

Die neuen Diagnosekriterien beim Gestationsdiabetes

Bei der Fixierung auf Blutzuckerwerte verpassen wir die Chance einer nachhaltigen Stoffwechseleränderung

Barbara Felix

Kantonsspital Bruderholz

Noch vor 20 Jahren war der Gestationsdiabetes (GDM) eine Seltenheit mit Prävalenzraten unter 1%. Junge Mütter waren stolz auf ihre 4-Kilo-Babys. In den letzten Jahren hat sich die Situation deutlich verändert, mittlerweile liegt auch in der Schweiz die Häufigkeit bei fast 4% (USA 16%). Dies liegt zu einem Teil an dem durchschnittlich höheren Alter, der veränderten ethnischen Zusammensetzung und am höheren BMI der Schwangeren. Eine weitere, massive Steigerung der GDM-Raten haben die neuen Diagnosekriterien gebracht, die bereits bei einem einzigen pathologischen Wert im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) von einem manifesten GDM ausgehen und damit die Schwangeren behandlungsbedürftig machen [1].

Neue Diagnosekriterien des GDM

Es ist grundsätzlich zu befürworten, dass die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) mit der Publikation neuer GDM-Richtlinien der babylonischen Verwirrung bei den GDM-Empfehlungen eine Ende setzen will: Bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 28. SSW ein oGTT 75 g; beim Vorliegen von Risikofaktoren (Tab. 1) Testung schon ab der 12. SSW, bei negativem Befund Wiederholung zwischen der 24. und 28. SSW [2]. Dennoch werden die verantwortlichen Gremien nicht umhin kommen, die Richtlinien erneut zu überdenken. In einem Land mit einer ausgezeichneten geburtshilflichen Betreuung und einem für weite Bevölkerungsgruppen immer noch sehr niedrigen Risiko dürften die geforderten Tests hohe Kosten aufwerfen. Die Number needed to treat (NNT), um eine schwerwiegende geburtshilfliche Komplikation zu verhindern, dürfte im dreistelligen Bereich liegen. Die Behandlung des GDM fällt nicht unter die Mutterschaftsversicherung, was vielen Frauen mit hoher Franchise erhebliche Kosten aufbürdet. Von den psychischen Belastungen und den Unannehmlichkeiten für die Schwangeren soll gar nicht die Rede sein.

Es sei hier nur noch einmal erwähnt, dass der oGTT als Diagnoseinstrument in der Diabetologie wegen seiner Unzuverlässigkeit keine Rolle mehr spielt und dass weiterhin fast 50% der Ärzte mit Handmessgeräten arbeiten, was die Unsicherheiten weiter erhöht. Für die Diagnose vor der 24. SSW gibt es im Übrigen keine randomisierten Studien. Dennoch bietet uns die Suche nach einer Stoffwechselstörung in der Schwangerschaft (SS) vermutlich Möglichkeiten, weit intensiver in das medizinische Schicksal von Mutter und Kind einzugreifen, als uns dies vielleicht bewusst ist.

Epigenetik

Bereits seit mehr als 40 Jahren ist der Einfluss des intrauterinen Milieus auf die Entstehung von Krankheiten im späteren Leben des Kindes bekannt («perinatale Programmierung», G. Dörner G, 1976). Hinweise kamen auch durch die Untersuchungen von N. Freinkel («fuel-mediated teratogenesis», 1980) und D. Barker («small baby syndrome», 1989), der postulierte, dass untergewichtige Kinder ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten haben. Seine Thesen wurden vor allem durch Untersuchungen an Kindern, die im holländischen Hungerwinter 1944 geboren wurden, untermauert. Diese hatten deutlich höhere Prävalenzraten an kardiovaskulären Erkrankungen als ihre Geschwister, die vor und nach dieser Zeit geboren wurden. Mittlerweile konnten durch die Fortschritte in der Epigenetik verschiedene Mechanismen der intrauterinen Programmierung erkannt werden [3].

Bis vor einigen Jahren ging man davon aus, dass es vor allem die Gene sind, die über das Schicksal des Fetus entscheiden (1. Code). Heute rücken die epigenetischen Veränderung (2. Code), vor allem in den kritischen Perioden fetaler Plastizität, immer mehr in den Vordergrund. Intrauterine Faktoren verändern die Ausprägung der Gene, zum Teil irreversibel und über mehrere Generationen hinweg. Die molekulare Medizin und die Entwicklungsbiologie untermauern diese Beobachtungen. So konnte zum Beispiel bei den Kindern, die im Hungerwinter 1944 geboren wurden, eine persistierend erhöhte Methylierung am IGF-2-Rezeptor festgestellt werden, einem Schlüsselhormon der menschlichen Entwicklung.

Aber nicht nur unterernährte Feten entwickeln gesundheitliche Probleme, sondern auch die makrosomen Kinder diabetischer Mütter. Im intrauterinen Milieu wird der Fetus für die zu erwartende Umwelt programmiert, um nach der Geburt erhöhte Überlebenschancen zu haben. Während kritischer pränataler und frühkindlicher Entwicklungsphasen reguliert das Angebot an Glukose und Aminosäuren die Insulinproduktion der fetalen Betazellen. Die Menge des ausgeschütteten Insulins determiniert in hypothalamischen Zentren den späteren «Sollwert» für die Insulinkonzentration. Pluripotente Stammzellen werden bei Nahrungsüberschuss bereits frühzeitig in Adipozyten umgewandelt. Die mütterliche Fehlernährung prägt das Kind bereits in utero und verändert den metabolischen Setpoint weit über die genetische Grundausstattung hinaus. So konnte bei Ratten gezeigt werden, dass die Insulinrezeptor-promoter-Region im Hypothalamus, die für die Regulation von Nah-

Die Autorin hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

rungsaufnahme, Körpergewicht und Metabolismus zuständig ist, abhängig von der Glukosekonzentration methyliert und damit verändert wird [4]. Durch das intrauterine Milieu werden neurohormonale Netzwerke und die Differenzierung der Inselzellen beeinflusst. Das massiv erhöhte Risiko makrosomer Kinder für Diabetes und Adipositas könnte damit über die genetische Belastung hinaus erklärt sein (Abb. 1 [6]). Sowohl der BMI der Erstgebärenden als auch das Geburtsgewicht der Kinder steigen weltweit an (bis zu 120 g in zehn Jahren).

Intrauterines Wachstum und zukünftige Stoffwechselprobleme

Es gibt also immer mehr Hinweise, dass der Stoffwechsel während der Schwangerschaft für den Fetus nicht nur das Risiko für Schulterdystokien und peripartale Hypoglykämien erhöht, sondern viel folgenswerere, irreversible metabolische Störungen mit sich bringt. Der grösste Risikofaktor für eine fetale Makrosomie ist nicht die Hyperglykämie, sondern die mütterliche Adipositas, gefolgt von gesteigerter Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft. Mittlerweile ist bereits jede vierte Frau im gebärfähigen Alter übergewichtig, und es gibt bis heute keine verbindlichen Empfehlungen für die mütterliche Gewichtszunahme in der SS mit Bezug auf das Ausgangsgewicht.

Durch die alleinige Fixierung auf den mütterlichen Blutzucker werden wir entscheidende Interventionsmög-

lichkeiten verpassen. Viel aussagekräftiger als Mass für das kindliche Wohlergehen scheinen die intrauterinen Wachstumsmuster. Vor allem ein disproportionaler Wachstum mit einem erhöhten Abdomenumfang auf >80% oder ein Wachstumssprung ist ein Hinweis auf eine behandlungsbedürftige mütterliche und fetale Stoffwechselstörung. Ein Blick auf die Wachstumskurven würde uns eine Überbehandlung der Mutter und manche untergewichtigen Kinder ersparen – eine Gefahr, die droht, wenn die werdende Mutter aus Sorge um ihre Blutzuckerwerte und eine drohende Insulintherapie ihre Kalorienzufuhr massiv reduziert oder häufige Unterzuckerungen erleidet. Die sehr ambitionierten Blutzucker-Zielvorgaben dürften ebenfalls zu diesem Risiko beitragen (Tab. 2 [6]).

Die Entscheidung über die Behandlungsbedürftigkeit eines GDM und eine etwaige Insulintherapie sollten nur in Absprache mit dem betreuenden Frauenarzt erfolgen und keinesfalls an der Anzahl «erhöhter» Blutzuckerwerte festgemacht werden [5].

Die frühe Intervention bereits im ersten Trimester, ob durch oGTT oder Ernährungsberatung, dürfte im Hinblick auf die fetale Programmierung jedoch durchaus Sinn machen, insbesondere weil kürzlich gezeigt wurde, dass die Verbesserung der peripartalen Makrosomierate keine Einfluss auf die kindliche Adipositas im Vorschulalter hatte. Möglicherweise ist eine Intervention in der 24. SSW bereits zu spät, um Langzeitkomplikationen zu vermeiden (Abb. 2 [6]). Ein besonderes Augenmerk aller behandelnden Ärzte ist auf die mütterliche Gewichtszunahme zu richten, die bereits häufig schon im ersten Trimester pathologische Ausmasse erreicht. Eine übergewichtige Schwangere sollte ihren Tagesbedarf nicht mehr als 200 kcal steigern, eine Gewichtszunahme in der Schwangerschaft von 6 bis 10 kg ist ausreichend! In den letzten 20 Jahren ist die durchschnittliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft um 2 kg angestiegen.

Tabelle 1

Kriterien für Risiko-Schwangere.

- Alter ≥ 25 Jahre
- BMI > 25 kg/m²
- Früherer Gestationsdiabetes
- Nicht-kaukasische Herkunft
- Familiäre Diabetes-Belastung
- Status nach geburtshilflichen Komplikationen, inkl. abnormen Geburtsgewichts
- Polycystisches Ovar-Syndrom

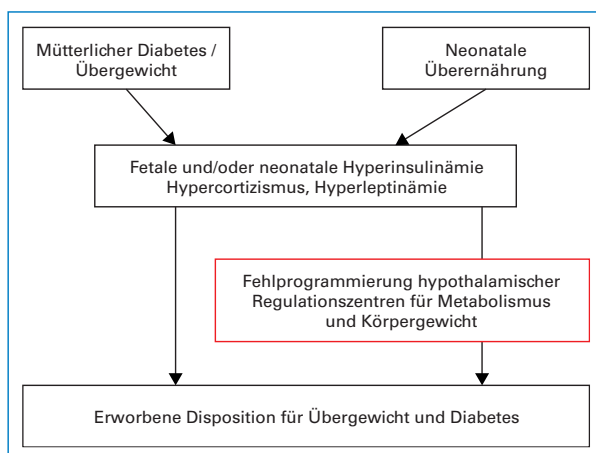


Abbildung 1

Konzept der neonatalen metabolischen Programmierung (nach [4]).

Identifikation einer metabolischen Risikogruppe

Der GDM tritt bei Frauen mit verminderter Betazelleleistung auf. Der Defekt besteht meist bereits vor der Schwangerschaft und bleibt auch postpartal bestehen. Die physiologische Insulinresistenz in der SS demaskiert diese Störung für wenige Wochen und gibt uns die Möglichkeit, eine Hochrisikopopulation zu erkennen und Präventionsmassnahmen zu ergreifen. Obwohl wir heute wissen, dass das Konversionsrisiko in einen manifesten Diabetes bei 20–60% in den nächsten 5–10 Jahren liegt, ist das Problem mit einer komplikationslosen Geburt scheinbar abgeschlossen, und die Mutter verschwindet wieder aus dem medizinischen Radar.

Nur ein kleiner Bruchteil der betroffenen Frauen nimmt die Gelegenheit wahr, wie empfohlen 6–12 Wochen postpartal einen erneuten oGTT durchführen zu lassen, obwohl hiermit eine gute Risikostratifizierung möglich wäre. Insbesondere bestünde die Möglichkeit zu einer sinnvollen Präventionsstrategie, sowohl was das allgemeine Diabetesrisiko der Mutter als auch das Risiko für einen erneuten GDM bei der nächsten SS betrifft. Häufig

gelingt es den Frauen nicht, das schon deutlich erhöhte Ausgangsgewicht der letzten SS wieder zu erreichen, und sie nehmen weiter Gewicht zu.

Trotz des generell geringen Erfolgs von anhaltenden Lebensstilveränderungen muss hier ein intensiver Versuch unternommen werden, die Patientin zur Gewichtsreduktion zu ermutigen. Die Diagnose eines GDM, ähnlich wie die Diabetesdiagnose später im Leben, ist ein unüberhörbarer Warnschuss, der mehr bewirken kann als alle halbherzigen Diätversuche in der Vergangenheit. Wichtig ist auch der Verweis auf das noch weiter erhöhte Risiko eines erneuten GDM bei einer nächsten Schwangerschaft. Kinder von Frauen, denen es gelingt, vor einer erneuten Schwangerschaft Gewicht zu verlieren, haben ein deutlich geringeres metabolisches Risiko als ihre älteren Geschwister. Stillen als Schutz vor Übergewicht (25% Reduktion) wurde in verschiedenen Studien wiederholt belegt.

Weiterbetreuung nach der Geburt

Über den postpartalen oGTT hinaus gibt es keine evidenzbasierten Empfehlung zur Betreuung der Patientin nach GDM. Bei einem eindeutig pathologischen oGTT

Tabelle 2

Therapieziele bei Gestationsdiabetes.

- BZ präprandial und nüchtern: $\leq 5,3$ mmol/l (95 mg/dl)
- BZ 1 Stunde postprandial: $\leq 8,0$ mmol/l (145 mg/dl)
- BZ 2 Stunden postprandial: $\leq 7,0$ mmol/l (125 mg/dl)

mit nachfolgender Diabetesdiagnose ist das weitere Vorgehen klar. Bei einer gestörten Glukosetoleranz ist eine regelmässige Überwachung mittels HbA_{1c} oder Nüchtern-glukose-Werten sinnvoll. Hier ist vor allem die Dynamik des Blutzuckerverlaufs wegweisend. Steigen HbA_{1c} und/oder Blutzuckerwerte jährlich an (auch wenn noch im oberen Normbereich), so ist von einem Untergang der Betazellen und einer raschen Diabetesmanifestation auszugehen. Einzige Interventionsmöglichkeit bleiben Lebensstilveränderungen und eventuell Metformin. Bleiben die HbA_{1c}-Werte unverändert oder verbessern sich, kann das Kontrollintervall verlängert werden (von jährlich auf alle 3–5 Jahre). Es bedarf hier oft einer aktiven Vorgehensweise von Seiten des Hausarztes oder Gynäkologen, insbesondere bei fremdsprachigen Patientinnen, die den Sinn der regelmässigen Kontrollen nicht immer nachvollziehen können.

Nur wenn es uns gelingt, die grosse Gruppe der Risikopatientinnen, die jetzt durch die neuen GDM-Richtlinien identifiziert werden, über die Blutzuckereinstellung in der SS hinaus zu erfassen und auch ausserhalb der SS Präventionsmassnahmen einzuleiten, ist der enorme persönliche, medizinische und finanzielle Aufwand sinnvoll. Wenn wir davon ausgehen, dass wir damit vielleicht auch einen Beitrag zur Stoffwechselfgesundheit der nächsten Generationen leisten können, zahlen sich die Anstrengungen in jeder Hinsicht aus.

Korrespondenz:

Dr. med. Barbara Felix
Kantonsspital Bruderholz
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
[Barbara.Felix\[at\]ksbh.ch](mailto:Barbara.Felix[at]ksbh.ch)

Literatur

- 1 Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. IADPSG Consensus on Hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676–82.
- 2 Lehmann R, Troendle A, Brändle M für die SGED. Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes. *Therapeutische Umschau*. 2009;66:695–706.
- 3 Gluckmann P, Hanson MA, Cooper C, Thornburg K. Effect of In Utero and Early-Life Conditions. *N Engl J Med*. 2008;359:61–73.
- 4 Plagemann A, Harder T, Brunn M et al. Hypothalamic POMC promoter methylation becomes altered by early overfeeding: An epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol*. 2009;587:4963–76.
- 5 Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S200–5. Erratum in: *Diabetes Care*. 2007;30(12):3154.
- 6 Nolan CH, Peter Damm, Marc Prentki. Typ 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention an management. *Lancet*. 2011;378:169–81.

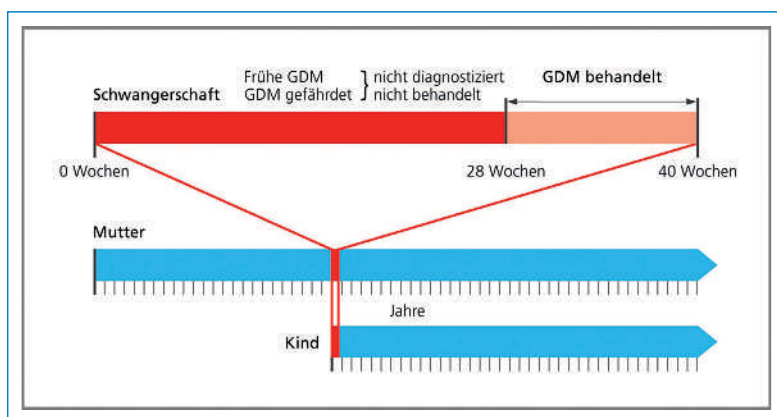


Abbildung 2

Zeitfenster für Diagnose und Prävention des Gestationsdiabetes und des permanenten Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft (nach [6], mit freundlicher Genehmigung).