

Editorial/Leitartikel

Gestationsdiabetes: aktuelle Screening- und diagnostische Aspekte

Gestational diabetes: current screening and diagnostic aspects

Michael Bolz^{1,*}, Sabine Körber¹, Volker Briese¹ und Michael Steiner²

¹Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, Rostock

²Medizinisches Labor Rostock, Rostock

Definition

Als Gestationsdiabetes (GDM) (ICD-10; O24.4G) wird in Abgrenzung präkonzeptionell bekannter Diabetes-Erkrankungen jede erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glucosetoleranzstörung definiert. Dazu gehören auch sich manifestierende Fälle von Diabetes mellitus Typ I und II sowie die anderen spezifischen Diabetes-Typen. Der weitere Verlauf der Glukosetoleranzstörung post partum (Remission, Persistenz, Progress) bleibt bei der Definition unberücksichtigt [1–3].

Epidemiologie

Zur Häufigkeit des GDM liegen international sehr unterschiedliche Daten vor, die von unter 1 bis über 20% reichen. Zu diesem heterogenen Bild tragen zahlreiche Einflussfaktoren bei, u.a. die ethnische Zusammensetzung der untersuchten Population mit unterschiedlichem Prä-Test-Risiko, der Anteil von Risikogruppen (z.B. adipöse Schwangere), der Untersuchungszeitpunkt während der Schwangerschaft und das verwendete Screeningverfahren. Die wirkliche Prävalenz in Deutschland ist nicht bekannt, da ein vollständiges Screening trotz intensiver Diskussion und Empfehlungen nicht etabliert wurde. Das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen gibt auf der Grundlage der Perinatalstatistik für 2009 eine Häufigkeit des GDM von 3,4% an. Mit einer Absolutzahl von ca. 22.000 ist von einem

gesundheitspolitisch relevanten Problem auszugehen. Bis inklusive 2008 war ein stetiger Anstieg zu verzeichnen, der sich erstmals nicht fortsetzte.

Risikofaktoren und Pathogenese

Im Risikofaktorenkonzept des GDM stehen wie bei anderen Diabetes-Formen prinzipiell drei ursächliche Komplexe im Vordergrund, die variabel zur Hyperglykämie beitragen: Insulinresistenz, Autoimmunität und (mono)genetische Aspekte. GDM kann aus pathogenetischer Sicht als „Diabetes in Entwicklung“ betrachtet werden und bietet so großes Potenzial, weitreichende Einblicke in die Pathogenese des Diabetes zu erlangen.

Adipositas ist der Hauptsrisikofaktor für die Entwicklung eines GDM. Als kritischer Grenzwert gilt ein BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$. Adipositas bewirkt eine Steigerung der Insulinresistenz, die zentrale Bedeutung in der Pathogenese des GDM hat.

Der Beitrag autoimmunologischer Prozesse in der Pathogenese des GDM steht quantitativ deutlich im Hintergrund. Bei weniger als 10% der Patientinnen lassen sich Autoantikörper gegen β -Zell-assoziierte Zielantigene nachweisen (Inselzellen, GAD). Ob es Zusammenhänge zwischen Schwangerschaft und einer Zunahme autoimmunologischer Konflikte gibt, ist nicht abschließend geklärt.

Monogenetische Diabetes-Formen tragen nur zu einem sehr geringen Teil ursächlich zur Entwicklung eines GDM bei. Genomweite Assoziationsstudien könnten jedoch Anlagen im Sinne einer genetischen Veranlagung/Suszeptibilität für GDM identifizieren.

Folgen für Mutter und Fetus/Neugeborenes

Bei der Diskussion des GDM muss konsequent(er) beachtet werden, dass es sich nicht nur um eine auf die Schwangere beschränkte Erkrankung handelt, sondern aus einer unbehandelten und/oder nicht erkannten maternalen Hyperglykämie weitreichende, zum Teil schwerwiegende (irreversible) Folgen für das Kind resultieren können.

Die Folgen des GDM sind vielfältig und lassen sich in Akutfolgen für Mutter bzw. Kind und Langzeitfolgen für Mutter bzw. Kind gliedern. Bei den Langzeitfolgen für die

*Korrespondenz: Dr. med. Michael Bolz, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, Südring 81, D-18059 Rostock

Tel.: 0381/4401 8454

Fax: 0381/4401 4599

E-Mail: michael.bolz@klinikued-rostock.de

Mutter steht das Diabetesrisiko im Vordergrund. Das Manifestationsrisiko eines späteren Diabetes mellitus nach GDM beträgt kumulativ pro Jahr etwa 3%. Die prospektive deutsche GDM-Studie zeigte ein kumulatives Risiko von 53% nach acht Jahren [4]. Das Wiederholungsrisiko für GDM bei einer nachfolgenden Schwangerschaft ist deutlich erhöht.

Aus der auf der Hyperglykämie beruhenden erhöhten fetalen Insulinsekretion mit Glykogeneinlagerung und vermehrter Adipogenese resultiert beim Kind im ungünstigen Fall das Vollbild einer Fetopathia diabetica mit somatischen Störungen (Makrosomie) und gleichzeitiger Organunreife. Postnatale Komplikationen sind häufiger.

In der Beurteilung des GDM muss herausgestellt werden, dass die Wertung als ausschließlich während der Schwangerschaft existentes und passageres Problem falsch ist, weil damit die Spätfolgen nicht berücksichtigt werden. Das Risiko für die Entwicklung eines manifesten Diabetes ist deutlich erhöht (intrauterine fetale Programmierung). Es gibt komplexe Zusammenhänge zwischen mütterlichem Übergewicht, GDM, kindlichem Übergewicht zum Geburtszeitpunkt, Entwicklung eines metabolischen Syndroms und Diabetes-Manifestation.

Folgen des GDM für Mutter und Kind sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Früherkennung durch Screening?

Screeninguntersuchungen für GDM sind als Populationsscreening bzw. als so genanntes opportunistisches oder selektives Screening (case finding) in Abhängigkeit von vorliegenden Risikofaktoren denkbar.

In Deutschland wurde bisher kein Populationsscreening aller Schwangeren hinsichtlich Gestationsdiabetes etabliert, es wird jedoch seit Jahren von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für alle Schwangeren

zwischen 24+0 und 28+0 Schwangerschaftswochen (SSW) empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass derzeit noch nicht alle Krankenkassen bereit sind, die Kosten für das Screening zu übernehmen. Insofern handelt es sich um eine so genannte individuelle Gesundheitsleistung (IGEL). Es wäre mehr als wünschenswert, wenn in Deutschland ein GDM-Screening für die Schwangeren Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien wird und so selbstverständlich und verbindlich wäre wie die Hepatitis-Serologie oder eine Antikörperbestimmung. In Österreich ist seit 01.01.2010 ein 75 g-oGTT für alle Schwangeren zwischen 24+0 und 28+0 SSW verpflichtend im Mutter-Kind-Pass verankert.

In Deutschland wird wie auch weltweit derzeit weiterhin darüber diskutiert, welche Glukosekonzentrationen als obere Grenzen zu akzeptieren sind [5, 6]. Dabei ist seit der HAPO-Studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) unstrittig, dass die maternale und neonatale Komplikationsrate unmittelbar von der Höhe der mütterlichen Glukose abhängt [7]. Allerdings konnte in der HAPO-Studie kein verbindlicher oberer Grenzwert des mütterlichen Blutzuckers ermittelt werden, bei dessen Überschreitung das fetale Risiko deutlich ansteigt. Die Metanalyse einer österreichischen Arbeitsgruppe wies nach, dass Frauen mit einem Schwangerschaftsdiabetes von einer blutzuckersenkenden Therapie profitieren können [8]. Ein exakt definierter und durch Studien validierter oberer Grenzwert mit Blick auf unvorteilhaftes fetal outcome existiert bisher nicht. Unklar ist, ob Schwangere mit einem erhöhten Blutzucker unterhalb der Diabetes-Grenze von einer Blutzuckersenkung profitieren.

Im Zusammenhang mit der Grenzwertdefinition stellen sich zahlreiche Fragen mit weitreichenden Konsequenzen. Eine Neubewertung der wirklichen Prävalenz der GDM ist unausweichlich, aber auch notwendig. Stehen Ressourcen ausreichend zur Verfügung, um einen deutlich höheren

Tabelle 1 Gestationsdiabetes: mögliche Folgen für Mutter und Kind.

| Mutter | Kind |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypoglykämie im I. Trimenon Höhere Abortrate | Fehlbildungen (diabetische Embryopathie) Diabetische Fetopathie – Hypoglykämie – Hypokalzämie – β-Zell-Hyperplasie – Polyglobulie – Hyperbilirubinämie Atemnotsyndrom |
| Erhöhtes Risiko für – Harnwegsinfekt/Pyelonephritis – Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie/Präeklampsie Polyhydramnion | Höheres Risiko für Diabetes Typ 2 und Typ 1 (?) durch Schädigung der β-Zellen durch Hyperinsulinismus Infans mortuus (Plazentainsuffizienz) Fetale Makrosomie/Schulterdystokie Intrauterine Prägung des metabolischen Syndroms |
| Vorzeitiger Blasensprung Frühgeburt Höhere Rate an vaginal-operativen Entbindungen und Sectiones Späterer manifester Diabetes mellitus 10 Jahre post partum 30 bis 50% | Begünstigung der Entwicklung von kindlicher Adipositas |

Anteil Gestationsdiabetikerinnen zu schulen, zu beraten und zu betreuen? Steigt die Zahl der Risikoschwangerschaften (deutlich) an? Es ist absehbar, dass Risiko-adaptierte Betreuungsstrategien erarbeitet werden müssen.

Screening: wann und welche Patientinnen?

Das Screening wird derzeit für alle Schwangeren zwischen 24+0 und 28+0 SSW empfohlen, da bei selektivem Einsatz von Screening-Tests im Risikokollektiv bis zu 40% aller Gestationsdiabetikerinnen nicht identifiziert werden.

Wenn nachfolgende Risikofaktoren vorliegen, sollte der 75 g-oGTT bereits im I. Trimenon erfolgen:

- BMI präkonzeptionell >27 kg/m²
- Erhöhtes Alter (>30 Jahre)
- Diabetes bei Familienangehörigen 1. Grades
- Erkrankungen mit Insulinresistenz (z.B. polyzystisches Ovar-Syndrom)
- Zustand nach GDM in vorausgegangener Gravidität
- Zustand nach Geburt eines makrosomeren Kindes (>4500 g)
- Zustand nach Totgeburt (unklarer Genese)
- Schwere kongenitale Fehlbildungen in vorausgegangener Gravidität/Habituelle Abortneigung (≥ 3 Aborte)
- Ethnischer Hintergrund mit hoher Diabetes-Prävalenz (z.B. Asiaten, Patientinnen aus den Mittelmeerlandern)

Bei unauffälligem oGTT muss der Test zwischen der 24+0 bis 28+0 SSW bzw. 32+0 bis 34+0 SSW wiederholt werden.

Screening-Verfahren: Votum für 75 g-oGTT

Der einstufige 75 g-oGTT gilt als „Goldstandard“ in der Diagnostik des GDM und sollte klar favorisiert werden. Da es sich jedoch um ein etwas aufwändiges Verfahren handelt, wurden vorgeschaltete Verfahren überprüft und in Abhängigkeit vom Befund der 75 g-oGTT empfohlen. Dazu gehören Nüchtern- bzw. Gelegenheitsglukose, 50 g-oGTT, Urin-glukose und glykämische Marker (HbA1c, Fruktosamin).

Die Bestimmung der Nüchternglukose ist im Vergleich zum Belastungstest leicht durchführbar und kostengünstig. Bei unterschiedlichen Grenzwerten werden hinsichtlich GDM variable Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht, die den Ansprüchen nicht genügen können. Vor allem wegen der problematischen Spezifität kann die Nüchternglukose als vorgeschalteter Suchtest nicht empfohlen werden. Ähnlich problematisch ist die Datenlage für Gelegenheitsglukose, die bei vorrangig mangelnder Sensitivität ebenfalls nicht empfohlen

werden kann. Der 50 g-oGTT zeigt bei korrekter Durchführung und Bewertung eine bessere Leistungsfähigkeit. Hier wird unabhängig von Nahrungsaufnahme und Tageszeit mit 50 g Glukose belastet und ein Einstundenwert über 7,8 mmol/L (140 mg/dL) gilt als Indikation für den nachfolgenden 75 g-oGTT. Sensitivität und Spezifität sind besser als bei den anderen vorgeschalteten Verfahren. Dennoch wird auch dieses Suchverfahren nicht empfohlen. Glukosurie und glykämische Marker (HbA1c, Fruktosamin) werden aufgrund niedriger Sensitivität nicht als vorgeschaltete Suchverfahren empfohlen.

Für die Durchführung des 75 g-oGTT sind einige Punkte zu berücksichtigen, um valide diagnostische Aussagen zu ermöglichen. Der Test ist ausschließlich bei Nüchternheit durchzuführen (mindestens acht Stunden Nahrungskarenz im Sinne kalorischer Karenz). Bei erhöhter Nüchternglukose darf der Test wegen der drohenden schweren Hyperglykämie mit fetaler Gefährdung nicht durchgeführt werden. Das erfordert die Bestimmung und Bewertung des Nüchtern-BZ vor der Glukosegabe. Bei erhöhtem Nüchtern-BZ sollte der maternale Glukosestoffwechsel dann im Rahmen eines Tages-Nacht-Profil (TNP) überprüft werden.

Für die Bewertung der Daten ist wesentlich, dass das Erreichen von mindestens einem der drei Grenzwerte beweisend für GDM ist.

Die ursprünglich bereits 1964 festgelegten und zwischenzeitlich adaptierten Grenzwerte orientierten sich am mütterlich-postpartalen Diabetesrisiko [10, 11], während das kindliche Risiko unberücksichtigt blieb. Die auf der HAPO-Studie basierten neuen Grenzwerte mit Berücksichtigung des fetal outcome sollten einheitlich und ohne regionale Abweichungen verwendet werden (Tabelle 2).

Goldstandard für die Glukose-Analytik für die Primär-diagnostik ist eine qualitätsgesicherte Analyse im venösen Plasma entsprechend gültiger gesetzlicher Vorgaben. Diagnostische Grenzwerte gelten ausschließlich für venöses Plasma bzw. Plasma-Äquivalente (Umrechnung aus venösem Vollblut). Eine solche Umrechnung venöser Vollblutmessungen in venöse Plasmakonzentrationen ist mit einem Faktor von 1,11 (+11%) zulässig. Die Umrechnung von Glukosekonzentrationen aus kapillärem Vollblut bzw. Plasma in venöse Plasmakonzentrationen ist dagegen unzuverlässig und mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Kapilläre Blutentnahmen sind für die Diagnose folglich nicht erlaubt. Handmessgeräte zur Glukose-Selbstmessung sind in der Primärdiagnostik des GDM nicht zugelassen und müssen abgelehnt werden. Die Qualitätsansprüche sind hier nicht ausreichend abgedeckt. Weiterhin besteht Uneinigkeit im Kalibriermodus (Vollblut, Plasma) und Berichtsformat der Geräte.

Fazit

1. Gestationsdiabetes ist eine häufige und derzeit unterdiagnostizierte Entität
2. Es fehlen eindeutige klinische Symptome
3. Maternale und neonatale Komplikationen korrelieren mit der Höhe der maternalen Blutglukosekonzentration

Tabelle 2 Bewertung des oGTT (75 g Belastung).

| Zeitpunkt | Glukose (venöses Plasma) |
|----------------|--------------------------|
| Nüchtern | 5,1 mmol/L (92 mg/dL) |
| Nach 1 Stunde | 10,0 mmol/L (180 mg/dL) |
| Nach 2 Stunden | 8,5 mmol/L (153 mg/dL) |

Grenzwerte nach IADPSG-Konsensusempfehlung [9].

4. Leitlinien (DGGS) empfehlen allen Schwangeren einen oralen Glukosetoleranztest mit 75 g Glukosebelastung
5. Die Etablierung eines vollständigen Screenings ist anzustreben
6. Für die Diagnostik sind vorgeschaltete Suchverfahren entbehrlich und werden nicht empfohlen
7. Korrekte Durchführung und einheitliche Bewertung des oGTT mit 75 g Glukosebelastung sind unabdingbar

Zu weitergehenden Fragen, u.a. zur Therapie, geburtsmedizinischen Betreuung und Nachsorge im Zusammenhang mit Gestationsdiabetes wird auf das Dokument „Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGS)“ verwiesen (http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/-EbLL_GDM_ENDFASSUNG_2011_01_28_E1.pdf).

Literatur

1. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S105–11.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S62–9.
3. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2010;5(Suppl 2):S109–12.
4. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55:792–7.
5. Schäfer-Graf U. Bedeutung der HAPO-Ergebnisse für die zukünftige Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2009;49:254–8.
6. Paglia MJ, Coustan DR. Gestational diabetes: evolving diagnostic criteria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:72–5.
7. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
8. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2010;340:c1395.
9. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–82.
10. O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–85.
11. Carpenter M, Coustan D. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–73.