlenhydratmenge nicht unter 175 g/die) (Canadian Diabetes Association (CDA) 2006 EK IV).

Empfehlungen	Härtegrad
Eine moderate Kalorienrestriktion kann bei übergewichtigen Schwangeren sinnvoll sein, eine Hungerketose soll jedoch vermieden werden.	<b>A</b>

#### 8.1.2.2 Ernährung während der Schwangerschaft - Auswirkungen auf das Geburtsoutcome

Ein RCT, der bei 2 200 Frauen LGA-Rate und maternales Outcome der Standard Care mit Ernährungs- und Lifestyleberatung verglich, konnte keinen signifikanten Effekt nachweisen (Dodd 2014 LoE 1+). Ein Cochrane-Review, der 9 RCTs eingeschlossen hat, kam zu dem Resultat, dass keine der untersuchten Ernährungsinterventionen die LGA- oder Kaiserschnitttrate beeinflusst (Han 2013 LoE 1++). Die Studien umfassten folgende Ernährungsinterventionen:

- niedriger glykämischer Index (GI) vs. hoher GI;
- niedriger GI vs moderater GI und hoher Ballaststoffgehalt;
- Energie-reduzierte Ernährung vs. Ernährung mit unbegrenzter Energiezufuhr;
- niedriger vs. hoher Kohlenhydratgehalt;
- erhöhter Anteil von einfach ungesättigter Fettsäuren vs. hoher Kohlenhydratgehalt;
- 20 g Ballaststoffe vs. 80 g Ballaststoffe.

Jedoch kam eine Metaanalyse (die u. a. fünf der neun RCTs des Cochrane Reviews beinhaltet) zu dem Ergebnis, dass eine Ernährungsintervention mit niedrigem GI die Anzahl der Frauen mit Gestationsdiabetes, die mit Insulin behandelt werden müssen, reduziert (relatives Risiko für Insulintherapie 0,767 (95%-KI 0,597–0,986)) und das mittlere Geburtsgewicht um 161,9 g (95%-KI -264,4 bis -77,4), wenngleich auch nicht die LGA-Rate, verringert (Viana 2014 LoE 1++). Ein weiterer RCT zeigte, dass



eine Ernährungsform mit hohem GI und hoher glykämischer Last im ersten Trimenon mit einer höheren Körperfettmasse der Nachkommen im Alter von 4 und 6 Jahren assoziiert ist [Okubo 2014 LoE 2+).

Ein aktueller Cochrane-Review, der Ergebnisse von 15 RCTs zum Thema Lifestyle-Intervention (Ernährung und/oder körperliche Aktivität und/oder Blutzucker-Selbstkontrolle und/oder Diabetes-Schulung) vs. Standard Care bei Frauen mit GDM zusammenfasst und bewertet, führte zu folgender Schlussfolgerung (Brown 2017 LoE 1+):

- Auswirkungen für die Mütter:

Frauen mit Lifestyle-Intervention erreichten häufiger ihr Zielgewicht ein Jahr pp (RR 1,75, 95%-KI 1,05–2,90; 156 Frauen aus einem RCT) und litten seltener an einer postpartalen Depression (RR 0,49, 95%-KI 0,31–0,78; n = 573 Frauen aus einem RCT) im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Life-style-Intervention verringerte jedoch nicht das Risiko der Frauen für Präeklampsie, Sectio, postpartales Typ-2-Diabetes-Risiko (bis 10 Jahre pp), Dammverletzungen oder Geburtseinleitung.

- Auswirkungen für die Kinder:

Lifestyle Intervention war mit einem verringerten Risiko für LGA (RR 0,6; 95%-KI 0,5–0,71, 2 994 Neugeborene aus 6 RCTs) und geringerer neonataler Fettmasse (37,30 g, 95%-KI -63,7 bis -10,63, 958 Neugeborene aus einem RCT) assoziiert.

Lifestyle-Interventionen stellen die primäre Therapiestrategie für Frauen mit GDM. Weitere Studien sind jedoch notwendig um zu klären, welche Ernährungsform bzw. welche Komponente der Lifestyle Intervention am nützlichsten ist, um einen positiven Effekt auf das Geburtsoutcome und die langfristige Gesundheit von Mutter und Kind zu erzielen.

## 8.2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Die gewünschte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft orientiert sich am präkonzeptionellen BMI. Das Institute of Medicine (Institut of Medicine (IOM) 2009 EK IV) empfiehlt bei Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) eine Gewichtszunahme von 12,5–18 kg, bei Normalgewicht (BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) 11,5–16 kg, bei Übergewicht (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) 7–11,5 kg und bei Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) 5–9 kg. Weitere Einzelheiten enthält Tabelle 7.

Eine Gewichtsabnahme von 1–2 kg in den ersten Wochen nach Ernährungsumstellung kann vorkommen und ist unbedenklich. Durch kontrollierte Gewichtszunahme verbessert sich der Glukosemetabolismus und die Insulinsensitivität steigt. Ein erhöhter präkonzeptioneller BMI und Überschreiten der angegebenen Gewichtsgrenzen erhöht die Rate an Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sectio und LGA-Kinder). Ein starkes Unterschreiten kann die Rate an fetalen Wachstumsretardierungen erhöhen. Die Schwangeren sollten wöchentlich ihr Gewicht ohne Kleidung morgens nüchtern selbst zu Hause kontrollieren und in der Grafik mit den BMI-adaptierten Perzentilen dokumentieren.

### Tabelle 7: Empfohlener Bereich der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

Nach den aktualisierten Empfehlungen des Institute of Medicine. Eine Information für Frauen mit den IOM-Empfehlungen hält das IQWiG bereit: [www.gesundheitsinformation.de/sidgi2b65e7c1aed813252f50f2b70ca871ed/index.518.de.html](http://www.gesundheitsinformation.de/sidgi2b65e7c1aed813252f50f2b70ca871ed/index.518.de.html)

Präkonzeptioneller BMI (kg/m <sup>2</sup> /WHO)	Gewichtszunahme gesamt in der Schwangerschaft (kg)	Gewichtszunahme/Woche 2. u. 3. Trimenon* (kg)
< 18,5	12,5–18	0,5–0,6
18,5–24,9	11,5–16	0,4–0,5
25,0–29,9	7–11,5	0,2–0,3

Präkonzeptioneller BMI (kg/m <sup>2</sup> /WHO)	Gewichtszunahme gesamt in der Schwangerschaft (kg)	Gewichtszunahme/Woche 2. u. 3. Trimenon* (kg)
≥ 30	5–9	0,2–0,3

\* hierbei wird von einer Gewichtszunahme von 0,5–2 kg im 1. Trimenon ausgegangen

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde durch eine kontrollierte Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf in der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung des Glukosemetabolismus nachgewiesen (Wolff 2008 EK Ib). Populationsbasierte Kohortenstudien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem BMI, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sectio und LGA-Kinder) (Barnes 2013 LoE 2+; Crane 2009 EK IIb; Kiel 2007 EK IIb).

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2015 zum Thema Ernährungs- bzw. Lebensstilinterventionen zur Vermeidung einer exzessiven Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zeigte einen positiven Trend in den Interventionsgruppen in Bezug auf die Gewichtszunahme und den schwangerschafts-assoziierten perinatalen Daten (Muktabhant 2015 LoE 1++). Dabei waren die Effekte von Ernährungsinterventionen vergleichbar mit denen von Bewegungsinterventionen oder kombinierten Ernährungs- und Bewegungsinterventionen. Positive Ergebnisse aus Einzelstudien konnten in weiteren Studien nicht bestätigt werden. Weitere randomisierte Studien sind wünschenswert, um die Bedeutung der Interventionen in Bezug auf die Gewichtszunahme besser beurteilen zu können.

Eine weitere Reduktion der Gewichtszunahme für adipöse Schwangere wird kontrovers diskutiert, da dieses ggf. mit einem erhöhten Risiko intrauteriner Wachstumsretardierungen korreliert. So beschrieben Catalano et al. eine IUGR-Rate von 9,6% bei einer Gewichtszunahme < 5 kg versus 4,9% bei einer Gewichtszunahme > 5 kg (Catalano 2014 LoE 2+). In einer dänischen Untersuchung zeigte sich hingegen keine Erhöhung der IUGR-Rate bei einer Gewichtszunahme < 5 kg bei jedoch niedrigerer Rate an LGA-Feten (Asbjornsdottir 2013 LoE 2+).

Eine Gewichtsabnahme adipöser Patientinnen während der Schwangerschaft zeigte in einer Population von über 800 Schwangeren ein erniedrigtes Risiko eines schwangerschaftsinduzierten Hypertonus sowie postpartaler Komplikationen ohne Zunahme der SGA-Rate (Bogaerts 2015 LoE 2+).

Empfehlungen	Härtegrad
Schwangere mit GDM sollen auf die negativen Auswirkungen einer übermäßigen Gewichtszunahme hingewiesen werden.	<b>A</b>
Eine Gewichtszunahme innerhalb der IOM-Grenzen soll angestrebt werden.	<b>A</b>
Bei Adipositas kann die Gewichtszunahme auch darunterliegen.	<b>C</b>
Beratung betreffend Bewegungsintervention zur Regulierung der Gewichtszunahme und Verbesserung der Insulinsensitivität soll erfolgen.	<b>A</b>

## 8.3 Blutzuckerkontrolle

### 8.3.1 Blutzuckerselbstkontrolle

Die Bedeutung einzelner erhöhter Blutglukosemessungen bezogen auf perinatale Endpunkte ist nicht präzise zu quantifizieren. Zu achten ist daher auf systematische, immer wieder zu gleichen Zeiten wiederkehrende Überschreitungen der Zielwerte. Bei leicht erhöhten präprandialen Werten im Laufe des Tages muss geklärt werden, ob nicht die vorangehende Zwischenmahlzeit erst kurz zuvor (innerhalb der vorangegangenen 1–2 Stunden) eingenommen wurde und damit ein „echter“ präprandialer Wert

tatsächlich gar nicht vorliegt. Zudem ist die Magenentleerung in der Spätschwangerschaft verlangsamt und viele Schwangere nehmen viele kleine Mahlzeiten zu sich. Daher kann bis auf den Nüchternwert auf weitere präprandiale Messungen im Laufe des Tages verzichtet werden, zumal postprandiale Messergebnisse einen eindeutigeren Zusammenhang zum perinatalen Ergebnis zeigten (de Veciana 1995 EK IIb).

Ebenso ist die optimale Häufigkeit der Selbstmessungen wenig beweiskräftig abgesichert. Zu Beginn der Betreuung dienen tägliche Selbstmessungen zunächst dazu, unter Alltagsbedingungen zu erkennen, ob durch die vorgegebenen Zielwerte erreicht werden, mit oder ohne Modifikation der Ernährungsweise.

Die beiden randomisierten Interventionsstudien beschreiben folgende Messfrequenzen:

- 4 Blutglukosemessungen pro Tag (nüchtern und 3-mal postprandial, (Landon 2009 LoE 1-))
- 4 Blutglukosemessungen pro Tag (nüchtern und 3-mal postprandial) für die Dauer von 2 Wochen, danach 1 Blutglukosemessung pro Tag im Rotationsverfahren (nüchtern, nächster Tag nach dem Frühstück, nächster Tag nach dem Mittagessen, nächster Tag nach dem Abendessen, dann wieder morgens nüchtern usw. (Crowther 2005 LoE 1-))

Alle Blutglukose-Selbstmessungen müssen richtig und vollständig in geeigneten Protokollheften von den Schwangeren dokumentiert werden. Dies ist ihnen zu erklären und an Beispielen zu üben.

Empfehlungen	Härtegrad
Bei Erstvorstellung soll die Schwangere für die ersten 1–2 Wochen mit 4 selbst gemessenen Werten (4-Punkte-Profil) beginnen, und zwar morgens nüchtern und 1 oder 2 Stunden nach Beginn der Hauptmahlzeiten.	<b>A</b>
Sind alle Werte innerhalb der ersten 2 Wochen im Zielbereich, soll nachfolgend auf eine einzige tägliche Messung im Rotationsverfahren oder ein 4-Punkteprofil 2x/Woche reduziert werden. Zusätzliche gezielte Messungen nach Maßgabe des Betreuers sind möglich.	<b>A</b>
Bei einer Insulintherapie sollten tägliche gezielte Messungen der durch Insulin korrigierten Werte durchgeführt werden. Das kann tägliche 4-Punkteprofile aber auch nur postprandiale Messungen oder nur Nüchternmessungen bedeuten.	<b>B</b>
Bei Festlegung der Frequenz der BZ-Kontrollen soll eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum im Vordergrund stehen.	<b>A</b>
Die Blutglukose-Selbstmessung der Schwangeren soll regelmäßig überprüft werden (Kontrolle der Selbstkontrolle). Die Richtigkeit des Blutglukose-Handmess-Systems (Kontrolle des Kontrollsystems) soll durch regelmäßige, gerätespezifische Kontroll-Lösungen oder eine geeignete, Hersteller-konforme Labor-methode nach den Vorgaben der RiLiBÄK überprüft werden.	<b>A</b>

### 8.3.2 Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS)

Es gibt wenige Studien, die die Anwendung von CGM untersucht haben. Diese sind uneinheitlich in der Zeitspanne des CGM – Anwendung und kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen betreffend der Verbesserung des Outcomes (Kestilä 2007 EK Ib; Yu 2014 LoE 2+/EK IIa).

Bei einer Arbeit wird berichtet, dass in der CGMS-Gruppe 31% und in der Selbstkontrollgruppe 8% eine Pharmakotherapie (Metformin, Insulin oder eine Kombination aus Metformin und Insulin,  $p = 0,015$ ) erhielten (Kestilä 2007 EK Ib).

Empfehlungen	Härtegrad
CGMS soll kein Bestandteil der Routineversorgung von Schwangeren mit GDM sein.	<b>A</b>

### 8.3.3 HbA1c

Die Messung des HbA1c-Wertes nach IFCC- bzw. NGSP/DCCT-Standard sollte als Ergänzung von Blutglukose-Messungen bei einem manifesten Diabetes bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft oder auch bei gesicherter GDM-Diagnose mit 24+0–28+0 SSW erfolgen, wenn die Höhe der BZ-Werte im oGTT den Verdacht auf bisher nicht diagnostizierten Typ-2-Diabetes nahelegen. Zur Überwachung der Diabeteseinstellung bei GDM ist der HbA1c-Wert nicht geeignet, hier sind die Blutglukose-Kontrollen entscheidend. Auf das Messen des HbA1c-Wertes im Therapieverlauf kann daher – auch bei einer Insulinbehandlung – meistens verzichtet werden.

Empfehlungen	Härtegrad
Der HbA1c-Wert soll bei Vorstellung der Schwangeren vor 24+0 SSW und Diagnose eines manifesten Diabetes ergänzend herangezogen werden.	<b>A</b>
Zum Zeitpunkt der Diagnose des GDM sollte ein HbA1c-Wert nur gemessen werden, wenn Verdacht auf Typ-2-Diabetes besteht.	<b>B</b>
Zur Therapiekontrolle soll anhand der Blutzuckerwerte aus den Tagesprofilen erfolgen, nur in Einzelfällen kann eine Ergänzung durch HbA1c hilfreich sein	<b>A</b>

### 8.3.4 Blutzuckerzielwerte

In den beiden randomisierten Therapiestudien wurden als kapilläre Plasma-Zielwerte angegeben (Crowther 2005 LoE 1-; Landon 2009 LoE 1-):

- Nüchtern < 95 mg/dl (5,3 mmol/l) und 2 Stunden postprandial < 120 mg/dl (6,7 mmol/l) (Landon 2009 LoE 1-);
- Nüchtern 63–99 mg/dl (3,5–5,5 mmol/l) und 2 Stunden postprandial < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) (Crowther 2005 LoE 1-).

Eine Überlegenheit des Einstundenwertes gegenüber dem Zweistundenwert kann aus Therapiestudien nicht sicher belegt werden. Jedoch korrelieren die 1-Stundenwerte eher mit dem fetalen Wachstum (Parretti 2001 EK IIb) und sind im Alltag praktikabler. Zudem wurde bei Studien mit Anwendung von kontinuierlicher Glucosemessung der postprandiale Peak nach 70 Minuten erreicht. Zu beachten ist auch die individuell unzureichende Präzision der Blutglukosemessung der Schwangeren mit GDM, die gerade in den ersten Wochen der Glukose-Selbstmessung keine Routine haben und zu präanalytischen Fehlern (Teststreifenvorbereitung und -handhabung, Hersteller-konforme Gerätebedienung) aus mangelnder Kenntnis oder mangelndem Verständnis neigen.

Die Blutglukose-Einstellungsziele auf der Basis von plasmakalibrierten Selbstmessgeräten lauten:

**Tabelle 8: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessungen (Plasmakalibrierte Geräte)**

Zeit	Plasma-Äquivalent	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern, präprandial	65–95	3,6–5,3
1 h postprandial	≤ 140	≤ 7,8

Zeit	Plasma-Äquivalent	
2 h postprandial	$\leq 120$	$\leq 6,7$

## 8.4 Insulintherapie

### 8.4.1 Allgemeine Indikation zur Insulintherapie

Die Therapie des GDM erfordert die Erstellung eines individuellen Therapieplans. Können die Stoffwechselziele durch die angeführten Lebensstilmaßnahmen, insbesondere die Ernährungstherapie und körperliche Aktivität, allein nicht erreicht werden, ist eine Insulintherapie zu erwägen. Je nach Risikoprofil benötigen etwa 20% bis 30% der Schwangeren mit GDM Insulin. In den beiden oben erwähnten Interventionsstudien lag bei ACHOIS die Insulinrate bei 20% und bei Landon bei 7%. Die Frage der Indikation zur Insulinbehandlung sollte nach Ausschöpfen der Basis-Maßnahmen (Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität) im Allgemeinen innerhalb von zwei Wochen gestellt werden, wobei dies aber auch in Abhängigkeit von der Höhe der Blutzuckerwerte sofort notwendig sein kann. Nüchtern-Blutglukosewerte über 110 mg/dl (6,1 mmol/l) können in der Schwangerschaft diätetisch kaum beeinflusst werden.

Erster Anhaltspunkt zur Einleitung der Insulintherapie sind mehrfache, systematische Überschreitungen der Zielwerte unter Berücksichtigung der individuellen Stoffwechselsituation und Messgenauigkeit der Schwangeren im Vergleich zur Referenzmethode.

Die Blutglukosezielwerte sind orientierende Angaben, aus vereinzelttem Überschreiten dieser Ziele können keine nachteiligen Auswirkungen auf die Kinder abgeleitet werden.

In den beiden maßgeblichen Interventionsstudien werden auf der Basis von Blutglukose-Selbstkontrollen folgende Indikationen zur Insulintherapie beschrieben, die in beiden Studien zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes geführt haben:

- Landon-Mild-GDM (Landon 2009 LoE 1-): Erhöhung der Mehrzahl der gemessenen Blutglukosewerte zwischen zwei Arztterminen nüchtern  $\geq 95$  mg/dl (5,3 mmol/l) oder 2 Stunden postprandial  $\geq 120$  mg/dl (6,7 mmol/l), entsprechend mehr als 50% der Werte innerhalb eines Zeitraums von im Mittel 10 Tagen (ca. 20 erhöhte Werte), hierdurch betrug die Insulinisierungs-Rate 7,6% vs. 0,4% in der Kontrollgruppe.
- ACHOIS (Crowther 2005 LoE 1-): innerhalb eines Zeitraums von 2 Wochen zweimal nüchtern  $\geq 99$  mg/dl (5,5 mmol/l) und/oder vor 35+0 SSW 2 Stunden postprandial  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l), nach 35+0 SSW 2 Stunden postprandial  $\geq 144$  mg/dl (8,0 mmol/l) oder ein einziger Wert zu irgendeinem Zeitpunkt  $\geq 162$  mg/dl (9,0 mmol/l), hierdurch betrug die Insulinisierungsrate 20% vs. 3% in der Kontrollgruppe.

Das Vorgehen bei der Landon-Studie (Landon 2009 LoE 1-) ist praktikabler. Eine Insulintherapie sollte danach erst begonnen werden, wenn bei 50% der Messungen die Zielwerte innerhalb von einer Woche überschritten werden. Das gilt auch, wenn nur isoliert 50% der Messungen der Nüchternglukose überschritten sind (Beginn mit Basalinsulin) oder die postprandalen Werte nach einer Mahlzeit, was häufig das Frühstück betrifft (Kurzwirksames Insulin).

Außerdem hat der präkonzeptionelle BMI der Schwangeren, unabhängig von der Einstellungsqualität der Blutglukose, einen Einfluss auf das Schwangerschaftsergebnis. Nach Blutglukoseergebnissen gut eingestellte Schwangere mit präkonzeptioneller Adipositas in einem großen Kollektiv hatten ein 2–3-fach höheres Risiko für Schwangerschafts-Komplikationen, wenn sie nur mit Diät und nicht zusätzlich mit Insulin behandelt wurden (Langer 2005 EK III). Daher sollte der Befund einer präkonzeptionellen Adipositas der Schwangeren mit GDM in die Entscheidung für eine Insulintherapie einbezogen werden.

Empfehlungen	Härtegrad
Eine Indikation zur Insulintherapie soll gestellt werden, wenn 50% der Werte überschritten sind innerhalb einer Woche, das kann auch für einzelne tagesspezifische Messungen gelten.	<b>A</b>
Die Indikation soll sorgfältig und streng geprüft werden, da eine Insulintherapie neben der Belastung der Schwangeren, maßgebliche geburtsmedizinische Auswirkungen wie eine Einleitung am Termin nach sich zieht.	<b>A</b>
Bei wiederholten Nüchtern glukosewerten > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und einwandfreier Anwendung der Selbstkontrolle durch die Schwangere sollte eine zügige Insulineinstellung erfolgen.	<b>B</b>

#### 8.4.2 Insulintherapie unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums im Ultraschall

Auch bei Erreichen der Blutglukoseziele ist bei GDM mit einer erhöhten LGA-Rate zu rechnen. Diese kann zwar durch eine strenge Blutzuckereinstellung weiter gesenkt werden, dies ist jedoch bei zwei Dritteln der Schwangeren nur mit einer Insulintherapie möglich (Langer 1989 EK IIb). Da der Großteil der Feten bei Gestationsdiabetes der Mutter auch ohne Therapie keine erhöhten perinatalen Komplikationen aufweist (Crowther 2005 LoE 1-; Landon 2009 LoE 1-), würde eine Behandlung von zwei Dritteln der Schwangeren mit Insulin zu einer unnötigen Behandlung einer großen Gruppe von Schwangeren führen. Eine ungezielte und zu strenge Blutglukoseeinstellung führt außerdem zu einer unerwünscht hohen Rate an Wachstumsretardierungen, wie eine deutsche Studie zeigte: 20% SGA-Neugeborene insgesamt, bei adipösen Frauen sogar 28% (Kessel 2007 EK III). Allerdings unterblieb ein Adjustment for confounders wie Hypertonie, Nulliparität etc.

Normalisierung des Wachstums ist jedoch ein wichtiger Parameter nicht nur in Hinsicht auf die akuten geburtshilflichen Parameter sondern wahrscheinlich auch für die Langzeitmorbidity, da makrosom geborene Kinder von Müttern mit GDM ein erhöhtes Risiko für Adipositas (Schaefer-Graf 2005 LoE 2+/EK IIb) und ein metabolisches Syndrom haben (Vohr 1997 EK IIb).

Es wäre sinnvoll, gezielt nur bei den Schwangeren mit GDM eine Insulintherapie durchzuführen, deren Feten ein hinreichend quantifizierbares Risiko für eine diabetogene Fetopathie haben. Anhand der mütterlichen Blutglukosewerte ist dies nur unzureichend möglich, da die im Fruchtwasser gemessenen fetalen Insulinwerten eine nur schwache Korrelation mit den mütterlichen Blutglukosewerten zeigen (Kainer 1997 EK IIb).

Zudem basieren in internationalen Leitlinien die Zielwerte der Blutzuckereinstellung bei Gestationsdiabetes mellitus auf Konsensus, nicht aber auf qualitativ hochwertigen Studien. In der neuesten Cochrane-Analyse wird nur ein kanadischer RCT aufgeführt, der bei insgesamt 171 Gestationsdiabetikerinnen eine mehr „strikte“ mit einer eher „legeren“ Blutzuckereinstellung (Nüchternwerte 90 mg/dl (5,0 mmol/l) und 1 Stundenwert 120 mg/dl (6,7 mmol/l) bzw. 103 mg/dl (5,8 mmol/l) und 140 mg/dl (7,8 mmol/l)) verglich. Einzig der Anteil der Frauen mit der Notwendigkeit einer Insulintherapie unterschied sich signifikant (39% bei „strikter“ und 21% bei „legerer“ Blutzuckereinstellung; RR 1,85 (95%-KI 1,14–3,03); die Raten von Kaiserschnitt, LGA und SGA-Neugeborenen unterschieden sich nicht signifikant, ebenso wie das Geburtsgewicht und das Gestationsalter bei Geburt (Martis 2016 LoE 1+/EK Ia).

In vier randomisierten Interventionsstudien wurden nicht invasive Methoden zur Erfassung des Risikos anhand von fetalen Parametern evaluiert (Bonomo 2004 EK Ib; Buchanan 1994 EK Ib; Kjos 2007 EK Ib; Schaefer-Graf 2004 EK Ib). Als Referenzgröße wurde der fetale Abdominalumfang (AU) im 3. Trimenon gewählt, der sich als prädiktiv für ausgeprägten Hyperinsulinismus (Kainer 1997 EK IIb; Schaefer-Graf 2003a EK IIb) und LGA bei der Geburt erwiesen hat (Bochner 1987 EK III; Landon 1989 EK III). Bestimmungen des fetalen Insulins im Fruchtwasser im Rahmen einer Amniozentese ergaben, dass



nur Feten mit einem AU > 75. Perzentile in einem Kollektiv von 160 Diabetikerinnen klinisch relevant erhöhte Insulinspiegel im Sinne eines Hyperinsulinismus aufwiesen (Schaefer-Graf 2003a EK Ib).

Die AU-Messung erfolgt standardisiert im Querschnitt auf der Höhe der Einmündung der Vena umbilicalis in die Leber (Hadlock 1984 EK IV). Allen Studien ist gemeinsam, dass die Blutglukose-Zielwerte entsprechend der Größe des fetalen AUs modifiziert wurden. Bei einem AU > 75. Perzentile wurde die Therapie intensiviert, in dem zusätzlich zu den Basismaßnahmen Insulin gegeben wurde, wenn niedrigere Blutzuckerzielwerte (nüchtern < 80 mg/dl (4,4 mmol/l) statt < 90 mg/dl (5 mmol/l), 2 Stunden postprandial < 110 mg/dl (6,1 mmol/l) statt 120 mg/dl (6,7 mmol/l)) nicht durch konservative Maßnahmen erreicht wurden. Bei normalem Wachstum des fetalen AU wurden hingegen höhere mütterliche Blutzuckerwerte ((Bonomo 2004 EK Ib) nüchtern bis 100 mg/dl (5,6 mmol/l), 2 h postprandial bis 140 mg/dl (7,8 mmol/l); (Kjos 2007 EK Ib) nüchtern bis 120 mg/dl (6,7 mmol/l) und postprandial bis 200 mg/dl (11,1 mmol/l)) toleriert, bevor zusätzlich eine Insulintherapie eingesetzt wurde.

Bis zu 42% der Schwangeren erhielten durch dieses modifizierte Vorgehen eine andere Therapie als die ausschließlich an mütterlichen Blutglukosewerten orientierte Strategie (Schaefer-Graf 2004 EK Ib). Es konnte bei bis zu 38% der Frauen mit Hyperglykämie auf eine Insulintherapie verzichtet werden, bei 24% der Frauen mit Normoglykämie wurde Insulin aus fetaler Indikation gegeben (Schaefer-Graf 2004 EK Ib). Bei Kindern aus der Hochrisiko-Gruppe mit fetalem AU > 75. Perzentile während der Schwangerschaft war die Rate an LGA, Sectiones und neonataler Morbidität deutlich niedriger als in der konventionellen Gruppe. In der Niedrigrisiko-Gruppe mit AU < 75. Perzentile traten trotz Verzicht auf Insulintherapie Sectiones oder neonatale Morbidität nicht häufiger auf, es gab aber deutlich weniger wachstumsretardierte Kinder. Eine Meta-Analyse der vier Studien mit insgesamt 550 Schwangeren ergab eine signifikante Reduzierung der LGA-Rate unter modifizierten Management (16,7 vs. 8,1%,  $p = 0,003$ ) und eine deutliche, klinisch relevante, wenn auch statistisch nicht signifikante Verminderung von SGA-Neugeborenen (11,2% vs. 6,9%,  $p = 0,087$ ) (Kjos 2007 EK Ib). Das Ziel dieses modifizierten Therapiekonzeptes ist eine Verbesserung der neonatalen Situation in Kombination mit einer möglichst weitgehenden Entlastung der Mütter. Dies bedeutet jedoch, dass beide Aspekte umgesetzt werden müssen: 1) Intensivierung mit strenger Blutglukose-Kontrolle bei Tendenz zu Makrosomie und 2) Tolerierung einer moderaten Hyperglykämie bei normalem Wachstum. Eine einseitige Anwendung führt zu einer Erhöhung der Insulinisierungsrate und erhöhtem Risiko für eine fetale Wachstumsretardierung (Kessel 2007 EK III).

Die Anwendung der bei Kjos und Schaefer-Graf unter Studienbedingungen sehr hoch angesetzten Obergrenze der tolerierten Blutglukose-Werte bei normalem Wachstum ist unter Bedingungen der Routineversorgung nicht zu empfehlen. Für die praktische Umsetzung des Managementkonzeptes erscheint die Orientierung an der Studie von Bonomo sinnvoller, der je nach fetalem AU modifizierte nüchterne Blutglukosezielwerte um 10 mg/dl (0,6 mmol/l) oberhalb bzw. unterhalb des empfohlenen nüchternen Zielwertes < 95 mg/dl (5,2 mmol/l) festlegte und bei den postprandialen Werten um 20 mg/dl (1,1 mmol/l) nach oben bzw. unten von der Empfehlung (2 Std. < 120 mg/dl (6,7 mmol/l)) abwich (Bonomo 2004 EK Ib). Das vorgeschlagene Konzept findet entsprechend dem Design der Studien erst ab 24+0 SSW Anwendung. Vor 24+0 SSW ist die Ansprechbarkeit des fetalen Pankreas und dementsprechend die fetale Insulinbildung zu wenig ausgeprägt, um über die Bildung von abdominellem subkutanem Fettgewebe zu einem vergrößerten AU zu führen. Eine neue Meta-Analyse, die Studien bis 2012 berücksichtigt und letztlich zwei der o. a. Studien (Bonomo 2004 EK Ib; Schaefer-Graf 2004 EK Ib) in die Analyse einschloss – die anderen beiden wurden wegen zusätzlicher, zu einer weiteren Selektion führenden Ausschlusskriterien ausgeschlossen –, verglich das konventionelle mit dem Ultraschall-gesteuerten Management (Balsells 2014 EK Ia); insgesamt 417 Schwangere mit GDM lagen somit dieser Meta-Analyse zugrunde, 175 in der Gruppe mit konventionellem Management (Hyperglykämie/Normoglykämie) und 242 in der Gruppe mit einem Ultraschall-gesteuerten Management (low-risk/high-risk). Die Blutzuckerwerte, bei denen in beiden Studien eine Insulintherapie als indiziert angesehen wurde, waren in der konventionell betreuten Gruppe nüchtern  $\geq 95$  mg/dl (5,0 mmol/l) und nach 2 Stunden  $\geq 120$  mg/dl (6,7 mmol/l), in der mit einer Ultraschall-gesteuerten Behandlung nüchtern  $\geq 81$  mg/dl (4,5 mmol/l) und nach 2 Stunden  $\geq 99$  mg/dl (5,5 mmol/l), wenn der AU  $\geq 75\%$  war (Bonomo 2004 EK Ib; Schaefer-Graf 2004



EK Ib); bei einem AU <75% lagen die entsprechende Blutzuckerwerte nüchtern > 120 mg/dl (6,7 mmol/l) und nach 2 Stunden > 119,8 mg/dl (11,1 mmol/l) (Schaefer-Graf 2004 EK Ib) bzw. nüchtern > 99 mg/dl (5,5 mmol/l) und nach 2 Stunden > 140,4 mg/dl (7,8 mmol/l) (Bonomo 2004 EK Ib). Das Ultraschall-gesteuerte Management wies eine geringe Rate von LGA-Neugeborenen (RR 0,58; 95%-KI 0,39–0,99), und insgesamt Neugeborenen mit einem abnormalen Geburtsgewicht (SGA- und LGA-Neugeborene) (RR 0,64; 95%-KI 0,45–0,93) auf, allerdings auf Kosten einer höheren Rate von Schwangeren mit Insulintherapie (RR 1,58; 95%-KI 1,14–2,20); der Anteil der SGA-Feten war nicht signifikant unterschiedlich (RR 0,73; 95%-KI 0,41–1,28). 10 Schwangere mussten zusätzlich mit Insulin behandelt werden, um 1 Fall eines Neugeborenen mit abnormalen Geburtsgewicht (LGA- oder SGA-Neugeborene) zu verhindern. Die Autoren fordern wegen der insgesamt kleinen Fallzahl und des Alters der Studien weitere größere randomisierte Untersuchungen, um die Effizienz der Therapiemodifikation anhand fetaler biometrischer Parameter zu prüfen; hierbei sollten zudem die neuen diagnostische IADPSG-Kriterien genutzt werden (Balsells 2014 EK Ia). Bisher sind aber keine weiteren Studien hierzu erfolgt.

Eine vergleichende Studie, die das neonatale Ergebnis bei modifiziertem Management und einmaliger Ultraschalluntersuchung mit 32+0 SSW vs. Untersuchung mit 28 und 32 SSW verglichen hat, kam zu dem Ergebnis, dass bei Interventionsbeginn > 32+0–34+0 SSW sich das fetale Wachstum nur noch sehr begrenzt beeinflussen lässt, wenn bereits ein fetales Schätzwert > 90. Perzentile besteht (Rossi 2000 EK Ib).

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit (Intra- und Interuntersuchervariabilität) von ultrasonografischen Messungen des fetalen AU hängt von der Erfahrung des Untersuchers, dem BMI der Mutter, der intrauterinen Lage des Kindes und dem Gestationsalter ab. Im frühen 3. Trimenon sind Abgrenzbarkeit und regelrechter Einstellung des AU besser als am Entbindungstermin, dennoch empfiehlt es sich – um den Messfehler möglichst gering zu halten – drei konsekutive Messungen durchzuführen und den errechneten Mittelwert zu verwenden.

Bei den bisherigen Studien wurde nicht berücksichtigt, ob es sich um ein symmetrisch übermäßiges Wachstum handelt, bei dem alle drei Maße (Kopfumfang, Bauchumfang und Femurlänge) > 75. Perzentile lagen oder ob isoliert nur das Abdomen vergrößert war. Bei Ausschluss eines Terminfehlers ist bei Ersterem eher von einem genetisch bedingten übermäßigem Wachstum auszugehen, während diabetesbedingtes übermäßiges Wachstum isoliert ein verstärktes Wachstum des Abdomens und konsekutiv eine verringerte Kopf-/Abdomenumfangs-Ratio aufweist (Hammoud 2013 EK IIa). Dies sollte bei der Entscheidung über eine Insulintherapie berücksichtigt werden. Zur besseren Identifikation von Feten mit Hyperinsulinismus könnten auch Messungen des subkutanen Fettgewebes dienen, diese wurde jedoch bisher in Studien zur Therapiesteuerung nicht eingesetzt.

Serielle Ultraschalluntersuchungen identifizieren Feten mit einem beschleunigtem übermäßigem, die „perzentilen-schneidenden“ Wachstum. Eine Longitudinalstudie bei 2 000 Schwangeren mit GDM, bei denen in dreiwöchigen Abständen der fetale AU gemessen wurde, zeigte, dass bei Schwangeren ohne Risikofaktoren für LGA Neugeborene (identifizierte Risikofaktoren: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, vorhergehende Geburt eines LGA-Neugeborenen, Nüchtern-BZ > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) im Tagesprofil bei Therapiebeginn) mit zwei konsekutiven Ultraschalluntersuchungen im frühen 3. Trimenon zu 95,5% aller Fälle mit Entstehung eines AU > 90. Perzentile im Laufe der Schwangerschaft erfasst werden konnten. Bei einem normalen AU mit 24–27 und 28+0–31+0 SSW wurden bei Frauen ohne Risikofaktoren 92,5% der Kinder mit normalen Geburtsgewicht geboren, weitere Ultraschalluntersuchungen erhöhten den prädiktiven Wert nicht (Schaefer-Graf 2011 EK IIb).

Eine Beschleunigung des fetalen Wachstums bei Gestationsdiabetes scheint bereits einige Wochen vor 28+0 SSW, also vor der derzeitigen Zeitspanne des Screening bei 24+0–27+6 SSW, einzusetzen (Sovio 2016 EK IIa). Während mit 20+0 SSW keine Unterschiede zwischen Schwangeren ohne GDM und Schwangeren, bei denen später eine GDM diagnostiziert wurde, in der fetalen Biometrie bestanden, waren bereits mit 28+0 SSW das Risiko eines Abdomenumfangs > 90. Perzentile (adjustiertes relatives Risiko 2,05 (95%-KI 1,37–3,07) und einer Kopf-/Abdomenumfangs-Ratio < 10. Perzentile (1,97 (1,30–2,99)) signifikant erhöht, ebenso beim Vorliegen einer maternalen Adipositas (2,04 (1,62–2,56) bzw.

1,46 (1,12–1,90)). Bei der Kombination von GDM und Adipositas bestand ein fast fünffaches Risiko eines Abdomenumfangs  $> 90$ . Perzentile (4,52 (2,98–6,85)) und ein dreifaches Risiko einer Kopf-/Abdomenumfangs-Ratio  $< 10$ . Perzentile (2,80 (1,64–4,78)). Ein fetaler Abdomenumfang  $> 90$ . Perzentile mit 28+0 SSW war mit einem vierfachen Risiko eines LGA-Neugeborenen bei Geburt assoziiert (Sovio 2016 EK IIa).

Hinsichtlich einer gezielten intensivierten Intervention scheint die Modifikation der Blutzuckereinstellung mittels fetalem AU gerechtfertigt und effektiv, auch wenn noch weitere größere Studien erforderlich sind. Vorsicht hingegen ist geboten, wenn Zeichen einer uteroplazentaren Dysfunktion (erhöhte Doppler-Indizes in der A. umbilicalis oder den Aa. Uterinae) und fetalen Wachstumsrestriktion vorliegen. Schwangere, die einen GDM aufweisen, haben häufig auch Risiken, die mit Störungen der Plazentation einhergehen, wie Hypertension, fortgeschrittenes Alter und Adipositas, und neigen besonders im dritten Trimester und am Termin zur maternalen kardiovaskulären Maladaptation mit Komplikationen für das fetale und maternale Outcome (Melchiorre 2016 EK IIb). Lassen sich Plazentationsstörungen nachweisen, so sind die Neugeborenen diabetischer Schwangerschaften, insbesondere bei einem Gestationsdiabetes, normgewichtig, selten auch untergewichtig, wohingegen Neugeborene ohne Nachweis einer Plazentationsstörung norm- oder gar übergewichtig sind (Hammoud 2013 EK IIa). Dementsprechend waren auch in den RCTs Schwangere mit Hypertonus, Autoimmunerkrankungen und Nikotinabusus ausgeschlossen worden.

Die beschriebenen histomorphologische Veränderungen der Plazenta bei GDM variieren erheblich, wie systematische Übersichten zeigen (Huynh 2015 LoE1+/EK Ia). Durchgehend werden eine Zunahme von Gewicht und Größe der Plazenta beschrieben sowie eine Abnahme des Gewichtsverhältnisses zwischen Fet und Plazenta, auch bei Schwangeren mit gut eingestelltem GDM, was eine veränderte Relation zwischen Plazentagröße und Perfusion zur Folge hat. Histologisch imponiert eine villöse Unreife mit plumpen verdickten Zotten und längeren Diffusionsstrecken zwischen Zottenkapillare und intervillösen Raum; auch eine verstärkte Angiogenese wurde beobachtet. Schwere strukturelle Veränderungen, die bei einem vorbestehenden Diabetes mellitus gefunden werden, fehlen zumeist. Die Zottenunreife ist ein unabhängiger Prädiktor für ein adverses Outcome und wird als mögliche Verbindung zwischen maternalem Diabetes und fetalem Tod im 3. Trimester angesehen (Higgins 2011 LoE 2+). Diese funktionelle plazentare Störung macht den Feten anfällig gegenüber chronischen und akuten Änderungen des Austausches von Nährstoffen und Gasen.

In der Spätschwangerschaft ist ein zunehmender Anteil der Feten einer relativen Plazentainsuffizienz ausgesetzt sind und weist bei Geburt eine Hyperlaktatazidämie auf (Wiberg 2008 EK IIb). Bereits vor Geburt lässt sich bei Schwangeren sowohl mit vorbestehendem Diabetes als auch mit Gestationsdiabetes im venösen Fetalblut eine Hyperlaktatazidämie nachweisen, auch bei noch normalem Sauerstoffpartialdruck, die in Abhängigkeit mit dem Ausmaß der fetalen Hyperinsuliniämie korreliert (Salvesen 1992 EK IIb) ebenso wie die fetalen Erythropoietin-, die Erythroblasten- und die Hämoglobin-Konzentrationen, ohne dass diese Veränderungen mit dem fetalen Gewicht bzw. dem Vorliegen eines übermäßigen fetalen Wachstums korrelierten, was dafür spricht, dass diese Veränderungen im Gegensatz zur fetalen Gewichtszunahme auf Fluktuationen der kurzzeitigen maternalen Blutzuckereinstellung zurückzuführen sind. Signifikant höhere Konzentrationen von Erythropoetin sowie von Normoblasten im Nabelschnurblut deuten ebenfalls auf eine gesteigerte Erythropoese infolge einer chronischen Hypoxämie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes hin (Daskalakis 2008 EK IIb; Madazli 2008 EK IIb). Auch bei gut eingestelltem Gestationsdiabetes zeigten sich im Nabelschnurblut erhöhte signifikante Glukosekonzentrationen, eine Hyperlaktatazidämie sowie eine geringere Sauerstoffsättigung als bei Neugeborenen nicht-diabetischer Schwangerschaften (Taricco 2009 EK IIb). SGA-Feten, die eher eine Hypoxämie aufweisen als AGA-Feten, könnten bei erhöhten Glukosekonzentrationen im fetalem Blut und der damit assoziierten Steigerung des fetalen Metabolismus leichter in eine verstärkte Hypoxämie und über den Weg der verstärkten anaeroben Glykolyse auch in eine verstärkte Laktatazidose gebracht werden, wie in Tierversuchen belegt (Philipps 1985 EK IIb; Robillard 1978 EK IIb).

Bei der Indikationsstellung zur Insulintherapie soll daher das Wachstum des fetalen Abdominalumfangs (AU) berücksichtigt werden, indem vor Beginn der Therapie zeitnah ein entscheidungsrelevanter Ultraschallbefund erhoben wird (modifiziertes Zielwertkonzept). Bei asymmetrischem übermäßigem fetalen Wachstums mit einem fetalen AU  $\geq 75$ . Perzentile, v.a. bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine LGA-Neugeborene (BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , vorhergehende Geburt eines LGA-Neugeborenen, Nüchtern-BZ  $> 110 \text{ mg/dl}$  ( $6,1 \text{ mmol/l}$ ) im Tagesprofil bei Therapiebeginn), sollte eher großzügig mit Insulintherapie begonnen werden und etwas niedrigere Blutzuckerzielwerte angestrebt werden. Auch im Verlauf der Schwangerschaft sollten die fetalen Wachstumsparameter im Ultraschall bei der Interpretation der gemessenen Blutglukoseselbstkontrollwerte und den Therapiekonsequenzen mitberücksichtigt werden. Bei normosomer Entwicklung des Fetus im Bereich der  $< 75$ . Perzentile des AU sind einzelne Überschreitungen der Zielwerte tolerierbar und die Insulinindikation sollte eher streng gestellt werden.

Empfehlungen	Härtegrad
Bei der Indikationsstellung zur Insulintherapie soll das Wachstum des fetalen Abdominalumfangs, der mit den fetalen Insulinspiegeln korreliert, berücksichtigt werden.	<b>A</b>
Eine Modifikation der Blutglukose-Zielwerte in Abhängigkeit vom Wachstumsmuster des Feten soll sowohl eine Über- als auch eine Untertherapie der Schwangeren vermeiden helfen.	<b>A</b>
Bei asymmetrischem übermäßigem Wachstum mit AU $> 75$ . Perzentile und einer KU/AU Ratio $< 10$ . Perzentile (= ausgeprägte KU/AU Diskrepanz) sollten Blutzuckerwerte angestrebt werden, die tendenziell niedriger liegen ( $85\text{--}90 \text{ mg/dl}$ ( $4,7\text{--}5,0 \text{ mmol/l}$ ) und 1 Stunde postprandial $120\text{--}130 \text{ mg/dl}$ ( $6,7\text{--}7,2 \text{ mmol/l}$ ), bei Wachstumsretardierung sollte die Indikation für Insulintherapie zurückhaltend gestellt werden.	<b>B</b>

### 8.4.3 Besondere therapeutische Fragestellungen

#### 8.4.3.1 Isoliert erhöhte Nüchternglukosewerte

Es gibt nur wenige Studien, die den Einfluss von isoliert erhöhten Nüchternglukosewerten in der Schwangerschaft untersuchen. Die meisten dieser Studien beziehen sich auf die Einstellungsziele bei Schwangeren mit vorbestehendem Diabetes.

In einer Therapiestudie (Rowan 2010 LoE 2++) wurde der Schwangerschaftsverlauf in Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel während der Behandlung mit Metformin und/oder Insulin untersucht. Hier zeigte sich ein starker Einfluss der Nüchtern-Glukosewerte auf neonatale Komplikationen mit der geringsten Rate bei Nüchternwerten  $< 93,6 \text{ mg/dl}$  ( $5,2 \text{ mmol/l}$ ) im Vergleich zu  $93,6\text{--}104,4 \text{ mg/dl}$  ( $5,2\text{--}5,8 \text{ mmol/l}$ ) und  $> 104,4 \text{ mg/dl}$  ( $5,8 \text{ mmol/l}$ ):  $22,9 \text{ vs. } 32,5 \text{ vs. } 39,6\%$  ( $p < 0,001$ ), und LGA  $12,1 \text{ vs. } 11,4 \text{ vs. } 24,6 \text{ mmol/l}$  ( $p < 0,001$ ) und Präeklampsie ( $p = 0,01$ ). Die Therapieform hatte dabei keinen Einfluss. Eine abschließende Antwort auf die Frage nach dem optimalen Grenzwert für den Nüchternglukosewert konnte die Studie nicht geben, Frauen mit einer durchschnittlichen Nüchternglukose  $< 88,2 \text{ mg/dl}$  ( $4,9 \text{ mmol/l}$ ) hatten ein signifikant besseres Outcome unter Therapie als bei Werten zwischen  $88,2$  und  $95,4 \text{ mg/dl}$  ( $4,9$  und  $5,3 \text{ mmol/l}$ ).

Nüchternwerte waren prädiktiv für den neonatalen Körperfettanteil in gepoolten Daten von Studien mit CGM (Hernandez 2013 Loe 1+/EK Ia). Die Mütter von Neugeborenen mit Körperfettanteil  $< 16\%$  hatten in CGM Tagesprofilen mit  $28+0 \text{ SSW}$  deutlich niedrigere Nüchternwerte als bei einem Bodyfat-Anteil  $> 16\%$  (DXA). Das wurde bestätigt in einer aktuellen Arbeit nach Adjustierung für maternalen BMI (Crume 2015 LoE2+/EK IIa).

Studien zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes wie die von Maresh et al. haben entsprechend einen deutlichen Anstieg des Risikos für das kombinierte Outcome aus Frühgeburt, Präeklampsie und neonataler Hypoglykämie bei Überschreiten des durchschnittlichen Nüchternglukosewertes von 90 mg/dl (5,0 mmol/l) nachgewiesen (Maresh 2015 LoE 2++). Randomisierte Untersuchungen zu Einstellungszielen der Nüchternglukose liegen bisher nicht vor. Die vorliegende Literatur unterstreicht jedoch die Bedeutung von isoliert erhöhten Nüchternglukosewerten für den Verlauf und das Outcome von diabetischen Schwangerschaften nachhaltig.

Empfehlungen	Härtegrad
Nach Ausschöpfung von Bewegungs- und Ernährungstherapie soll auch bei isoliert erhöhten Nüchternglukosewerten eine Insulineinstellung erfolgen, wenn > 50% der Nüchternglukosewerte über dem geltenden Grenzwert von 95,4 mg/dl (5,3 mmol/l) liegen.	<b>A</b>

#### 8.4.3.2 Späte Diagnose des GDM – Insulintherapie in Terminnähe

Rowan et al. finden in ihrer Untersuchung (Rowan 2010 LoE 2++) eine höhere Morbidität, wenn die Nüchternwerte unter Therapie zwei Wochen vor Entbindung erhöht waren.

In der Interventionsstudie von Durnwald (Durnwald 2011 LoE 2++) führten höhere mediane Glukosewerte in den letzten 2 Wochen vor Entbindung zu einer höheren Rate an LGA (1,27; 95%-KI 1,05–1,53;  $p = 0,01$ ), Geburtsgewicht > 4 000 g (1,32; 95%-KI 1,04–1,65;  $p = 0,02$ ) und erhöhten C-Peptid Spiegel (1,19; 95%-KI 1,03–1,38;  $p = 0,02$ ). Prospektive Untersuchungen zur Bedeutung von erhöhten Blutglukosespiegeln im Zeitraum 2 Wochen vor Entbindung liegen bisher nicht vor. Pathophysiologisch geht jeder erhöhte Blutzuckerspiegel der Mutter mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel und konsekutiver Insulinausscheidung beim Kind einher. Diese kann potentiell dann zu einer postnatalen Hyperinsulinämie und Hypoglykämie führen.

Empfehlungen	Härtegrad
Ein Therapiebeginn mit Insulin kann auch in Terminnähe noch sinnvoll sein, um neonatale Hypoglykämien zu vermeiden.	<b>0</b>

#### 8.4.4 Monogener Diabetes GCK-MODY (Glukokinase[GCK]-Genmutation) und Schwangerschaft

Der GCK-MODY (früher MODY 2) gehört zu den monogenen Diabetesformen und wird autosomal-dominant vererbt. Heterozygote Mutation des Glukokinase-Gens führt zu erhöhten Nüchtern-Blutglukosewerten auf ca. 100–150 mg/dl (5,6–8,3 mmol/l) (Murphy 2008 EK II).

In ca. 2% aller Fälle einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft wird eine Glukokinase-Genmutation (GCK-MODY,) demaskiert (Chakera 2015 EK III). Wenn bei Schwangeren, denen zunächst die Diagnose GDM gestellt wurde, eine GCK-Mutation nachgewiesen wird, wird die Diagnose in GCK-MODY geändert. Das ist unabhängig von der Voraussetzung eines Nüchternblutzuckers > 125 mg/dl (6,9 mmol/l), der für die Diagnose Typ-2-Diabetes gefordert wird.

In einer schwedischen, bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie kaukasischer Frauen war ein  $\beta$ -Zell-spezifischer Polymorphismus des GCK-Gens mit einer OR von 1,28 bei Schwangeren mit GDM signifikant häufiger im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren (Shaat 2006 EK III). Die Bedeutung der häufigen GCK-Mutation „rs1799884“ für die Höhe der basalen und stimulierten Glukosewerte im oGTT konnte auch für das Kollektiv der HAPO-Studie bestätigt werden (Freathy 2010 EK IIb). Die erhöhte Prävalenz einer Glukokinase-Genmutation bei Schwangeren mit GDM im Vergleich zu Schwangeren ohne Glukosetoleranzstörung zeigte sich auch in einer Untergruppe der Atlantic DIP Kohorte (Chakera 2015 EK III).

In der großen populationsbasierten Atlantic Diabetes in Pregnancy (Atlantic DIP) Studie aus Irland und United Kingdom konnten Nüchtern-Blutglukosewerte  $\geq 99$  mg/dl (5,5 mmol/l) und ein BMI  $< 26,3$  kg/m<sup>2</sup> in ROC-Kurven als optimaler cutoff identifiziert werden, um zwischen einem Gestationsdiabetes und einem GCK-MODY zu unterscheiden. Als pragmatischer, klinisch einfacher Ansatz, um in der Schwangerschaft auf eine eventuell vorliegende GCK-Mutation zu testen, wurden ein Nüchtern-Blutzucker  $\geq 99$  mg/dl (5,5 mmol/l) in Kombination mit BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> als Kriterium empfohlen. Die Sensitivität beträgt 68%, die Spezifität 99% und die number needed to test 2,7 (Chakera 2015 EK III). Durch die Diagnose eines GCK-MODY bei der Mutter kann diese auch für die Zeit nach der Schwangerschaft adäquat beraten werden.

Die GCK-Mutation hat in der Schwangerschaft einen differenzierten Einfluss auf das fetale Wachstum, welches abhängig von der Kombination der Genotypen ist. Die bisher größte Studie zum Schwangerschaftsausgang bei Schwangeren mit GCK-MODY konnte ein im Mittel um 700 g höheres Geburtsgewicht im Vergleich zu Schwangerschaften ohne GCK-MODY nachweisen, der Anteil an LGA-Neugeborenen betrug 39%, wenn der Fetus nicht Träger der GCK-Mutation war (Spyer 2009 EK III). Dies wurde durch eine spanische Studie bestätigt: Hier lag das mittlere Geburtsgewicht um 600 g höher und der Anteil von LGA betrug 41%, sofern der Fetus nicht Träger der GCK-Mutation war (Las Heras 2010 EK III). War neben der Mutter auch der Fetus Träger der GCK-Genmutation, so neutralisierten sich die Wachstumseffekte. Sofern der Fetus Träger der GCK-Mutation war, die Mutter aber nicht, zeigte sich ein um 400 g bzw. 500 g niedrigeres Geburtsgewicht im Vergleich zu Feten ohne GCK-Mutation in Schwangeren ohne GCK-Mutation. Ungeachtet des Einflusses auf das fetale Wachstum, gibt es bislang keine Hinweise, dass die maternale Hyperglykämie in Schwangerschaften von Frauen mit GCK-MODY Langzeitfolgen für das Kind nach sich zieht (Singh 2007 LoE 2+/EK IIa; Velho 2000 LoE 2+/EK IIa).

Die Arbeitsgruppe um Hattersley konnte zeigen, dass das Geburtsgewicht der Kinder schwangerer Frauen mit GCK-Mutation nicht abhängig von der Therapieart (Insulin vs. Diät) ist, Insulinbehandlung aber im Durchschnitt zu einer 1,4 Wochen früheren Entbindung, häufigeren Geburtseinleitung und Sectiorate führte, als Diät (Spyer 2009 EK III). Eine weitere retrospektive Analyse von 12 Frauen mit GCK-Mutation zeigte im Hinblick auf das Geburtsgewicht der Kinder keinen Unterschied zwischen Insulin behandelten vs. diätetisch behandelten Frauen (Bacon 2015 EK III).

Unter den diagnostischen Kriterien eines GDM wurde bei einer GCK-Genmutation der Mutter ein therapeutisch schwer beeinflussbares fetales Überwachstum beschrieben (Hattersley 1998 EK III; Weedon 2005 EK III). Selbst sehr hohe Insulindosierungen konnten die persistierend erhöhten Nüchtern-Glukosewerte nicht entscheidend absenken.

Wie oben dargestellt, haben nur die Feten Schwangerer mit GCK-Mutation, die nicht Träger der GCK-Mutation sind, ein erhöhtes Risiko für übermäßiges Wachstum und nachfolgende Komplikationen einer erhöhten maternalen Glukose während der Schwangerschaft. Insofern ist lediglich bei dieser genetischen Kombination eine Therapie der maternalen Hyperglykämie angezeigt. Der fetale Genotyp ist jedoch in der Regel nicht bekannt während der Schwangerschaft. Aufgrund des erhöhten Fehlgeburtrisikos (1%) ist eine invasive fetale Genotypisierung mittels Chorionzottebiopsie oder Amniozentese nicht indiziert, außer, sie wird aus einem anderen Grund durchgeführt. Es wird daher von der Arbeitsgruppe um Hattersley empfohlen, das Glukosemanagement der Schwangeren mit GCK-Mutation in Abhängigkeit vom fetalen Wachstum durchzuführen. Liegt ein Abdominalumfang in den 14-tägig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen über der 75. Perzentile vor, wird eine Insulintherapie empfohlen, andernfalls nicht (Chakera 2015 EK III). Eine Insulintherapie bei Schwangeren mit GCK-Mutation, mit dem Ziel maternaler Euglykämie, führt zu einer Wachstumsretardierung, wenn der Fetus Träger der GCK-Mutation ist (Spyer 2001 EK III; Spyer 2009 EK III).

Empfehlungen	Härtegrad
Bei persistierend erhöhten Nüchtern-Blutglukosewerten der Mutter von 99–144 mg/dl (5,5–8,8 mmol/l), einem nur geringen Blutglukoseanstieg im oGTT < 83 mg/dl (< 4,6 mmol/l), einem normalen oder nur geringgradig erhöhten HbA1c-Wert und einer positiven Familienanamnese mit einem „milden“ Typ-2-Diabetes über 3 Generationen soll an einen GCK-Mody Diabetes gedacht werden.	<b>A</b>
Schwangere mit einem Nüchtern-Blutglukosewert $\geq 99$ mg/dl (5,5 mmol/l) in Kombination mit einem BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> sollten getestet werden.	<b>B</b>
Die begründete Verdachtsdiagnose eines GCK-MODY soll durch eine Genanalyse gesichert oder ausgeschlossen werden. Hierzu ist eine adäquate, schriftliche Aufklärung der Frauen nach dem Gendiagnostik-Gesetz zwingend notwendig.	<b>A</b>
Eine Insulintherapie soll nur bei Feten von Schwangeren mit GCK-Mutation initiiert werden, wenn ein überproportionales Wachstum (AU $\geq 75$ . Perzentile) im Ultraschall festgestellt wurde.	<b>A</b>
Es sollte erwogen werden, Insulinantikörper zu bestimmen um einen Typ-1-Diabetes auszuschließen	<b>B</b>

#### 8.4.5 Durchführung der Insulintherapie

Die Insulintherapie erfolgt nach dem Prinzip der ICT (intensified conventional therapy), es kann aber auch nur Basalinsulin oder kurzwirksames Insulin nötig sein. Die Gabe von Mischinsulin ist aufgrund der Fixkombination von kurz- und langwirksamem Insulin und der schlechteren Steuerbarkeit weniger günstig. Die konventionelle Insulinsubstitution mit Mischinsulin kommt nur für solche Fälle infrage (z. B. Analphabetin, Immigrantin, mangelnde Compliance), in denen Insulin notwendig, aber die intensivierte Therapie nicht verstanden oder umgesetzt werden kann. In diesen Fällen muss die Schwangere aber angehalten werden, 6 Mahlzeiten über den Tag verteilt zu sich zu nehmen. Alternativ oder unterstützend kann ein Versuch mit Metformin erwogen werden (siehe auch Kapitel 8.4 Insulintherapie). Die höchste Dosis an Kurzzeitinsulin ist meist zum Frühstück notwendig, um die morgendliche Insulinresistenz zu kompensieren. Die Insulindosen müssen laufend an den wechselnden Bedarf bis zur Geburt angepasst werden.

Die Insulintherapie soll individuell begonnen und von der Schwangeren selbst durchgeführt werden. Eine intensivierte, nach Blutglukose-Messergebnis dosisadaptierte Insulintherapie bietet in vielen Fällen die erforderliche Flexibilität, verbessert die Qualität der Blutglukose-Einstellung und das perinatale Ergebnis ohne erhöhte Gefährdung der Mutter (Nachum 1999 EK Ib). Die Einstellung auf die Insulintherapie sollte möglichst ambulant durchgeführt werden.

Die Insulinanaloga Insulin aspart und Insulin lispro können in der Gravidität angewendet werden und sind aufgrund der raschen Wirkung zur Vermeidung postprandialer Blutzuckerspitzen u. U. von Vorteil (Jovanovic 1999 EK III; Pettitt 2007 EK III), wenn kurzwirksame Humaninsuline das Einstellungsziel nicht erreichen. Diese Studien berichten außerdem über tendenziell weniger Hypoglykämien unter diesen Analoga, wobei die Unterschiede sowohl in den Komplikationen als auch in der Stoffwechselkontrolle nicht signifikant waren. Für Insulin aspart und detemir liegen randomisierte kontrollierte Studien bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes vor, die für die Sicherheit der Anwendung in der gesamten Gravidität sprechen (Hod 2008 EK Ib). Für die Insulinanaloga Aspart und Lispro, Detemir und auch Glargin liegen bereits Metaanalysen vor, die insgesamt für die Sicherheit dieser Insuline sprechen, aber keine Evidenz für Superiorität zeigen (Lv 2015 LoE 1+/EK Ia). Für Insulin Lispro zeigte sich eine niedrigere

Inzidenz von neonatalem Ikterus und weniger maternale Hypoglykämien, allerdings wurden auch häufiger LGA-Neugeborene beschrieben. Analoga können auch primär gegeben werden.

Die Anwendung von Insulinpumpen bei Gestationsdiabetes ist prinzipiell möglich, jedoch selten nötig, um eine ausreichende Einstellung zu erreichen. Sie ist zudem wegen der fehlenden Erfahrung in den Algorithmen einer Basis-Bolus-Insulintherapie und kurzen Dauer der Anwendung (in der Regel bis zur Geburt) nicht praktikabel und nur bei hohen Insulindosierungen > 200 I.E./Tag, bei schwerer Insulinresistenz und unzureichender Stoffwechseleinstellung in Einzelfällen zu erwägen.

Die Insulineinstellung sollte einem in der Betreuung von Schwangeren erfahrenen Diabetologen oder einer diabetologischen Spezialsprechstunde eines Perinatalzentrums vorbehalten sein. Der Insulinbedarf ist aufgrund der peripheren Insulinresistenz und bei Adipositas in der Schwangerschaft oft deutlich höher als bei Typ-1-Diabetes, schwere Hypoglykämien treten seltener auf. Eine Insulindosierung < 8 IE ist im Allgemeinen nicht wirksam und die Insulinindikation sollte überdacht werden. Die Insulinisierungsrate liegt je nach Population bei durchschnittlich 30%, bei ACHOIS (Crowther 2005 LoE 1-) lag sie trotz Einschluss von Schwangeren mit sehr hohen Werten im oGTT bei 20% und in der Landon-Studie (Landon 2009 LoE 1-) bei 7%.

Empfehlungen	Härtegrad
Die Insulinindikation soll erstmals innerhalb von 1–2 Wochen nach Beginn der Basistherapie (Ernährung, Bewegung) unter Berücksichtigung der Qualität der Blutglukose-Selbstkontrollen, Blutglukose-Laborkontrollen und biometrischer Daten von Mutter und Fetus gestellt werden und danach kontinuierlich im Behandlungsprozess nach Maßgabe der Betreuer überprüft werden.	<b>A</b>
Die Insulineinstellung soll erfolgen nach dem Prinzip der ICT.	<b>A</b>
Können kurzwirksame Humaninsuline bei ausreichender Dosierung die postprandialen Blutglukosewerte nicht zielgerecht absenken, sollte der Wechsel auf Insulin aspart oder lispro erwogen werden. Insulinanaloga können auch primär eingesetzt werden.	<b>B</b>
Langwirksame Insulinanaloga sollten ebenfalls eingesetzt werden falls NPH-Insulin nicht ausreicht	<b>B</b>
Die Insulineinstellung sollte in der Regel ambulant begonnen werden und in der Betreuung von diabetischen Schwangeren erfahrenen Diabetologen und Perinatalmedizinem mit entsprechenden Schwerpunkten vorbehalten bleiben.	<b>B</b>

## 8.5 Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga

Die Anwendung des Sulfonylharnstoff-Präparates Glibenclamid (z. B. Euglucon N®) ist während der Schwangerschaft und Stillzeit in Deutschland ebenso wie in den USA kontraindiziert. Für den Einsatz des Biguanidpräparates Metformin (z. B. Glucophage®) in der Schwangerschaft wird eine „strenge Indikationsstellung“ gefordert. In Deutschland ist Metformin für die Schwangerschaft nicht zugelassen, kann aber als Off-Label-Use im Rahmen eines Heilversuches verordnet werden.

Bereits bei den ersten randomisiert kontrollierten Studien, die bei insulinpflichtigem GDM den Einsatz von Glibenclamid (Anjalakshi 2007 EK Ib; Bertini 2005 EK Ib; Langer 2000 EK Ib) bzw. Metformin (Balani 2009 EK IIa; Rowan 2008 EK Ib) mit dem Einsatz von Insulin verglichen haben, waren die Ergebnisse in Bezug auf mütterliche und kindliche Ergebnisse gleichwertig. Die MiG (Metformin in Gestational Diabetes)-Studie ist die bislang größte und aussagekräftigste Untersuchung zur Bewertung von Metformin in der Schwangerschaft (Rowan 2008 EK Ib). In dieser randomisierten Studie erhielten insgesamt 751 Frauen mit Gestationsdiabetes zwischen 20 und 33 Schwangerschaftswochen eine Therapie mit Insulin oder Metformin



(1 000 bis 2 500 mg/d). Bei vergleichbarer neonataler Gesamtmorbidität (primärer Studienendpunkt) wurden schwere neonatale Hypoglykämien ( $< 28,8$  mg/dl (1,6 mmol/l)) in der Metformin-Gruppe signifikant seltener beobachtet (3,3% vs. 8,1%). Daneben zeigten Patientinnen unter Metformin schon nach kurzzeitiger Therapie niedrigere postprandiale Glukosewerte und eine geringere Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf. In 46,3% der Patientinnen unter Metformin war eine zusätzliche Insulintherapie für eine optimale Blutzuckereinstellung nötig, jedoch war der Insulinbedarf in dieser Gruppe signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren unter Metformin nicht zu beobachten (etwa 10% der Patientinnen zeigten gastrointestinale Beschwerden), jedoch zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (nicht iatrogen) unter 37 Schwangerschaftswochen (12,1% vs. 7,6%). In Bezug auf die mittlere Schwangerschaftsdauer unterschieden sich die Gruppen nur marginal (38,2 vs. 38,5 Wochen). Im Rahmen der MiG-Studie wurde zusätzlich die Zufriedenheit der Patientinnen mit der ihnen verordneten Therapie erhoben (Rowan 2008 EK Ib). Ein Großteil der Frauen unter Metformin (76,6%) gab an, diese Therapie bei Bedarf auch in einer zukünftigen Schwangerschaft wieder anwenden zu wollen. Hingegen war die Zufriedenheit der Patientinnen unter Insulin deutlich geringer (27,2%).

Die NICE-Empfehlungen (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 EK IV) haben bereits 2008 die Anwendung von Metformin als Alternativbehandlung bei GDM mit aufgenommen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 (Nicholson 2009 EK Ib) kam jedoch zur Schlussfolgerung, dass noch zu wenig evidenzbasierte Daten vorliegen, um eine allgemeine Empfehlung für den sicheren Einsatz von oralen Antidiabetika rechtfertigen zu können.

In neuen Metaanalysen mit bis zu 16 eingeschlossenen RCTs (Butalia 2017 LoE 1+; Gui 2013 LoE1+/EK Ia; Jiang 2015 LoE 1+/EK Ia; Poolsup 2014 LiE 1+/EK Ia; Zhao 2015 LoE 1+/EK Ia) konnte gezeigt werden, dass Metformin in Bezug auf kindliche und mütterliche Stoffwechselfparameter einer Insulintherapie gleichwertig bzw. überlegen ist. Die aktuellste Analyse von Butalia (Butalia 2017 LoE 1+) ergab eine Risikoreduktion für neonatale Hypoglykämie, LGA, intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen sowie geringerer mütterlicher Gewichtszunahme und ein niedrigeres Risiko für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. Ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit konnte im Rahmen dieser Metaanalyse nicht festgestellt werden.

Sulfonylharnstoffpräparate zeigen im Vergleich zu Insulin und Metformin signifikant schlechtere Ergebnisse in Bezug auf mütterliche und kindliche Parameter (Balsells 2015 LoE 1+/EK Ia).

Bei Schwangeren mit GDM und nachgewiesener, ausgeprägter Insulinresistenz (Insulintagesdosis  $> 1,5$ – $2,0$  U/kg aktuellem KG) und nicht zielgerechter BZ-Einstellung sowie ggf. zusätzlicher asymmetrischer fetaler Makrosomie kann nach erneuter Prüfung aller Basismaßnahmen und Bestätigung einer einwandfreien Anwendung der Insulinapplikation durch die betreuende Diabetes-Schwerpunkteinrichtung ein individueller Heilversuch aus fetaler Indikation mit Metformin nach entsprechender Aufklärung der Schwangeren als Off-Label-Use erwogen werden. Hierbei müssen vor der ersten Metformingabe Laborparameter bestimmt werden, z. B. Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance. Eine Metformin-Tagesdosis von  $2,0$  g sollte nicht überschritten werden. Die Aufklärung soll auf häufige Nebenwirkungen der Metforminmedikation eingehen, eindeutige Anweisungen abgeben, wann Metformin umgehend abgesetzt und sofortiger Kontakt mit der verordnenden Einrichtung aufgenommen werden soll, sowie darauf hinweisen, dass das Medikament von der Schwangeren selbst bezahlt werden muss.

Es fehlen jedoch noch langfristige Kontrolluntersuchungen auf metabolische Probleme und Gewichtsentwicklung der Kinder exponierter Mütter. Als möglicher Risikofaktor gilt, dass Metformin hochgradig plazentagängig ist (Kovo 2008 EK III) und die Konzentration im fetalen Blut bis zu 50% der mütterlichen Konzentration erreicht. Die bislang größte klinische Studie bei Menschen über die Auswirkungen der pränatalen Metforminexposition auf das Kind ist der MiG TOFU trial (Metformin in Gestational Diabetes: the offspring follow-up) (Rowan 2011 LoE 2+). In dieser 2-Jahres-Nachbeobachtung der MiG-Studie wurden 318 Kinder in Bezug auf ihre Körperzusammensetzung nachkontrolliert. Im Vergleich zeigten Kinder aus der Metformin-Gruppe einen höheren subcutanen Fettanteil, wobei der Anteil der Gesamt-Fettmasse in beiden Gruppen gleich hoch lag. Dies ist eine bedeutende Erkenntnis, da die Lokalisation der Fettzellen einen wichtigen prädiktiven Faktor zur Entwicklung von Insulinresistenz und unerwünschten metabolischen Auswirkungen der Adipositas im weiteren Leben hat. Ein hoher viszeraler Fettanteil ist mit dem

metabolischen Syndrom, sowie Typ-2-Diabetes vergesellschaftet. Die Ergebnisse dieser Studie könnten dahingehend interpretiert werden, dass die intrauterine Metforminexposition eventuell mit einer günstigeren Fettverteilung in der weiteren kindlichen Entwicklung einhergeht.

Nachuntersuchungen von Kindern anderer Arbeitsgruppen im Alter von 2 Jahren zeigten keinen Unterschied in der motorischen und kognitiven Entwicklung (Tertti 2015 LoE 2+/EK IIa), in der neuro- und psychomotorischen Entwicklung (Wouldes 2016 LoE 2+/EK IIa) oder beim Blutdruck (Battin 2015 LoE 1+/EK Ia).

Fehlbildungen, induziert durch Metformin bei Anwendung in der Frühschwangerschaft, wurden nicht beobachtet (Cassina 2014 LoE1+/EK Ia).

Die Substanzgruppen der Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Glinide, DPP-4-Hemmer und GLP-1-Analoga sollen mangels Zulassung, fehlender Erfahrung und Studien nicht bei Schwangeren mit GDM verordnet werden.

Bei einer geplanten Sectio sollte mit den Anästhesisten der Klinik besprochen werden, ob Metformin 48 Stunden vorher abgesetzt werden soll.

Die österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat 2017 eine Stellungnahme zum Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft herausgegeben, die sich inhaltlich mit dem obigen Test deckt. Die Empfehlung ist jedoch liberaler formuliert als in dieser Leitlinie: „Im Falle, dass die Patientin dieser Therapie (Metformin) positiv gegenübersteht, sieht die österreichische Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe keinen Einwand gegen die Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft. Hierbei stehen der Patientin beide Therapieoptionen (Metformin und Insulin) offen und sind zum gegenwärtigen Informationsstand zumindest als gleichwertig anzusehen“.

## Andere Fachgesellschaften

Die aktuellen NICE-Empfehlungen (2015) zur Behandlung von GDM empfehlen nun die Einleitung einer Metformin-Therapie, wenn die empfohlenen Grenzwerte nach Lebensstilmodifikation nicht erreicht werden können (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015 EK IV). Auch die ACOG erkennt Insulin und orale Therapie als gleichwertig an (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013). Dagegen zeigt sich die amerikanische Endocrine Society (2013) in Bezug auf Metformin zurückhaltend und empfiehlt den Einsatz ausschließlich für Patientinnen, die eine Insulintherapie strikt ablehnen, oder wo eine Therapie mit Insulin (oder Glibenclamid) nicht möglich ist (Blumer 2013). Die aktuelle Leitlinie der ADA (2016) sieht Insulin klar als first-line Intervention, nimmt allerdings eine liberale Haltung im Umgang mit Metformin ein, wobei auch mögliche Vorteile gegenüber Insulin angesprochen werden. Bei Anwendung wird eine exakte Aufklärung insbesondere bzgl. Plazentagängigkeit und fehlenden Langzeitstudien empfohlen (American Diabetes Association (ADA) 2017).

Empfehlungen	Härtegrad
Bei Schwangeren mit GDM und Verdacht auf ausgeprägte Insulinresistenz mit sehr hohem Insulinbedarf sowie nach individueller Indikationsstellung kann die Gabe von Metformin nach therapeutischer Aufklärung über den Off-Label-Use erwogen werden (siehe Text oben).	<b>C</b>
Sulfonylharnstoff-Präparate, wie z. B. Glibenclamid sollen während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.	<b>A</b>
Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Glinide, DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga sollen mangels Zulassung, fehlender Erfahrung und unzureichender Studien nicht bei Schwangeren mit GDM verordnet werden.	<b>A</b>

## 9 Geburtshilfliche Betreuung

Frauen mit GDM haben ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, LGA, Schulterdystokie und Sectio. Das Ziel der antenatalen Überwachung ist die Minimierung dieser Risiken. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass zusätzliche Untersuchungen auch zu einer Zunahme an Interventionen vor und während der Geburt führen können. Im Entscheidungsprozess müssen die potentiellen Komplikationen, hervorgerufen durch vermehrte Interventionen abgewogen werden mit dem Vorteil, ein schlechtes Outcome zu vermeiden.

### 9.1 Fetale Überwachung

Es liegen keine randomisierten Studien vor, die bei Schwangeren mit GDM die Anzahl der Ultraschalluntersuchungen, den Einsatz des fetalen und mütterlichen Dopplers (A. umbilicalis, Aa. uterinae) und das Intervall der CTG-Überwachung prospektiv untersucht haben. Die Ergebnisse von Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien sind uneinheitlich. Die fetale Überwachung ist daher von zusätzlichen Risikofaktoren und dem Schweregrad der mütterlichen Hyperglykämie abhängig (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013 EK IV).

#### 9.1.1 Sonografie

##### I. Trimenon:

Zusätzlich zu dem nach den Mutterschaftsrichtlinien durchzuführenden ersten Ultraschallscreening (8+0 bis 11+6 SSW) sollen Schwangere mit früher durchgemachtem oder bereits diagnostiziertem GDM über die Möglichkeit einer frühen detaillierten sonografischen Organdiagnostik und Echokardiographie zum Ausschluss schwerer Fehlbildungen des Feten mit 11+0 bis 13+6 SSW hingewiesen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei nicht erkanntem Typ-2-Diabetes eine Hyperglykämie während der Organogenese bestand.

Die Gesamtrate kongenitaler Fehlbildungen war nach den Angaben aus dem ungarischen Fehlbildungsregister bei Schwangeren mit GDM (Bánhidý 2010 EK IIb) nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (0,5%, OR 0,9; 95%-KI 0,7–1,1). Eine schwedische, bevölkerungsbezogene Kohortenstudie der Jahre 1991–2003 zeigte jedoch ein minimales, aber signifikant erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen ohne Verbesserung im Zeittrend (2,3 vs. 1,9%; OR 1,19–1,71; (Fadl 2010 LoE 2+). Eine Unterscheidung zwischen präkonzeptionellem DM und GDM war im Kollektiv nicht möglich. In einer grossen Kohortenstudie mit 3 465 Frauen mit GDM war die Rate an angeborenen Fehlbildungen signifikant grösser (2,05% vs. 0,89%,  $p < 0,001$ ); 95%-KI 1,64–2,62), wahrscheinlich auf Grund eines vorbestehenden, nicht diagnostizierten DM (Fadl 2010 LoE 2+; Lapolla 2009 LoE 2+). Eine mögliche Assoziation zwischen GDM und spezifischen Fehlbildungen, wie dem Auftreten obstruktiver fetaler Uropathien, ist noch nicht abschließend geklärt. (8%, OR 4,0; 95%-KI: 2,0–8,2 (Bánhidý 2010 EK IIb)).

##### II. Trimenon:

Bei GDM mit einer Diagnose vor 24+0 SSW und mit zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhte Blutglukose- und HbA1c-Werte, anamnestisch Herzfehlbildungen, Adipositas) sollte mit 19+0–22+0 SSW eine differenzierte weiterführende Organdiagnostik und Echokardiographie des Feten auf Degum-level II erfolgen. Bei Schwangeren, die bei Diagnose des GDM sehr hohe Nüchtern-Blutglukosewerte aufweisen und bei denen somit der Verdacht auf einen präexistenten manifesten Diabetes besteht (Nüchtern-Blutglukose  $> 120$  und  $< 260$  mg/dl (6,7–14,4 mmol/l)), ist bei 5,2% der Feten mit einer schweren Fehlbildung zu rechnen (Schaefer 1997 EK IIb) vs. 2,1% bei Werten  $< 120$  mg/dl (6,7 mmol/l).

### III. Trimenon:

Eine Biometrie in 3-wöchigen Abständen, bei auffälligem Wachstumsverhalten (LGA, IUGR, Polyhydramnion) in entsprechend kürzerem Intervall, ist empfehlenswert. Dabei ist vor allem der Abdomenumfang ein wichtiger Parameter zur Erfassung eines diabetogenen übermäßigen Wachstums.

Vor der Entbindung sind die Erhebung eines Schätzwertes und die Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen und Kopf empfehlenswert, da das LGA-Geburtsgewicht in wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten einer Schulterdystokie ist, wie eine Sekundäranalyse der ACHOIS-Studie zeigte (Athukorala 2007 EK Ib).

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass das sonographisch prognostizierte Gewicht des diabetesbedingten übermäßigen Wachstums, insbesondere durch die Zunahme des Fettgewebes, häufig überschätzt wird. Untersuchungen bei Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus am Termin ergaben, dass bei einem geschätzten Geburtsgewicht von  $\geq 4\,800\text{ g}$  nur eine Wahrscheinlichkeit von 50% besteht, dass das Geburtsgewicht bei  $\geq 4\,500\text{ g}$  liegt (McLaren 1995 EK IIb). Andererseits besteht bei LGA generell eine Tendenz, das Gewicht zu unterschätzen (Cohen 2010 LoE 2+).

Faktoren wie der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft, eine präkonzeptionell bereits bestehende Insulinresistenz sowie die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sind zusätzliche Prädiktoren für ein LGA-Geburtsgewicht (Catalano 2003 EK III).

#### 9.1.2 Dopplersonografie

Dopplersonographische Untersuchungen sind wegen der GDM-Diagnose allein nicht indiziert, es sei denn, es liegen andere geburtshilfliche Risiken vor, die eine dopplersonographische Abklärung erfordern. Für eine dopplersonografische Untersuchung gelten die in den Mutterschaftsrichtlinien und in der Leitlinie zur Dopplersonografie festgelegten Indikationen (AWMF-Leitlinie 015/019). Eine retrospektive Kohortenstudie mit über 1 089 Schwangeren mit GDM zeigte unabhängig von der Behandlung (Diät, Insulin, Metformin) ein erhöhtes Risiko für ein pathologisches neonatales Outcome beim Vorliegen einer erniedrigten cerebroplazentaren Ratio (CPR) (Gibbons 2016 LoE 2+).

#### 9.1.3 Kardiotokografie (CTG)

Bei Schwangeren mit diätetisch eingestelltem GDM sollte eine wöchentliche CTG-Kontrolle ab 36+0 SSW mit auf die individuelle Situation angepasster Frequenz erwogen werden.

Bei Insulintherapie des GDM ist die Überwachung identisch mit der bei einer Schwangeren mit Typ-1-Diabetes, entsprechend der Leitlinie zur Betreuung diabetischer Schwangerer (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2014), die CTG-Kontrollen ab 32+0 SSW mit auf die individuelle Situation angepasster Frequenz empfiehlt.

Sind andere Komorbiditäten wie Übergewicht, arterielle Hypertonie, schlecht eingestellte Blutzuckerwerte, LGA, IUGR oder vorausgegangener intrauteriner Fruchttod vorhanden, muss die fetale Überwachung früher und intensiver erfolgen.

#### 9.1.4 Antepartale Überwachung der Mutter

##### 9.1.4.1 Präeklampsie

Schwangere mit GDM haben ein erhöhtes Risiko, in der Schwangerschaft eine Gestationshypertonie oder Präeklampsie zu entwickeln.

In der 2009 publizierten Studie des Mannheimer Instituts of Public Health (MIPH) zeigte sich anhand der Daten der Deutschen Perinatalstatistik von 2006 eine Prävalenz für Präeklampsie von 2,31%, wobei neben vorbestehendem Übergewicht und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft GDM per se ein Risikofaktor für Präeklampsie zu sein scheint (Schneider 2009 EK IIb). Auch die Sekundäranalyse der

HAPO-Studie zeigte in einem Kollektiv mit 21 364 Schwangeren, dass erhöhte Nüchtern-C-Peptidspiegel sowie höhere BMI-Werte mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie assoziiert waren. Die Prävalenz der Präeklampsie nahm von der niedrigsten BMI-Kategorie ( $\leq 23,2 \text{ kg/m}^2$ ) bis zur höchsten ( $> 44,0 \text{ kg/m}^2$ ) von 2,1% auf 30,4% zu (OR 8,35; 95%-KI 5,22–13,36) (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2010 LoE 2+/EK IIb).

Die Primäranalyse der HAPO-Studie ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie pro Steigerung der mütterlichen oGTT-Werte um eine Standardabweichung nach Adjustierung für den mütterlichen BMI, d. h. es besteht ein von der Adipositas der Mutter unabhängiges Risiko (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2010 LoE 2+/EK IIb). Die Präeklampsierate betrug 4,1% bei Schwangeren mit oGTT-Werten unterhalb und 9,1% für Frauen mit Werten oberhalb der neuen IADPSG-Kriterien (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2008 LoE 2+).

Regelmässige Blutdruck- und Urinkontrollen sind deshalb notwendig. Nach den Daten der ACHOIS-Studie reduzierte eine intensive Therapie, inklusive Ernährungsberatung und Insulintherapie, das Risiko für eine Präeklampsie um 35% (RR 0,65; 95%-KI 0,48–0,88), (Alwan 2009 EK Ib; Crowther 2005 LoE 1-). Der gleiche Effekt wurde in der Interventionsstudie von Landon beschrieben, mit Präeklampsieraten von 8,6% in der behandelten Gruppe versus 13,6% in der Gruppe ohne GDM-Intervention (Landon 2009 LoE 1-). Die Bestimmung der sft-1/PGIF-Ratio gilt als guter klinischer Parameter zur Abschätzung des Präeklampsierisikos (siehe AWMF-Leitlinie zur Präeklampsie).

#### 9.1.4.2 IUFT

Schwangere ohne Vaskulopathien und mit gut eingestellter Blutglukose haben im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) (Dudley 2007 EK IV). Bei einem Blutglukose-Wert über 105 mg/dl (5,8 mmol/l) nüchtern besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für einen IUFT besonders in den letzten 4–8 Wochen. Das Risiko ist ebenfalls höher bei Schwangeren, bei denen der GDM medikamentös behandelt wird. Ein Polyhydramnion ohne assoziierte Fehlbildungen bei GDM erhöht nicht das Risiko für IUFT (Haws 2009 EK IV). Insgesamt ist in den letzten Jahren die Rate an IUFT nach 20+0 SSW auf Grund besserer Blutglukose-Einstellungen und interdisziplinärer Zusammenarbeit deutlich zurückgegangen (Dudley 2007 EK IV). Sowohl in den Analysen der italienischen Kohorte als auch in den schwedischen Ergebnissen aus dem Geburtenregister zeigt sich kein Unterschied bei Patientinnen mit GDM und unauffälligen Schwangerschaften (Fadl 2010 LoE 2+; Lapolla 2009 LoE 2+).

#### 9.1.4.3 Frühgeburt

Eine positive Assoziation bestand in der HAPO-Studie zwischen steigenden Glukosewerten und der Rate an Frühgeburten vor 37+0 SSW (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group 2008 LoE 2+). Der Einsatz von Glukokortikoiden (z. B. Betamethason, Celestan®) zur einmaligen Induktion der fetalen Lungenreife kann kurzfristig zu starken Schwankungen der Blutglukose-Werte führen und sollte deshalb nur nach strenger Indikation erfolgen. Die Insulindosis muss individuell adaptiert bzw. eine Insulinbehandlung ab einem Blutglukose-Wert  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  (11,1 mmol/l) oder hyperglykämischen Symptomen passager begonnen werden.

Eine RCT zur Lungenreifeung bei Frühgeburtsrisiko zwischen 34+0 und 36+6 SSW, bei der 10% der Frauen einen GDM hatten, zeigte eine signifikante Reduktion an respiratorischen neonatalen Komplikationen (0,80; 95%-KI 0,66–0,97;  $p = 0,02$ ), erhöhte aber das Risiko für Hypoglykämien (24,0% vs. 15,0%; RR 1,60 (95%-KI 1,37–1,87;  $p < 0,001$ )) (Gyamfi-Bannerman 2016 LoE 1-). Bis zum Vorliegen weiterer Daten sollte eine Lungenreifeinduktion bei Frühgeburtsrisiko weiterhin nur bis 34+0 SSW durchgeführt werden.

Eine Tokolyse sollte nach entsprechender Risikoabklärung und Indikation vorzugsweise mit einem Oxytocin- oder Calciumantagonisten und nicht mit einem Betasympathomimetikum durchgeführt werden,

da es hierunter zu einem Anstieg der mütterlichen Blutglukose kommt, verstärkt durch die meist gleichzeitig verordnete Bettruhe und/oder Glukokortikoidgabe. Ein oGTT zur GDM-Diagnostik sollte erst mindestens 7 Tage, besser 14 Tage nach abgeschlossener Lungenreife und bei vollständiger Mobilisierung unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden (Berger 2016 EK IV).

Empfehlungen	Härtegrad
Bei Diagnose < 24+0 SSW und zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhte Blutglukose- und HbA1c-Werte, anamnestisch Herzfehlbildungen, Adipositas) soll auf eine frühe detaillierte sonografische Organdiagnostik und Echokardiographie zum Ausschluss schwerer Fehlbildungen des Feten mit 11+0 bis 13+6 SSW hingewiesen werden.	<b>A</b>
Bei GDM mit einer Diagnose vor 24+0 SSW und zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhte Blutglukose- und HbA1c-Werte, anamnestisch Herzfehlbildungen, Adipositas) soll mit 19+0–22+0 SSW eine differenzierte weiterführende Organdiagnostik und Echokardiographie des Feten erfolgen.	<b>A</b>
Dopplersonographische Untersuchungen sollen allein wegen der GDM-Diagnose nicht indiziert werden	<b>A</b>
Bei diätetisch eingestelltem GDM sollten wöchentliche CTG-Kontrollen ab 36+0 SSW, bei Insulintherapie ab 32+0 SSW durchgeführt werden, mit an die individuelle Situation angepasster Frequenz.	<b>B</b>
Das erhöhte Risiko für Präeklampsie und Frühgeburt soll bei den Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden.	<b>A</b>

## 9.2 Geburtsplanung, Geburt

### 9.2.1 Wahl der Geburtsklinik

Schwangere mit GDM sind Risikoschwangere. Die Entbindungsklinik sollte über besondere diabetologische Erfahrungen verfügen. Geburtskliniken, die den beschriebenen Standards nicht nachkommen können, sollen alle Schwangeren mit GDM zur Entbindung an diabetologisch erfahrene Kliniken überweisen. Schwangere mit insulinpflichtigem GDM sollen unbedingt in einer Geburtsklinik mit Neonatologie (Perinatalzentrum LEVEL 1 oder 2) entbunden werden, um eine optimale Primärversorgung des Kindes zu gewährleisten. Schwangere mit diätetisch eingestelltem GDM sollten über die Vorteile der Entbindung in einer Geburtsklinik mit Neonatologie zumindest informiert werden (Bauer 2006 EK IV). Obige Empfehlungen entsprechen der Leitlinie zur „Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter“ (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) 2010), und dem Beschluss des G-BA betreffend Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2005).

In der *Schweiz* entspricht dies einer Versorgung im Level II A oder B (Neonatologie mit neonataler Standard care Station oder neonataler intermediate Care Station) oder im Level III (Perinatalzentrum). Eine Überweisung an die Zentrums-klinik soll dann erfolgen, wenn der GDM schlecht eingestellt ist und/oder gemäss Experten-Ultraschall Zeichen der diabetischen Fetopathie vorliegen.



Empfehlungen	Härtegrad
Schwangeren mit diätetisch eingestelltem GDM sollte die Entbindung in einer Klinik mit besonderer diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie angeraten werden (siehe Anmerkung für die Schweiz).	<b>B</b>
Schwangere mit insulintherapiertem GDM sollen richtlinienkonform in einem Perinatalzentrum LEVEL 1 oder 2 entbunden werden.	<b>A</b>

### 9.2.2 Geburtszeitpunkt, Einleitungsindikation

In den meisten vorhandenen Studien wird nicht unterschieden, ob GDM nur diätetisch behandelt wurde oder eine Insulintherapie nötig war. Die zu klärenden Fragen sind:

- Verbessert sich das neonatale Outcome durch Einleitung?
- Was wäre das optimale Gestationsalter für die Entbindung?
- Erhöht sich die Sectiorate durch die Einleitung?
- Kosten, Personalressourcen und Belastung der Schwangeren durch die Einleitung?

Aus dem Geburtsregister in Ontario mit über 280 000 Schwangeren wurden das Outcome von 8 392 Frauen mit GDM im Hinblick auf Einleitung versus expektatives Vorgehen bis 41+6 SSW analysiert. Schwangere mit Einleitung bei 38+0 SSW bis 38+6 SSW hatten ein geringeres Sectiorisiko (OR 0,73; 95%-KI, 0,52–0,90), aber eine höhere Rate an Verlegungen auf die Neonatologie (OR 1,36; 95%-KI, 1,09–1,69) bei signifikanter Erhöhung der Hypoglykämie und Notwendigkeit von Phototherapie. Bei Einleitung mit 39+0 SSW bis 39+6 SSW bestand immer noch ein geringeres Sectiorisiko (OR 0,73; 95%-KI, 0,58–0,93), Rate 19,6 vs. 22,9%, es bestand aber kein Unterschied in der Verlegungsrate auf die Neonatologie (OR 0,83; 95%-KI 0,61–1,11). In der Multivariaten Analyse, in der auch für Insulintherapie adjustiert wurde, ergab sich keine Verringerung der kombinierten neonatalen Morbidität im Vergleich zum abwartenden Verhalten. Um eine Reduzierung der Sectiorate um 3,3% zu erzielen, mussten 51,7% mehr Schwangere eingeleitet werden. Das heisst für 70 Sectiones weniger hätten in der Studie 1 102 Einleitungen durchgeführt werden müssen ohne Verbesserung des neonatalen Outcomes (number to treat 70). Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass eine geplante Einleitung nicht vor 39+0 SSW durchgeführt werden sollte, um möglichst das neonatale Risiko nicht zu erhöhen. Aus den Daten ergibt sich jedoch auch, dass die Einleitung mit 39+0 SSW nicht den Benefit einer geringeren neonatalen Mortalität erbringt im Vergleich zum Abwarten bis 40+0 SSW und länger (Melamed 2016 LoE 2++).

In einem Decision analytic Modell mit einer theoretischen Kohorte von 100 000 Schwangeren mit diätetisch eingestelltem GDM wurde berechnet, dass bei einer Einleitung mit 38+0–38+6 SSW 48 intrauterine Todesfälle vermieden werden könnten, 109 Fällen von kindlichen Tod und 131 Fällen von schweren neurologischen Einschränkungen. Bei Einleitung mit 39+0–39+6 waren die Zahlen der verhinderten Fälle 94, 97 und 110. Erst bei Einleitung ab 40+0 SSW ist die Zahl der IUFT, die verhindert werden können höher als die kindlichen Todesfälle (131 vs. 100), bei Einleitung mit 41+0 SSW 154 vs. 102. Die Rate an Erb'scher Lähmung steigt von 44 mit 38+0 SSW auf 52 bis 56/100 000 Entbindungen. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass 38+0 SSW der optimale Zeitpunkt wäre, lässt sich nicht nachvollziehen. Aus den Daten ergibt sich eher 40+0 SSW (Niu 2014 LoE 2+).

Retrospektive Daten aus Israel aus einem Zentrum, in dem bei insulinpflichtigem GDM Einleitung mit 40+0 SSW angeboten wird, zeigten eine niedrigere fetale Mortalität bei insulinpflichtigem als diätischem GDM (OR 0,5 (0,4–0,7)) bei gleicher Mortalität bis 40+0 SSW. Die Autoren schließen daraus, dass die Einleitung mit 40+0 SSW bei insulinpflichtigem GDM eine Rolle bei der Reduzierung der Mortalität spielt (Karmon 2009 LoE 2+).

Bei einer Sekundäranalyse der Daten von Landon et al bei mildem GDM mit und ohne Insulintherapie wurde Sectiorate und composite adverse perinatal outcome verglichen bei Einleitung mit 39+0 SSW vs. Einleitung mit 37+0, 38+0, 40+0 und 41+0 SSW oder Abwarten (Sutton 2014 LoE 2+).



Es zeigte sich

- kein Unterschied in der Sectiorate bei Geburt mit 37+0, 38+0 oder 40+0 SSW im Vergleich zu 39+0 SSW, bei 41+0 SSW war die Sectiorate erhöht;
- kein Unterschied in der Sectiorate bei Einleitung mit 37+0, 38+0 oder 40+0 SSW im Vergleich zu 39+0 SSW, bei 41+0 SSW war die Sectiorate erhöht;
- die Sectiorate war bei Einleitungen allen SSW höher als bei spontanem Wehenbeginn, bei 40+0 SSW 29,6 vs. 6,6%;
- das Composite adverse neonatale Outcome war bei allen SSW nicht signifikant höher als bei 39+0 SSW mit Ausnahme von 41+0 SSW;
- das Composite adverse neonatale Outcome war zu jeder SSW bei spontanem Wehenbeginn nicht signifikant höher als bei Einleitung. Bei 41+0 SSW war die Rate jedoch deutlich niedriger als bei Einleitung (31,9 vs. 47,9).

### 9.2.2.1 Patientinnen mit GDM und makrosomer Kindsentwicklung

RCTs mit ausschliesslich Schwangeren und GDM mit LGA existieren bisher nicht. In der folgenden Studie hatten 10% der Schwangeren einen diätetisch eingestellten GDM.

In einem RCT bei 822 Schwangeren mit sonographisch und klinisch als LGA (> 95. Perzentile) geschätzten Feten waren in der Gruppe mit Einleitung zwischen 37+0 und 38+6 SSW neonatale Komplikationen wie Schulterdystokie (RR 0,32, 95%-KI 0,15–0,71;  $p = 0,004$ ) signifikant seltener in der Gruppe mit Einleitung als in der expektativen Gruppe, aber das Auftreten von Clavicula- oder Humerusfrakturen (RR 0,25; 95%-KI 0,05–1,18), Plexusparese, Tod oder verstärkter Blutung war nicht signifikant seltener. Das Geburtsgewicht war signifikant tiefer in der Einleitungsgruppe ( $3\,831\text{ g} \pm 324$  vs.  $4\,118 \pm 392$ ). Die Rate an Sectiones oder vaginal operativen Geburten unterschied sich nicht signifikant. Es gab keine Unterschiede in der Rate höhergradiger Dammrisse oder postpartaler Blutungen, pH- oder Apgar-Werte. Phototherapie war signifikant häufiger nötig in der Einleitungsgruppe. Der stationäre Aufenthalt vor der Entbindung betrug 16,2 Tage in der Einleitungs- und 7,6 Tage expektativen Gruppe ( $p < 0,001$ ). Insgesamt stehen damit als Vorteile einer Einleitung eine Reduktion des Geburtsgewichtes und der Schulterdystokie, beides ohne klinische Folgen, den Nachteilen häufiger Hyperbilirubinämie und einer Verdopplung des vorgeburtschilflichen stationären Aufenthaltes gegenüber. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Vorteile der Einleitung mit den Auswirkungen eines früheren Gestationsalters bei Geburt abzuwägen sind. (Boulvain 2015 LoE 1+). Die Rate an Schulterdystokie wird verringert ohne Einfluss auf Plexusparase oder Frakturen bei Erhöhung der Notwendigkeit für Phototherapie und Verlängerung des präpartalen stationären Aufenthaltes.

In der Cochrane-Analyse zur Einleitung bei LGA Schätzwergewicht, in die auch der oben zitierte RCT eingeschlossen wurde, wird eine Einleitung empfohlen, wenn sich der Gynäkologe mit seiner Ultraschallmessung bzw. der Übereinstimmung mit der klinischen Beurteilung sicher ist und die Vor- und Nachteile mit den Eltern besprochen worden sind. Um eine Humerusfraktur zu verhindern, müssten 60 Schwangere eingeleitet werden. (Boulvain 2016 LoE 1++)

Empfehlungen	Härtegrad
Eine Einleitung < 39+0 SSW erhöht die neonatale Morbidität und Verlegungsrate und soll vermieden werden.	<b>A</b>
Eine Einleitung mit 39+0 -39+6 SSW kann erwogen werden, ist jedoch mit einer 50% Erhöhung der Einleitungsrate verbunden und verringert nicht die neonatale Morbidität.	<b>C</b>

Empfehlungen	Härtegrad
Es gibt Hinweise, dass sich die fetale Morbidität bei <u>insulinpflichtigem</u> GDM durch Einleitung mit 40+0 SSW verringern lässt und soll angeboten werden. Es wird ein individualisiertes Vorgehen in Bezug auf eine Einleitung zwischen 38 und 40+0 SSW empfohlen. Dabei sollen der Insulinbedarf, die Ultraschallbefunde (Kindsgewicht, Doppler, Fruchtwasser), maternale Erkrankungen wie Präeklampsie und die vorausgegangenen Schwangerschaftsverläufe berücksichtigt werden	<b>A</b>
Wegen der mit Frühgeburtslichkeit assoziierten Morbidität soll eine vorzeitige (vor 38+0) Einleitung aufgrund schlechter BZ-Einstellung nicht angestrebt werden, sondern eine pränatale Optimierung der BZ-Werte.	<b>A</b>
Bei GDM und utasonografischem fetalem Schätzwert > 95. Perzentile sollten möglichen Vorteile der Einleitung ab 37+0 mit den Auswirkungen eines früheren Gestationsalters bei Geburt sorgfältig abgewogen werden.	<b>B</b>
Wird die Geburt eingeleitet, sind kurzwirksame Insuline zur besseren Steuerbarkeit einzusetzen. Die Blutglukose-Zielwerte sollen unter der Geburt bei 80–140 mg/dl (4,4–7,8 mmol/l) liegen.	<b>A</b>

### 9.2.3 Geburtsmodus - Sectio-Entbindung

Kontrovers wird diskutiert, ab wann eine elektive Sectio durchgeführt werden sollte, um das Risiko für eine Schulterdystokie zu reduzieren, da hierzu keine randomisierten Studien vorliegen. Bei Schwangeren mit Diabetes steigt das Risiko für eine Schulterdystokie ab einem Geburtsgewicht von 4 250 g signifikant (Tabelle 9) (Langer 1991 LoE 2+/EK IIa). Die Daten unterscheiden nicht zwischen GDM und präexistentem Diabetes. Zurzeit wird bei einem Schätzwert > 4 500 g eine Sectio empfohlen, bei Schätzwert 4 000–4 499g sollte eine differenzierte Aufklärung der Schwangeren über individuell erhöhtes Schulterdystokie-Risiko erfolgen, insbesondere bei ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz.

**Tabelle 9: Rate an Schulterdystokien in Abhängigkeit vom Gewicht bei Schwangeren mit und ohne Diabetes (Langer 1994 EK III)**

Geburtsgewicht (g)	Diabetes n = 1 500 (%)	Ohne Diabetes n = 75 000 (%)	p-Wert
4 000–4 249	3,1	2,7	n. s.*
4 250–4 499	7,4	5,2	0,03
4 500–4 749	27,9	8,1	< 0,01
4 750–4 999	55,6	14,8	< 0,01
≥ 5 000	62,5	9,8	< 0,01
*n. s.= nicht signifikant			

Empfehlungen	Härtegrad
Bei einem geschätzten Gewicht von 4 500 g sollte bei einer Schwangeren mit GDM eine Sectio empfohlen werden. Die Schwangere sollte auf die Ungenauigkeit der Schätzung, die mit steigendem Geburtsgewicht zunimmt, das Risiko der Sectio und die Konsequenzen für placentare Nidationsstörungen in der folgenden Schwangerschaft aufmerksam gemacht werden (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013 EK IV).	<b>B</b>
GDM allein soll nicht als Kontraindikation für eine vaginale Geburt bei vorausgegangener Sectio gelten.	<b>A</b>

### 9.3 Schwangerschaften nach bariatrischen Operationen

Parallel mit der Zunahme von Adipositas hat die Zahl der bariatrischen Operationen deutlich zugenommen. In Deutschland wurden 2013 7 126 Eingriffe durchgeführt, das bedeutet eine Steigerung von 22% im Vergleich zum Vorjahr. Bis zu 70% der Eingriffe werden bei Frauen im Alter zwischen 18-45 Jahren durchgeführt. Die häufigsten OP-Verfahren sind die Schlauchmagen-OP (SG) und der Roux en Y Bypass. Seltener werden Magen verengende Verfahren, wie die Anlage eines Magenbandes angewandt.

Nach der OP müssen regelmäßig Blutbild, Eisen, Calcium, Ferritin, 25-OH-Vitamin D3, Parathormon, Vitamin B1, B12 und Folsäure bestimmt werden, um Art und Umfang von Stoffwechsel-Defiziten zu erfassen und zu substituieren. Das gilt besonders für die Zeit der Schwangerschaft. Im III. Trimenon tritt bei 40% der Frauen eine Anämie auf (Devlieger 2014 EK IIb). Die Schwangeren-Vorsorge sollte bei bariatrischen Patienten immer sehr engmaschig erfolgen. Die OP verbessert die Fertilität oft sehr rasch, der Eintritt einer Schwangerschaft sollte aber in der Phase der raschen Gewichtsabnahme vermieden werden. Daher müssen die betroffenen Frauen auf die Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption für diesen Zeitraum hingewiesen werden. Die Empfehlungen zum zeitlichen Abstand zur OP sind uneinheitlich. Die amerikanische Society of Fetal Maternal Medicine rät 18 Monate abzuwarten bis zur Konzeption, damit die Schwangerschaft nicht in die Zeit der massiven Gewichtsabnahme fällt. In einer Studie mit 387 Schwangeren wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeit-Intervall zur OP und der Rate an SGA gefunden bei einer Gesamtrate an SGA von 18,8% (Nørgaard 2014 EK IIa).

Die Daten zur Reduzierung der Rate an Präeklampsie, Hypertonus und GDM bei Frauen nach OP mit entsprechendem Gewichtsverlust im Vergleich zu Frauen mit dem gleichen Ausgangs-BMI ohne OP sind uneinheitlich. Burke (Burke 2010 EK IIa) berichtet in von einer signifikant niedrigeren GDM-Prävalance, ebenso Johansson (Johansson 2015 EK IIa), dahingegen zeigte sich bei Kjaer (Kjær 2013 EK IIb) kein Unterschied. In letzterer Studie fand sich auch kein Einfluss auf die Präeklampsierate im Gegensatz zu Bennett (Bennett 2010 LoE 2+/EK IIa). Es ist anzunehmen, dass der Effekt auf GDM und Präeklampsie eher vom Ausmaß der Gewichtsabnahme abhängt, als von der OP per se.

Die Datenlage zum neonatalen Outcome ist noch begrenzt. Die z. Zt. größte Kohorte wurde in Schweden untersucht, allerdings 98% Roux-en-Y-Bypass-OP. LGA ist deutlich reduziert, jedoch besteht eine erhöhte Rate an Wachstumsretardierung und Totgeburten, die am ehesten zurückzuführen ist auf Ernährungsdefizite bei der Mutter, insbesondere auf einen Mangel von Mikronährstoffen. Eisen- und Proteinmangel sind mit Wachstumsretardierung assoziiert. Am häufigsten wurde zudem ein Mangel an Vitamin A, der zu visuellen Komplikationen führen kann, Vitamin-K-Mangel mit Risiko für Hirnblutungen und Vitamin-B12-Mangel mit Risiko für neurologische und Entwicklungsstörungen beschrieben.

Durch den erhöhten intraabdominellen Druck besteht ein Risiko für intestinale Hernien und Darmverschluss, insbesondere bei RYGB bis zu 5%, was bei Angabe von abdominalen Beschwerden mitberücksichtigt werden muss. Bei akuten Bauchschmerzen im 2. und 3. Trimenon muss an häufige interne Hernien oder selten Organperforationen gedacht werden, mit der Notwendigkeit, unmittelbar zur

Beurteilung einen in bariatrisch-metabolischer Chirurgie erfahrenen Operateur hinzuzuziehen. Die chirurgische Notfalltherapie einer internen Hernie < 48 Stunden nach Beginn der Symptome reduziert das Risiko für kindliche und mütterliche Todesfälle und Darmresektionen der Mutter (Vannevel 2016 LoE 2+).

**Tabelle 10: Geburtshilfliches Outcome nach OP**

(Johansson 2015 EK IIa), die Kontrollgruppe ist gematched entsprechend dem BMI, den die Frauen vor OP hatten

Variable	Bariatric Group n = 596	Control n = 2 356	Odds ratio	p-value
GDM (%)	1,9	6,8	0,25 (0,12–0,47)	< 0,001
Insulin behandelt	0,7	3,6	0,17 (0,06–0,4)	< 0,001
LGA	8,6	22,4	0,33 (0,24–0,44)	< 0,001
Macrosomie	1,2	22,4	0,11 (0,05–0,24)	< 0,001
SGA	15,6	7,6	2,20 (1,6–2,95)	< 0,001
Frühgeburt	10,0	7,5	1,28 (0,9–1,7)	0,15
Stillbirth	1,0	0,5	1,89 (0,5–6,0)	0,28
Kongenitale Fehlbildungen	2,4	3,4	0,72 (0,4–1,2)	0,27

Empfehlungen	Härtegrad
Schwangere nach bariatrischer OP gelten als Risikoschwangere und sollen engmaschig geburtshilflich überwacht werden.	<b>A</b>
In jedem Trimenon soll überprüft werden, ob die Substitution ausreichend ist.	<b>A</b>
Bei akuten Bauchschmerzen im 2. und 3. Trimenon, insbesondere nach RYGB, soll an die Möglichkeit von internen Hernien oder seltenen Organperforationen gedacht werden.	<b>A</b>

## 10 Postpartale Betreuung

### 10.1 Nachsorge der Mutter

Nach der Schwangerschaft bildet sich die Glukosetoleranzstörung in ca. 13–40% der Fälle nicht vollständig zurück (Adamczewski 2010 LoE 2-; Bartakova 2015 LoE 2+; Blatt 2011 LoE 2+; Schaefer-Graf 2009 LoE 2+; Su 2014 LoE 1+). Es besteht für die Frauen nach GDM ein 7–8-fach erhöhtes Diabetes-Risiko (Bellamy 2009 LoE 1+; Eades 2015 LoE 2-). Das Risiko ist besonders erhöht bei präkonzeptioneller Adipositas, positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus, Insulinbedarf bei GDM, höherem Alter, Asiatinnen und Schwarzafricanerinnen. Nach einem GDM entwickeln 35–60% der Frauen innerhalb von 10 Jahren einen Diabetes (Risiko 7- bis 8-fach im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren). Bereits im ersten Jahr nach der Schwangerschaft weisen rund 20% der europäischen Frauen verschiedene Formen des gestörten Glukosestoffwechsels auf. Das Risiko für die Konversion in einen manifesten Diabetes ist erhöht bei präkonzeptionell adipösen Frauen, Asiatinnen, GDM-Diagnose < 24+0 SSW, Insulintherapie, 1-h-Belastungswert im Schwangerschafts-oGTT  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l), HbA1c  $\geq 5,7\%$  bei GDM-Diagnose. Die Inzidenz eines Typ-1-Diabetes liegt bei Risikogruppen 5–10 Jahre nach GDM bei 2,3–10%.

#### 10.1.1 Postpartaler 75-g-oGTT

Bei postpartal normalen Blutglukosewerten soll 6–12 Wochen nach der Geburt ein 75-g-oGTT durchgeführt werden, unabhängig vom Stillen. Es gelten dann die Normalwerte für den oGTT außerhalb der Schwangerschaft mit Blutglukosebestimmungen nüchtern und 2 Stunden nach Belastung nach den Richtlinien der WHO.

Die angegebenen diagnostischen Werte für die Glukosekonzentrationen gelten für venöses Plasma.

Diabetes mellitus (Müller-Wieland 2016)

- Nüchtern-Plasmaglukose von  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) und/oder
- oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l)

**IFG** (impaired fasting glucose, abnorme Nüchternglukose)

- Nüchtern-Plasmaglukose von 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)

**IGT** (impaired glucose tolerance, gestörte Glukosetoleranz)

- 2-h-Plasmaglukose im oGTT im Bereich 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)
- bei Nüchtern-Plasmaglukosewerten  $< 126$  mg/dl ( $< 7,0$  mmol/l)

Die alleinige Bestimmung des HbA1c-Wertes 6–12 Wochen postpartal wird nicht zur Diagnostik empfohlen, da eine Verfälschung durch eine noch bestehende peripartale Anämie oder einen höheren Anteil jüngerer Erythrozyten durch Eisen-Substitution wahrscheinlich ist. Hierdurch wird der HbA1c-Wert falsch zu niedrig gemessen.

Die postpartalen Testquoten sind in Deutschland und international zu niedrig (Adamczewski 2010 LoE 2-; Blatt 2011 LoE 2+; Olesen 2014 LoE 2-; Zera 2015 LoE 2+). Sie dürften in Deutschland deutlich unter der des GestDiab Registers von 32% 2009 liegen (Adamczewski 2010 LoE 2-).

Die den GDM behandelnde Einrichtung soll sicherstellen, dass die postpartale Diagnostik erfolgt und auf die Notwendigkeit der Nachsorge sowie konkrete Möglichkeiten der Durchführung hinweisen. Die Testquote soll überwacht und ggf. Maßnahmen zur Verbesserung durchgeführt werden.

Auf die zeitgerechte Durchführung des postpartalen oGTT ist dringend zu achten. Bei einem Verpassen des 6–12-Wochen-Zeitraumes ist die Durchführung des oGTT weiterhin erforderlich. Alle Frauen nach GDM sollten intensiv beraten werden über Lebensstil-Maßnahmen zur Risikoreduktion, der Konversion in einen manifesten Diabetes und damit der Risikoreduktion mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen. Dies gilt vor allem bei dem Vorliegen eines erhöhten Risikos (s. o.) und IFG und/oder IGT.

Da die Zahl der Frauen, die postpartal einen oGTT durchführen lassen, im Allgemeinen eher niedrig ist, wurden in einer deutschen Multizenterstudie Risikofaktoren für einen auffälligen postpartalen oGTT bestimmt. Diagnose des GDM vor 20+0 SSW, 1 Stundenwert im antenatalen oGTT > 200 mg/dl (11,1 mmol/l), Insulinpflichtigkeit und BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> erwiesen sich als prädiktiv. Der stärkste Prädiktor war ein 1 Stundenwert in antenatalen oGTT > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (OR 2,73). Bei 2 Risikofaktoren hatten 28,5% (intermediate risk), bei  $\geq 2$  RF hatten 51% (high risk) der Frauen einen abnormalen oGTT. Wenn bei allen Frauen mit intermediate und high risk ein postpartaler oGTT durchgeführt wird, werden laut dieser Studie 86,6% aller Fälle mit Diabetes und 68% mit abnormaler Glucosetoleranz erfasst. Diese Frauen sollten mit Nachdruck auf die Notwendigkeit eines ppoGTTs hingewiesen werden und postpartal erneut kontaktiert werden (Schaefer-Graf 2009 LoE 2+).

### 10.1.2 Weitere postpartale Kontrollen

Das erhöhte Risiko für Frauen mit GDM, bereits in den ersten 10 Jahren oder später einen Diabetes zu entwickeln, erfordert kontinuierliche Kontrollen des Glukosestoffwechsels. Mit diesen sollen Verzögerungen bei den Diabetesdiagnosen und deren Therapie vermieden werden.

Es gelten die Regeln der Diabetesdiagnostik der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, S. 29–32. (Bundesärztekammer (BÄK) 2013 LoE 1+). Die Durchführung eines oGTT gilt weiterhin als Standard der Diabetesdiagnostik, ist aber aus mehreren Gründen für Frauen nach GDM oft nicht praktikabel durchführbar. Insbesondere bei IFG und grenznaher Nüchternglukose im oGTT ist die jährliche Messung der Nüchternplasmaglukose und des HbA1c sinnvoll. Bei einem HbA1c  $\geq 5,7\%$  sollte die Durchführung eines oGTT erfolgen (Su 2014 LoE 1+). Die Messung kann ab dem 35. Lebensjahr auch zweijährlich an die Gesundheitsuntersuchung angegliedert erfolgen.

Bei gestörter postpartaler Glukosetoleranz (IGT/IFG) und insbesondere bei hohem Diabetesrisiko, sollen den Frauen Maßnahmen zur Diabetesprävention angeboten werden; bei Diabetesmanifestation soll die leitliniengerechte Therapie erfolgen.

Bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für Typ-1-Diabetes empfiehlt sich ein Autoantikörper-Screening während oder kurz nach der Schwangerschaft, insbesondere bei normalgewichtigen Frauen mit Insulintherapie. Den höchsten Vorhersagewert bezüglich des Typ-1-Diabetes hat der Nachweis von inselzell-spezifischen Autoantikörpern (ICA, GAD und/oder IA<sub>2</sub>) (Füchtenbusch 1997 EK IIb; Leiva 2007 EK IIa; Löbner 2006 EK IIb).

Empfehlung	Härtegrad
<p>Eine Diabetesdiagnostik nach einem GDM soll zu folgenden Zeitpunkten empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 75-g-oGTT 6–12 Wochen postpartal;</li> <li>• jährliche Diabetesdiagnostik nach den Vorgaben der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes, in der Regel mit einer Nüchternglukose und einem HbA1c, ggf. oGTT alle 2 Jahre;</li> <li>• bei der Planung einer Schwangerschaft Diabetesdiagnostik mindestens mit einem HbA1c und einer Nüchternglukose;</li> <li>• frühzeitige Hyperglykämie-Diagnostik bereits im 1. Trimenon (Erstvorstellung) gemäß vorliegender Leitlinie in jeder weiteren Schwangerschaft.</li> </ul>	<b>A</b>



Empfehlung	Härtegrad
Bei V. a. Entwicklung eines Typ-1-Diabetes soll eine Bestimmung von Inselzell-Auto-Antikörpern in der Schwangerschaft oder unmittelbar postpartal durchgeführt werden.	<b>A</b>

### 10.1.3 Peripartale Depression

Im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft erkrankten 8–12% der Frauen an einer Depression (Gavin 2005 EK IV). Bei Schwangeren mit niedrigem sozioökonomischen Status kann die Rate noch höher sein (Siefert 2000 EK III). Depressionen in der postpartalen Phase können zu affektiven Störungen der Mutter-Kind-Beziehung führen (Friedman 2009 EK IV).

Eine Bevölkerungsstudie aus New Jersey bei über 11 000 Frauen mit niedrigem Einkommen konnte erstmals belegen, dass bei Schwangeren mit GDM (n = 657) im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren eine peripartale Depression signifikant häufiger vorkommt, und zwar bei GDM mit Insulintherapie in 16% (OR 1,85; 95%-KI 1,19–2,87) und bei GDM ohne Insulintherapie in 13,7% (OR 1,69; 95%-KI 1,09–2,62). Die Depressionsrate betrug bei glukosetoleranten Schwangeren 8,5% (Kozhimannil 2009 LoE 2+/EK III).

Allerdings kann nicht auf eine Neigung zu depressiver Verstimmung durch die GDM-Diagnose und -Therapie per se geschlossen werden. Denn in einer Subgruppe der ACHOIS-Studie lag der Depressionscore (EPDS) drei Monate post partum in der Interventionsgruppe um 50% tiefer (8% vs. 17%) RR 0,46 (95%-KI 0,29–0,73) als in der Routinegruppe (Crowther 2005 LoE 1-).

Als Suchinstrument für das Vorliegen einer Depression postpartal eignet sich der aus 10 Fragen bestehende Befindlichkeitsbogen (Cox 1987 EK IV). Die deutschsprachige Version dieses Befindlichkeitsbogens wurde validiert (Bergant 1998 EK III). Danach weisen alle EPDS-Summenscores von mindestens 10 auf eine depressive Verstimmung hin. Als geeigneter Zeitpunkt für den Einsatz des Befindlichkeitsbogens bietet sich der oGTT-Zeitrahmen 6–12 Wochen nach der Schwangerschaft an.

Empfehlung	Härtegrad
Bei allen Frauen nach GDM sollte zum Zeitpunkt des oGTT 6–12 Wochen nach der Geburt der Befindlichkeitsbogen (EPDS) als Screeninginstrument für eine depressive Verstimmung eingesetzt werden.	<b>B</b>
Bei einem Summenscore im Befindlichkeitsbogen von > 10 besteht der Verdacht auf eine depressive Verstimmung. Dieser Verdacht sollte fachspezifisch weiter abgeklärt werden, um eine Therapie rechtzeitig einzuleiten.	<b>B</b>

### 10.1.4 Diabetes-Prävention

Es ist zu betonen, dass es sich bei dem post-GDM-Kollektiv um junge Frauen im gebärfähigen Alter handelt, die ein 7–8-fach erhöhtes Diabeteserkrankungsrisiko haben.

Durch gezielte Interventionsmaßnahmen kann die Langzeitprognose der Frauen mit GDM positiv beeinflusst werden. Als vorrangige Maßnahme wird die Lebensstil-Modifikation angesehen. Daneben wurde in Studien der Einfluss von Lebensstil-Maßnahmen in Kombination mit pharmakologischer Therapie bzw. mit alleiniger Pharmakotherapie untersucht.

Im US-amerikanischen Diabetes Prevention Programm (DPP) wurde eine gemischte Personengruppe mit gestörter Glukosetoleranz betreut, die entweder einer Lebensstil-Änderung zugeführt wurden oder Metformin, Placebo oder Troglitazone erhielten (der Troglitazon-Arm wurde wegen Nebenwirkungen abgebrochen). Unter intensiver Lebensstil-Intervention mit kalorien- und fettreduzierter Diät und



Steigerung der körperlichen Aktivität auf mindestens 150 Minuten pro Woche reduzierte sich der Diabetes-Anteil um 58%, unter Metformin um 31% (Knowler 2002 EK Ib). Eine Subgruppenanalyse aus dieser DPP-Studie verglich gesondert die Daten von Frauen mit anamnestisch bekanntem GDM und Frauen ohne GDM in der Schwangerschaft. Bei Frauen mit GDM-Anamnese reduzierte sich unter intensiver Lebensstil-Änderung das Diabetesrisiko im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 53%, unter Behandlung mit Metformin um 50%. Frauen ohne GDM in der Schwangerschaft profitierten mit 49% Risikoreduktion eher von einer Lebensstil-Intervention als von einer Metformin-Behandlung mit 14% Risikoreduktion. Im Beobachtungszeitraum von nur 3 Jahren fand sich in dieser Studie für Frauen mit früherem GDM ein um 70% höheres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes im Vergleich zu Frauen ohne GDM-Anamnese (Ratner 2008 EK Ib). Eine rezente DPP-Analyse nach 10 Jahren zeigte, dass Frauen mit früherem GDM im Gegensatz zu Frauen ohne GDM-Historie sowohl von einer Lebensstilintervention (35% Risikoreduktion) als auch von einer Therapie mit Metformin (40% Risikoreduktion) gleichermaßen profitierten (Aroda 2015 LoE 1++).

Frauen mit einer Glukosetoleranzstörung nach GDM profitieren von frühzeitig eingeleiteten Interventionsmaßnahmen (Lebensstil-Änderungen) zur Prävention von diabetes- und makroangiopathischen Komplikationen. Eine Intervention mit mediterraner Diät im Vergleich zu allgemeinen Lebensstilempfehlungen führte innerhalb von 3 Jahren zu stärkerer Gewichtsabnahme und weniger Manifestationen von Glukosestoffwechselstörungen nach GDM bei Frauen mit einem BMI unter 27 (OR 0,77; 95%-KI 0,40–1,09), mit einer Diät mit geringem Fettgehalt (OR 0,28; 95%-KI 0,12–0,65) und jenen mit einer Erhöhung der gesunden Fette (OR 0,30; 95%-KI 0,13–0,69) (Perez-Ferre 2015 LoE 1-). Frauen mit GDM sollten eingehend beraten und angeleitet werden zur Einhaltung einer bedarfsangepassten Ernährung, Gewichtsnormalisierung, ggf. Nichtraucher-Training und zu regelmäßiger körperlicher Bewegung (Fitness-Training mit 60–70% der maximalen Leistungsfähigkeit), z. B. 30 Minuten/Tag an 5 Tagen in der Woche (Ekelund 2009 EK IIb; Kitzmiller 2007 EK III). BMI, Blutglukose, Lipide und Blutdruck sollten regelmäßig kontrolliert werden. Eine pharmakologische Therapie mit Metformin ist für den Prä-Diabetes nicht zugelassen und nur als Off-Label-Use einsetzbar. Ein postnatales Interventionsprogramm in Australien konnte nur eine geringe Gewichts Differenz in der Interventionsgruppe erreichen und zeigt die schlechte Therapieadhärenz insbesondere im ersten Jahr nach der Geburt, da ein Drittel keine Sitzung einhielt (O'Reilly 2016 LoE 2-). Umso wichtiger ist es für diese Risikogruppe von jungen Frauen spezifische, an ihre Bedürfnisse angepasste Präventionsprogramme zu entwickeln und zu evaluieren.

Empfehlung	Härtegrad
<p>Frauen mit einer Glukosetoleranz-Störung nach GDM sollen eine eingehende Beratung und Anleitung zu Interventionsmaßnahmen (Lebensstil-Modifikation) erhalten. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bedarfsangepasste Ernährung;</li> <li>• Gewichtsnormalisierung;</li> <li>• körperliche Aktivität;</li> <li>• Raucherentwöhnung.</li> </ul>	<b>A</b>
<p>Bei Diabetes-Manifestation gelten die Leitlinien-Empfehlungen der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes zur anti-hyperglykämischen Therapie (Bundesärztekammer (BÄK) 2013 LoE 1+).</p> <p>Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollen auf die Risiken von Hyperglykämie bei ungeplanter Schwangerschaft hingewiesen werden.</p>	<b>A</b>

## 11 Stillen

Frauen mit Gestationsdiabetes stillen ihre Kinder durchschnittlich seltener und kürzer als Frauen ohne Diabetes (Cordero 2013 LoE 2+; Finkelstein 2013 LoE 2++; Hummel 2008 EK IIb). Als Faktoren, die mit einer kürzeren Stilldauer assoziiert sind, konnten bereits vor der Schwangerschaft bestehendes Übergewicht, eine Behandlung des Gestationsdiabetes mit Insulin und ein geringeres Bildungsniveau der Mutter identifiziert werden (Cordero 2013 LoE 2+; Finkelstein 2013 LoE 2++; Hummel 2008 EK IIb; Morrison 2015 LoE 2+). Zusätzlich berichtete die SWIFT-Studie von einem verzögerten Einsetzen der Laktogenese II bei Müttern mit Gestationsdiabetes, wovon insbesondere adipöse und insulinbehandelte Mütter sowie Mütter, die in der Klinik unzureichend in Stillfragen unterstützt wurden, betroffen waren (Matias 2014 LoE 2+). Mütter mit Gestationsdiabetes stillten erfolgreicher, wenn sie bereits vor der Geburt eine Stillberatung erhielten und postnatal zusätzlich zur ärztlichen eine nicht-ärztliche medizinische Betreuung wahrgenommen haben (Finkelstein 2013 LoE 2++).

### 11.1 Stillen und Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit

Eine größere Anzahl von Studien belegen kurzfristige positive Effekte des Stillens auf den mütterlichen Metabolismus, darunter eine Verbesserung der Glukosehomöostase, Insulinsensitivität und der Fettstoffwechselparame-ter (Chouinard-Castonguay 2013 LoE 2+; Gunderson 2015 LoE 2++; Gunderson 2014 LoE 2++). Weitere Studien weisen darauf hin, dass das Risiko für Typ-2-Diabetes und metabolisches Syndrom bei Müttern mit GDM, die ihre Kinder gestillt haben, bis zu 15 Jahre nach der Entbindung deutlich verringert ist (Gunderson 2010 LoE 2++; Ziegler 2012 LoE 2++). Dabei konnte eine graduelle Abnahme des Risikos in Abhängigkeit der Stilldauer und der Stillintensität beobachtet werden (exklusives Stillen > vorwiegend Stillen > vorwiegend Säuglingsmilchnahrung > exklusiv Säuglingsmilchnahrung). Der protektive Effekt war unabhängig vom mütterlichen BMI und von Lifestyle-Faktoren, wie körperlicher Aktivität und Ernährungsweise.

### 11.2 Stillen und Auswirkungen auf die kindliche Gesundheit

#### Hypoglykämierisiko

Neugeborene von Müttern mit GDM zeigten höhere neonatale Blutglukosewerte, wenn sie in den ersten 3 Stunden nach Geburt gestillt wurden (Chertok 2009 LoE 2+). Dieser Befund beruht auf einer Studie mit geringer Fallzahl und konnte bislang nicht bestätigt werden.

#### Übergewichtsrisiko

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Stillen negativ mit späterem Übergewicht bzw. Adipositas bei Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes assoziiert ist (Schaefer-Graf 2006 EK IIb; Shearrer 2015 LoE 2-), das galt insbesondere für die Kinder von adipösen Gestationsdiabetikerinnen. Dabei variierte die Stilldauer und Stillintensität, die notwendig war, um einen protektiven Effekt zu erzielen, zwischen den Studien. In der Studie von Schaefer-Graf war erst ab einer Stilldauer von > 3 Monaten eine Reduzierung der kindlichen Adipositasrate zu sehen, in anderen Beobachtungsstudien war ein protektiver Effekt erst ab einer Stilldauer von mehr als 9 Monaten (Mayer-Davis 2006 LoE 2+/EK IIa) bzw. 12 Monaten (Shearrer 2015 LoE 2-) zu beobachten. Während bei Kindern nicht-diabetischer Mütter bereits schon eine kürzere Stilldauer mit einem verringerten Übergewichtsrisiko der Kinder assoziiert ist, scheint bei Kindern von Müttern mit GDM eine längere Stilldauer notwendig zu sein, um das Übergewichtsrisiko zu reduzieren. Als Ursache hierfür wird eine veränderte Zusammensetzung der Muttermilch von Frauen mit GDM diskutiert, allerdings ist hier die Studienlage noch nicht eindeutig.

Aufgrund der positiven Auswirkungen des Stillens auf die mütterliche und kindliche Gesundheit sollen Frauen mit Gestationsdiabetes nachdrücklich zum Stillen ihrer Kinder ermutigt und unterstützt werden. Dieses Thema sollte nach Möglichkeit bereits vor der Entbindung besprochen werden.

Die Empfehlungen zur Dauer des Stillens unterscheiden sich nicht zwischen Müttern mit bekanntem Diabetes, Müttern mit Gestationsdiabetes und Müttern ohne diabetischer Stoffwechsellaage: Ausschließliches Stillen für 4–6 Monate, danach weiteres Stillen zusammen mit der Einführung von Beikost. Wenn Mütter im ersten halben Jahr nicht stillen können, soll das Kind gemäß der Empfehlungen für gesunde Säuglinge eine industriell hergestellte Säuglingsanfangsnahrung erhalten („Pre“- oder „1“-Milch).

Empfehlung	Härtegrad
Alle Schwangeren mit GDM sollen bereits vor der Entbindung auf die Vorteile des Stillens für Mutter und Kind hingewiesen werden und Strategien für einen erfolgreichen Stillstart aufgezeigt werden.	<b>A</b>
Allen Schwangeren mit GDM soll eine ausschließliche Stillzeit von mindestens 4–6 Monaten empfohlen werden.	<b>A</b>
Auch nach Einführung von Beikost – frühestens mit Beginn des 5. Monats, spätestens mit Beginn des 7. Monats – sollten Säuglinge möglichst lange weiter gestillt werden.	<b>B</b>
Adipöse Schwangere mit GDM sollen für das Stillen besonders motiviert und unterstützt werden.	<b>A</b>