



Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Herausgeber DDG: M.Kellerer, S.Matthaei; Herausgeber DGGG: R.Kreienberg

Autoren: H.Kleinwechter¹, U.Schäfer-Graf², C.Bührer³, I.Hoesli⁴, F.Kainer⁵, A.Kautzky-Willer⁶,
B.Pawlowski⁷, K.Schunck⁸, T.Somville⁹, M.Sorger¹⁰

Institutsangaben

¹diabetologikum kiel, Diabetes-Schwerpunktpraxis und Schulungszentrum, Kiel

²Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St.Joseph Krankenhaus, Berlin

³Klinik für Neonatologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

⁴Frauenklinik, Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Universitätsspital Basel, Basel/CH

⁵Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Perinatalzentrum Klinikum Innenstadt LMU, München

⁶Medizinische Universitätsklinik Wien, Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie u. Stoffwechsel, Gender Medicine Unit, Wien/A

⁷Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Universitätsklinikum Düsseldorf und Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf

⁸Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin

⁹Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

¹⁰Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Erstveröffentlichung 07/2011

Geplante Überarbeitung 07/2016

Korrespondenzadressen für die Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Dr.med. Helmut Kleinwechter, Sprecher der Expertengruppe „Diabetes und Schwangerschaft“ der DDG
diabetologikum kiel, Diabetes-Schwerpunktpraxis und Schulungszentrum, Alter Markt 11 u. 14, 24103 Kiel
Tel.: 0431/95807, Fax: 0431/95805, E-mail: arzt@diabetologikum-kiel.de

Prof. Dr.med. Monika Kellerer, Leitlinienbeauftragte des Vorstands der DDG
Zentrum für Innere Medizin I, Marienhospital Stuttgart, Boheimstr.37, 70199 Stuttgart
Tel.: 0711/64892102, Fax: 0711/64892119, E-Mail: monikakellerer@vinzenz.de

Korrespondenzadresse für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie u. Geburtshilfe

PD Dr.med. Ute Schäfer-Graf, Sprecherin der Expertengruppe „Diabetes und Schwangerschaft“ der DGGG
Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St.Joseph Krankenhaus,
Wüsthoffstraße 15, 12101 Berlin
Tel.: 030/7882-4214/2236, Fax: 030/7882-2766, E-mail: ute.schaefer-graf@sjk.de

Seite	Inhaltsverzeichnis	
5		Vorbemerkung
5	1	Gesundheitsziele
6	2	Definition
6	2.1	Pathophysiologie
7	3	Epidemiologie
9	4	Folgen
9	4.1	Akute Folgen für die Mutter
10	4.2	Langzeitfolgen für die Mutter
10	4.2.1	Diabetesrisiko im späteren Leben
11	4.2.2	Wiederholungsrisiko für einen GDM
12	4.3	Akute Folgen für das Kind
12	4.4	Langzeitfolgen für das Kind
13	5	Screening und Diagnostik
13	5.1	Screening
13	5.1.1	Screening bei Vorliegen von Risikofaktoren
14	5.1.2	Generelles Screening vs. Screening bei Vorliegen von Risikofaktoren
16	5.1.3	Spezielle Screeningmethoden (Vorteste)
17	5.1.3.1	Nüchtern-Blutglukose
17	5.1.3.2	Gelegenheits-Blutglukose (Random Blood Glucose)
18	5.1.3.3	50-g Glukose-Screeningtest (Glucose Challenge Test, GCT)
19	5.1.3.4	Screening mit Uringlukose, HbA1c oder Fructosamin
19	5.1.4	Empfehlungen anderer deutschsprachiger Fachgesellschaften
20	5.1.5	IQWiG-Gutachten
20	5.2	Diagnostisches Vorgehen
20	5.2.1	Diagnostik des manifesten Diabetes bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft
22	5.2.2	Diagnostik des GDM mit 24-28 (24+0-27+6) SSW
24	5.3	Bewertung der Testergebnisse des 75-g oGTT
25	5.4	Blutproben und Anforderungen an die Messqualität
26	5.5	Blutglukosemessung: Fehler, Störfaktoren
28	5.6	Demaskierung eines monogenen Diabetes MODY 2 (Glukokinase[GCK]-Genmutation)
29	5.7	Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes mellitus in der Schwangerschaft
30	6	Therapie
30	6.1	Blutglukosekontrolle
30	6.1.1	Einstellungsziele
32	6.1.2	Blutglukose-Selbstkontrolle

Seite	Inhaltsverzeichnis
32	6.1.2.1 Blutglukose-Einzelmessungen
35	6.1.2.2 Mittlere Blutglukose
35	6.1.2.3 Continuous Glucose Monitoring Systems (GCMS)
36	6.1.3 HbA1c
36	6.1.4 Ketonkörper
38	6.1.4.1 Ketonkörper-Messmethoden
39	6.2 Diabetologische Betreuung
40	6.2.1 Ärztliches Erstgespräch nach GDM-Diagnose
40	6.2.2 Medizinische Ernährungstherapie
41	6.2.2.1 Nährstoffbedarf
42	6.2.2.2 Kalorienbedarf
42	6.2.2.3 Bereiche empfohlener Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
44	6.2.4 Schulung
44	6.3 Pharmakotherapie
44	6.3.1 Insulintherapie
46	6.3.1.1 Insulintherapie unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums im Ultraschall
50	6.3.1.2 Insulintherapie unter Berücksichtigung von Fruchtwasser-Insulinspiegeln
51	6.3.2 Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga
51	6.4 Körperliche Bewegung, Sport
54	7 Geburtsmedizinische Betreuung
54	7.1 Fetale Überwachung
54	7.1.1 Sonografie
55	7.1.2 Doppler-Sonografie
56	7.1.3 Kardiotokografie (CTG)
56	7.1.4 Antepartale Überwachung der Mutter
57	7.1.5 Frühgeburt
57	7.2 Geburtsplanung, Geburt
57	7.2.1 Wahl der Geburtsklinik
57	7.2.2 Geburtseinleitung/Priming (Anwendung von Prostaglandinen)
58	7.2.3 Sectio-Entbindung
59	7.3 Peripartale/postpartale Zeit
59	7.3.1 Blutglukose der Mutter unter der Geburt und im Wochenbett
60	7.3.2 Stillen
61	8 Nachsorge
61	8.1 Nachsorge der Mutter

Seite	Inhaltsverzeichnis	
61	8.1.1	Postpartaler 75-g oGTT
62	8.1.2	Weitere postpartale Kontrollen
62	8.1.3	Kardiovaskuläres Risikoprofil
63	8.1.4	Diabetes-Prävention
64	8.1.5	Peripartale Depression
65	8.2	Perinatale Betreuung und Nachsorge des Kindes
65	9	Qualitätssicherung
66	10	Glossar
69	11	Literatur
85	12	Flussdiagramm: Diagnostik der Hyperglykämie in der Schwangerschaft
86	13	Diabetes-Risikotabelle
86	14	Danksagung
86	15	Suchstrategie

Vorbemerkung

Diese interdisziplinäre, evidenzbasierte S3-Leitlinie (AWMF-Leitlinie 057/008) ist fachgesellschaftsübergreifend und bearbeitet nur den Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: O24.4G), aber nicht den präkonzeptionell bekannten Diabetes mellitus (Typ-1, Typ-2, spezifische Formen). Die Leitlinie ersetzt die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes aus dem Jahr 2001 (AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG 2001 EK IV). Diese Leitlinie wird durch eine Kurzfassung als Praxisleitlinie der DDG/DGGG und eine Laienversion für Schwangere und Interessierte ergänzt.

Für zusätzliche Informationen zum Thema „Diabetes und Schwangerschaft“ wird auf folgende Leitlinien und Empfehlungen hingewiesen:

- Evidenzbasierte Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft
AWMF-Leitlinie 057/023
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf
- Praxisleitlinie Diabetes und Schwangerschaft
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DDG2010_Schwangerschaft
- Patientinnenversion der Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PatL_Schwangerschaft_2008.pdf
- Empfehlungen zur Kontrazeption bei Frauen mit Diabetes und nach Gestationsdiabetes
AWMF-Leitlinie 015/037
- Versorgung der Neugeborenen diabetischer Mütter
AWMF-Leitlinie 024/006

1 Gesundheitsziele

Die International Diabetes Federation (IDF) und die WHO-Europa haben 1989 und 1999 Gesundheitsziele für Schwangerschaften bei Frauen mit Diabetes formuliert (WHO u. IDF Europe 1990 EK IV, WHO Europa 1999 EK IV). Danach sollen Verlauf und Ergebnisse von Schwangerschaften bei Frauen mit Diabetes von 1999 bis zum Jahr 2020 um ein Drittel verbessert werden. Die IDF legte 2009 erstmals eine um den Gestationsdiabetes erweiterte globale Leitlinie zu den Problemen von Diabetes und Schwangerschaft vor (IDF 2009 EK IV). Die IDF stellt fest, dass der GDM mit Komplikationen in der Schwangerschaft assoziiert ist, die durch rechtzeitige Diagnostik und intensive Behandlung abgemildert werden können. Dies bestätigt auch eine systematische Übersicht und Metaanalyse: Therapeutisch effektiv sind sowohl eine Blutglukose-senkende als auch eine spezialisierte geburtsmedizinische Betreuung (Horvath 2010 EK Ia).

EMPFEHLUNG:

(1) Die Vorgaben der Gesundheitsziele sollten anhand von Qualitätsindikatoren überprüft werden (siehe Seite 64-65, 9 Qualitätssicherung, Härtegrad B)

2 Definition

Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: O24.4G) 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. Die Diagnose ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich.

Die diagnostischen Grenzwerte beruhen auf internationaler Konsensbildung durch Experten (IADPSG Consensus Panel 2010 EK IV). Der Experten-Konsensbildung wurden die Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung mit mütterlichen und neonatalen, klinisch relevanten Endpunkten zugrunde gelegt (HAPO Cooperative Research Group 2008 EK Iib, 2009 EK Iib, 2010 Iib). Alle in der Leitlinie beschriebenen Blutglukosewerte beziehen sich auf Blutplasma.

Die Übergänge zwischen sog. normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft und Gestationsdiabetes sind fließend, ein Schwellenwert existiert nicht. Nach internationalem Konsens werden ein bisher unbekannter, manifester Diabetes und eine Hyperglykämie unterschieden, die unterhalb dieser Grenzen liegt und als Gestationsdiabetes, wie oben beschrieben, klassifiziert wird (IADPSG Consensus Panel 2010 EK IV, American Diabetes Association 2011 EK IV). Die Definition des manifesten Diabetes entspricht der außerhalb einer Schwangerschaft. Damit fallen ein manifester Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus oder spezifische Diabetesformen, die erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert werden, nicht mehr unter die Diagnoseklasse des Gestationsdiabetes.

EMPFEHLUNG:

(1) Das in dieser Leitlinie empfohlene Vorgehen nach IADPSG Consensus Panel soll einheitlich angewendet werden (Härtegrad A)

2.1 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 (Metzger 2007 EK IV). 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 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 (Kautzky 2004 EK III, Catalano 2008 EK III). Genomweite Assoziationsstudien weisen beim GDM auf die gleichen Kandidatgene 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 (Kim 2002 EK III, Kautzky 2005 EK IIb). GDM kann daher meistens als eine chronische Funktionsstörung beschrieben werden, gekennzeichnet durch eine Insulinresistenz mit abfallender β -Zell-Kompensation, die nur durch ein Glukosescreeing als Routine-Maßnahme in der Schwangerschaft entdeckt wird (Xiang 2010 EK IIa).

3 Epidemiologie

Die Häufigkeit des GDM ist von folgenden Einflussfaktoren abhängig:

- der epidemiologischen Untersuchung verschiedener Bevölkerungsgruppen (z.B. Kaukasierinnen, Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen [sog. Hispanierinnen], Pima-Indianerinnen),
- der Untersuchung von Volksgruppen unterschiedlicher genetischer Belastung mit Typ-2-Diabetes und damit unterschiedlichem Prä-Test-Risiko (z.B. Europäer vs. Inder),
- der Untersuchung nur von Risikogruppen (z.B. Adipöse, ältere Schwangere) oder allen Schwangeren einer Population,
- dem Zeitpunkt der Untersuchung (Frühschwangerschaft, 24-28 SSW, nach 32 SSW),
- der Untersuchung mittels vorgeschalteter Screeningverfahren (Uringlukose, Gelegenheitsglukose, Nüchternglukose, 50-g GCT mit unterschiedlichen Screening-Schwellen) oder ohne vorgeschaltetes Screening,

- dem diagnostischen Testverfahren (Menge der Glukose: 50 g [ehemalige DDR, Dänemark], 75 g [Europa], 100 g oGTT [Nordamerika]), der Anzahl der erhobenen Messwerte (1, 2, 3, 4 oder mehr), der Anzahl der erreichten oder überschrittenen Grenzwerte (1 oder 2), der Qualität der Glukosemessung (unzureichender vs. adäquater Laborstandard), der Verwendung des Blutmediums (venöses Plasma vs. kapilläres Vollblut), der präanalytischen Verarbeitung abgenommener Blutproben (Glykolyse unzentrifugierter venöser Vollblut-Blutproben) und der enzymatischen Methode der Blutglukosemessung,
- den von Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften durch Expertenmeinung festgelegten diagnostischen Grenzwerten.

Nach Literaturangaben der letzten 20 Jahre variierten die Prävalenzen des GDM zwischen 0,6% und 22 % (King 1998 EK IV, Murgia 2006 EK IV), vereinzelt noch niedriger oder auch höher. 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.

Im Jahr 2010 wurden in Deutschland rund 650.000 Neugeborene von der Perinatalstatistik beim Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) erfasst. Das AQUA-Institut hat die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) ab 1.1.2010 bei der Bundesauswertung „Geburtshilfe“ abgelöst. Die ausgewerteten Daten repräsentieren 99,2% der erwarteten Geburten aus 821 Kliniken. Bei den Müttern lag in 23.872 Fällen (3,7%) ein Gestationsdiabetes vor (AQUA 2011 IIb). Der seit 2002 dokumentierte, ständige Anstieg der Fälle von GDM (2007 bis 2008: +25%) setzt sich nach vorübergehender Stagnation 2009 aktuell fort (Abb.1+2).

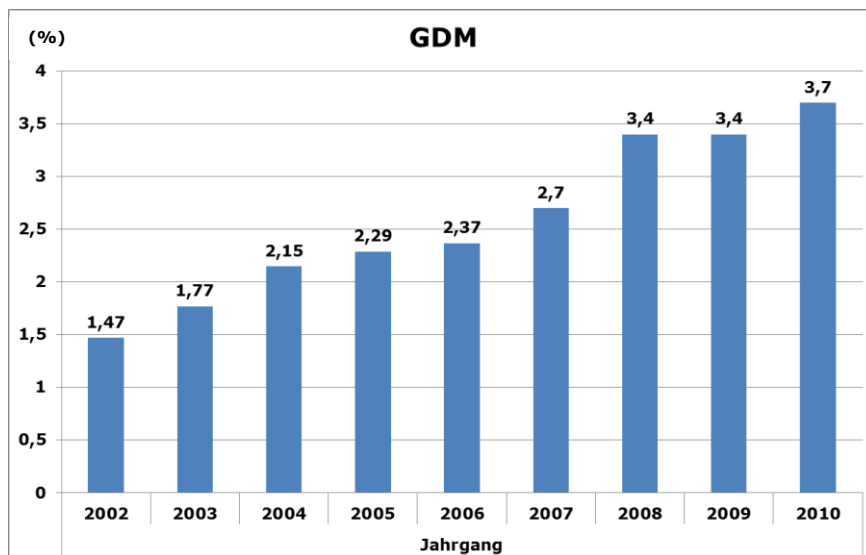


Abb.1

Relative Häufigkeiten des Gestationsdiabetes in Deutschland 2002-2010

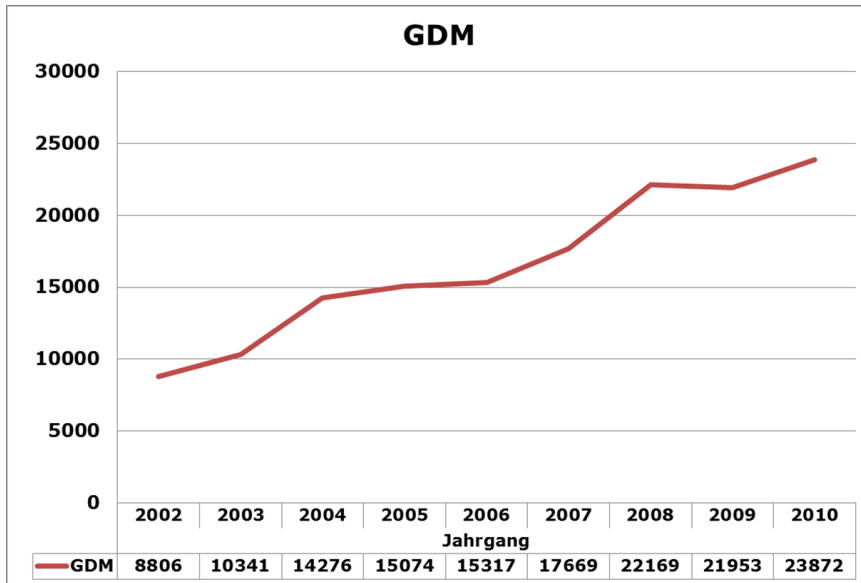


Abb.2

Absolute Häufigkeiten des Gestationsdiabetes in Deutschland 2002-2010

Zum Zeitpunkt der Geburt ist die GDM-Prävalenz in Deutschland von 2002 bis 2010 relativ um das 2,52-fache angestiegen. Nach den Festlegungen des IADPSG Consensus Panel beträgt die um manifeste Diabetesfälle bereinigte Netto-GDM-Prävalenz im HAPO-Studienkollektiv nach epidemiologischen Maßstäben und methodisch optimierter Blutglukosemessung 16,1% (IADPSG Consensus Panel 2010 EK IV, Nesbitt 2006 EK IIb, Bruns 2009 EK IV).

EMPFEHLUNG:

(1) Bei der regionalen Versorgung sollte die erhobene GDM-Prävalenz beachtet und der Versorgungsgrad angepasst werden (Härtegrad B).

4 Folgen

4.1 Akute Folgen für die Mutter

Eine prospektive Untersuchung an 447 Schwangeren (149 mit GDM, 298 ohne GDM) zeigte keine erhöhte Prävalenz für Harnwegsinfektionen ($\geq 10^5$ Keime/ml) oder infektionsbedingte maternale oder perinatale Komplikationen (Rizk 2001 EK IIa). Eine neuere kontrollierte Studie bei 300 Schwangeren mit GDM (Bhat 2010 EK IIa) ergab eine 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 (Hong 2008 EK IIa) als auch eine aktuelle kontrollierte Studie aus Schweden (Fadl 2010 EK IIa) weisen auf ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt < 37 SSW hin (RR 1,68; 95 %-KI: 1,00-2,80 $p = 0,05$ resp. OR 1,71 95%-KI: 1,58-1,86, $p < 0,001$): Frühgeburten sind häufig Folge mütterlicher Infektionen. Es besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (Fadl 2010 EK IIa: OR 1,69; 95%-KI: 1,43-2,00, $p < 0,001$) und Präeklampsie: OR 1,81; 95%-KI: 1,64-2,00, $p < 0,001$. Die Geburt von Schwangeren mit GDM

wird mit höherer Wahrscheinlichkeit eingeleitet (Crowther 2004 EK Ia). Das Risiko für Makrosomien und Sectiones ist ebenfalls erhöht (HAPO Cooperative Research Group 2008 I Ib). Eine Studie aus New South Wales, Australia (Shand 2007 EK III; GDM n=16.727 vs. Nicht-GDM n=349.933) zeigte ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (OR 1,74; 95%-KI: 1,64-1,85), eine Frühgeburt <37 SSW (OR 1,47; 95%-KI: 1,38-1,57), eine Schulterdystokie (OR 1,56 95%-KI: 1,36-1,78), einen Dammriss Grad 3 und 4 (OR 1,43; 95%-KI: 1,24-1,65) und eine schwere (transfusionspflichtige) postpartale Blutung (OR 1,19; 95%-KI: 1,00-1,42).

4.2 Langzeitfolgen für die Mutter

4.2.1 Diabetesrisiko im späteren Leben

Nach der derzeitigen Studienlage entwickeln 35-60 % der Frauen nach GDM innerhalb von 10 Jahren eine Glukosetoleranzstörung. Im Mittel 13 Wochen nach der Schwangerschaft wiesen bereits 16 % der Frauen Glukosetoleranzstörungen (IFG 2,8%/IGT 13,6%) und 5,5% einen manifesten Diabetes mellitus auf (Schäfer-Graf 2009 EK III). Eine prospektive Kohortenstudie in Spanien (Albareda 2003 EK I Ib) ergab bei Frauen mit GDM nach 11 Jahren ein kumulatives Risiko für Diabetes von 13,8% und für IFG/IGT von 42,4% vs. 0% und 2,8% in der Kontrollgruppe. Eine große Kohortenstudie in Kanada fand bei Frauen mit GDM 9 Monate nach der Schwangerschaft bei 3,7% einen Diabetes; nach 9 Jahren betrug die Diabetes-Rate 18,9 % vs. 2% bei Frauen ohne GDM während der Schwangerschaft und war somit um das 10-fache höher (Feig 2008 EK I Ib).

In einer prospektiven deutschen GDM-Studie betrug das kumulative Diabetes Risiko nach 8 Jahren 52,7 % (Löbner 2006 EK I Ib). Eine weitere deutsche Untersuchung fand 6 Jahre nach GDM bei 9,2% der Frauen einen Typ 2-Diabetes und bei 19,1% eine gestörte Glukosetoleranz (IGT/IFG) (Hunger-Dathe 2006 EK III). In einer dänischen Nacherhebung wurden 10 Jahre nach GDM bei 40 % der Frauen ein manifester Diabetes und bei 27 % eine IGT/IFG nachgewiesen (Lauenborg 2004 EK III). Ähnliche Zahlen zeigten Nachuntersuchungen von Ryan (2001 EK III) mit einer 10 Jahres-Diabeteshäufigkeit von 38 % und einer Häufigkeit nach 15 Jahren von 50 %. Eine Langzeit-Untersuchung über 25 Jahre (O'Sullivan 1989 EK I Ib) ergab einen Anstieg auf 73 % vs. 11% in der Kontrollgruppe der Frauen ohne GDM. In Abhängigkeit vom Körpergewicht hatten in dieser Studie nach 15 Jahren 40% der Frauen mit Normalgewicht und 60% mit Übergewicht/Adipositas einen Diabetes. In einer Metaanalyse von 20 Kohortenstudien zwischen 1960 und 2009 (Bellamy 2009 EK I Ib) fand sich bei Frauen mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft ein mindestens 7-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (RR 7,43; 95 %-KI: 4,79-11,51).

Die Studienlage bezüglich der Risikofaktoren ist uneinheitlich, zum Teil dadurch bedingt, dass die Studienansätze stark variieren in Bezug auf ethnische Gruppen, Dauer und Häufigkeit der Nachbeobachtung und Faktoren der Multivariationsanalysen. Die höchste Evidenz fand sich für Adipositas der Mutter mit einem BMI >30 kg/m², Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose <24 SSW, Insulintherapie während der Schwangerschaft, erhöhte Nüchternblutglukose im oGTT und Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen (Albareda 2003 EK I Ib, Kim 2002 EK IV, Hunger-Dathe 2006 EK III). In einer australischen, retrospektiven Kohorten-Studie hatten Frauen mit Insulintherapie in der Schwangerschaft ein 3,5-fach höheres Diabetes-Risiko, asiatische Frauen hatten ein 2,1-fach höheres Risiko als Kaukasierinnen; außerdem erhöhte sich ab einem 1-

Stunden-Blutglukosewert >182 mg/dl (10,1 mmol/l) im Schwangerschafts-oGTT das Diabetes-Risiko um das 1,3-fache je 18 mg/dl (1 mmol/l) Blutglukose-Anstieg (Lee 2007 EK Iib). In einer Untersuchung von Schäfer-Graf (2009 EK III) wurden ein 1-Stunden-Blutglukosewert >200 mg/dl (11,1 mmol/l) im Schwangerschafts-oGTT, ein BMI ≥ 30 kg/m², eine GDM-Diagnose <24 SSW und eine Insulintherapie als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Eine Nachbeobachtung von 174 schwedischen Frauen bis 5 Jahre nach einem GDM (Ekelund 2010 EK III) konnte neben einer erhöhten Nüchternglukose von ≥ 94 mg/dl (5,2 mmol/l) im 75-g oGTT (OR 2,1; $p=0,038$) erstmalig einen in der Schwangerschaft nach NGSP-Standard gemessenen HbA1c $\geq 5,7\%$ als unabhängigen Prädiktor für einen manifesten Diabetes identifizieren (OR 2,6; $p=0,012$) – 30% der Frauen entwickelten in diesem Zeitraum einen manifesten Diabetes.

Die Inzidenz eines **Typ-1-Diabetes** nach einem GDM liegt in überwiegend europäischen Studien nach 5-10 Jahren bei 2,3-10 % (2,6% Albareda 2003 EK Iib, 3,9% Lauenborg 2004 EK III, 2,3% Hunger-Dathe 2006 EK III, 10% Löbner 2006 EK Iib). Den höchsten Vorhersagewert bezüglich des Typ-1-Diabetes hat der Nachweis von inselzell-spezifischen Autoantikörpern (ICA, GAD und/oder IA₂) während oder nach der Schwangerschaft (Füchtenbusch 1997 EK Iib, Löbner 2006 EK Iib, DeLeiva 2007 EK IIa). Die höchste Sensitivität findet sich für Anti-GAD (63%) im Vergleich zu ICA (48%) und IA_{2A} (34%). Ein kombiniertes Screening mit zwei Antikörpern erhöht die Sensitivität auf 74% (GADA+ICA) bzw. auf 75% (GADA+IA_{2A}), ein Screening mit allen drei Antikörpern steigert die Sensitivität auf 82% (Füchtenbusch 1997 EK Iib).

4.2.2 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 (BMI >30 kg/m²), Anzahl der Schwangerschaften, GDM-Diagnose vor 24 SSW in früheren Schwangerschaften, Insulintherapie, ein Abstand von <24 Monate zwischen den Schwangerschaften, eine Gewichtszunahme von mehr als 3 kg zwischen den Schwangerschaften (Moses 1996 EK III, Major 1998 EK Iib, McNeill 2001 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 ca. 20% bei GDM in der ersten, aber nicht in der zweiten Schwangerschaft. Das GDM-Risiko beträgt 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% (Kim 2007 EK IV, Kwak 2008 EK III, Getahun 2010 EK III).

4.3 Akute Folgen für das Kind

Infolge der Hyperglykämie kommt es zu einer erhöhten fetalen Insulinsekretion, Einlagerung von Glykogen (zeigt sich im Herzmuskel in einer septal betonten asymmetrischen Myokardhypertrophie, Oberhoffer 1997 EK I Ib; Kozák-Bárány 2004 EK I Ib) und vermehrter Adipogenese (Makrosomie mit Vergrößerung des Bauchumfangs). Erhöhte Blutglukosewerte in der Schwangerschaft wirken sich darüber hinaus negativ auf die fetale Surfactantbildung aus (Sugahara 1994 I Ib; Gewolb 1996 EK I Ib). Es kommt wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfes (Makrosomie, gesteigerter Stoffwechsel) zu einer gesteigerten Bildung von Erythropoietin (Salvesen 1993 EK I Ib, Teramo 2004 EK I Ib, Madazli 2008, EK I Ib), im Blutbild erscheinen vermehrt Erythroblasten, der Hämatokrit ist erhöht (Daskalakis 2008 EK I Ib). Die Ursache der postnatal vermehrt auftretenden transitorischen Hypocalcämien und Hypomagnesiämien (Banerjee 2003 EK IV) ist ungeklärt.

Bei mütterlichem Diabetes ist in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung sowohl die Frühgeburtlichkeitsrate (Cordero 1998 EK I Ib, Lepercq 2004 I Ib, Ekbohm 2008, EK I Ib) als auch die Gefahr eines späten intrauterinen Fruchttods deutlich erhöht (Yang 2006 I Ib, Rackham 2009 EK I Ib)

Die postnatalen Probleme bei einer diabetischen Fetopathie umfassen Hypoglykämie, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypocalcämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie (Cordero 1998 EK I Ib). Eine sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation stellt die Nierenvenenthrombose dar (Kuhle 2004 EK I Ib).

Postnatale Hypoglykämien sind die quantitativ bedeutsamste Komplikation nach einer diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft, in der Häufigkeit gefolgt von Atemstörungen, Polyglobulie, Hypocalcämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie. Bei entsprechender Überwachung sind diese Störungen einfach zu diagnostizieren und einer medizinischen Behandlung zugänglich.

4.4 Langzeitfolgen für das Kind

Nach intrauteriner Exposition gegenüber chronisch erhöhten Glukosewerten steigt das Risiko, später im Laufe der ersten oder zweiten Lebensdekade übergewichtig oder adipös zu werden, eine gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes, ein metabolisches Syndrom und einen erhöhten Blutdruck zu entwickeln (Silverman 1991 EK I Ib, Silverman 1995 EK I Ib, Silverman 1998 EK I Ib, Cho 2000 EK I Ib, Gillman 2003 EK I Ib, Boney 2005 EK I Ib, Schaefer-Graf 2005 EK I Ib, Vohr 2008 EK I Ib, Clausen 2008 EK I Ib, Tam 2008 EK I Ib, Clausen 2009 EK I Ib, Väärasmäki 2009 EK I Ib, Wright 2009, EK I Ib). Übergewicht des Kindes bei der Geburt und Übergewicht von Mutter und Vater sind mit späterem kindlichen Übergewicht assoziiert (Schaefer-Graf 2005 EK I Ib), wohingegen einzelne oGTT-Messwerte während der Schwangerschaft nur eine untergeordnete Bedeutung haben (Pettitt 2010 EK IIa). Eine intensivierete Behandlung von Frauen mit Gestationsdiabetes vermag zwar die kindliche Makrosomierate bei Geburt zu verringern, hat aber wenig Einfluss auf den BMI im Alter von 5 Jahren (Gillman 2010 EK I b). Interventionen während der Schwangerschaft zur Verringerung chronisch erhöhter intrauteriner Glukosewerte müssen demnach von postnatalen Maßnahmen im Sinne einer Lebensstiländerung (Stillen, Art der

Säuglings- und Kleinkindnahrung, Bewegungs-Frühförderung) gefolgt werden, um langfristig der Entwicklung einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter vorzubeugen.

Langzeitstudien belegen einen komplexen Zusammenhang zwischen mütterlichem Übergewicht, Gestationsdiabetes, Übergewicht des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt und im weiteren Verlauf des Lebens, Entwicklung eines metabolischen Syndroms und väterlichem Übergewicht. Dabei spielen offensichtlich genetische Faktoren ebenso eine Rolle wie familiäre Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten. Eine in Bezug auf das kindliche Geburtsgewicht erfolgreiche Behandlung einer werdenden Mutter mit Gestationsdiabetes ist nicht alleine für die Langzeitprognose des Kindes verantwortlich.

5 Screening und Diagnostik

5.1 Screening

Es gibt zwei unterschiedliche Strategien für die Indikationsstellung zur Diabetesdiagnostik in der Schwangerschaft. Bei einem Vorgehen nach Risiken wird der oGTT oder eine andere Messung der Blutglukose nur Schwangeren mit Risikofaktoren empfohlen, wohingegen bei einem generellen Screening allen Schwangeren eine entsprechende Diagnostik angeraten wird. Manche Leitlinien empfehlen ein generelles Screening, das jedoch je nach Vorliegen von Risikofaktoren zeitlich und vom Aufwand her modifiziert ist.

5.1.1 Screening bei Vorliegen von Risikofaktoren

Bei den unten aufgeführten Parametern wurden erhöhte Risiken für einen GDM beschrieben:

A) Anamnestisch-internistische Risikofaktoren:

1. Diabetes bei Familienangehörigen 1. Grades: Trifft auf 6-12% der Schwangeren mit GDM zu.
2. Übergewicht : $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, entsprechend der Definition für Adipositas. In manchen Leitlinien wird bereits ein $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (=Übergewicht) oder sogar generell ein $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ als Risikofaktor definiert.
3. Erkrankungen, die mit Insulinresistenz einhergehen können: z.B. Polyzystisches Ovarsyndrom.
4. Medikamenteneinnahme mit negativem Einfluss auf den Glukosestoffwechsel: z.B. β -Blocker, Glukokortikoide, einige Antidepressiva.
5. Nachgewiesene passagere Glukoseintoleranz in der Anamnese.
6. Zugehörigkeit zu ethnischer Gruppe mit Disposition zum Diabetes: Frauen aus dem Mittleren Osten , Süd-und Ostasien (Indien, Pakistan, Bangladesh), Afrika, Mittelamerika.
7. Erhöhtes Alter: Es gibt keine zuverlässigen Daten, wo die Altersgrenze für ein erhöhtes Diabetesrisiko liegt. Die Angaben schwanken von >25 Jahren bis >35 Jahren.

B) Anamnestisch-geburtshilfliche Risikofaktoren:

1. Frühere Schwangerschaft mit GDM: Wiederholungsrisiko etwa 30-70%.

2. Habituelle Abortneigung (≥ 3 Aborte): Von Schwangerschaften mit präkonzeptionellem Diabetes ist bekannt, dass eine Hyperglykämie bei Konzeption mit einem erhöhten Abortrisiko einhergeht (Rosenn 1994 EL IIB).
3. Frühere Geburt eines makrosomen Kindes mit Geburtsgewicht ≥ 4500 g, frühere Geburt eines Kindes mit schwerwiegenden Fehlbildungen: Von Schwangerschaften mit präkonzeptionellem Diabetes ist bekannt, dass Hyperglykämie bei der Konzeption mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergeht. (Kitzmilller 1991 EK IIB).

C) Aktuell während der Schwangerschaft auftretende Risikofaktoren:

1. Glukosurie: Die Nierenschwelle für Glukose ist in der Schwangerschaft herabgesenkt, daher kann auch bei normaler Glukosetoleranz eine Glukosurie bei bis zu 40% der Schwangeren auftreten. Andererseits findet sich nur bei $<10\%$ der Schwangeren mit GDM eine Glukosurie.
2. Übermäßige Gewichtszunahme entsprechend den Empfehlungen des IOM (IOM 2009 EK IV).
3. Polyhydramnion.
4. Fetale Makrosomie: Hier ist zu bedenken, dass ca. 80% der makrosomen Neugeborenen von Müttern mit normaler Glukosetoleranz geboren werden. Daher ist insbesondere auf ein übermäßiges Wachstum des Abdomens zu achten, was für ein diabetestypisches Wachstumsmuster spricht.

5.1.2 Generelles Screening vs. Screening bei Vorliegen von Risikofaktoren

Bei einem generellen Screening besteht die Gefahr, Schwangere mit einem geringen Risiko unnötig zu belasten. Bei einem selektiven Vorgehen besteht das Risiko, dass Schwangere mit GDM nicht diagnostiziert und damit nicht therapiert werden. Ein HTA-Bericht aus dem Jahr 2002 (Scott 2001 EL IV) ergab, dass die Diagnostik eines GDM ausschließlich bei Vorliegen von Risikofaktoren nur eine Sensitivität von 50-69% und eine Spezifität von 58-68% aufweist. Es gibt keine Studien auf hohem Evidenzniveau, d.h. randomisiert prospektive Studien, die den Nutzen oder Schaden dieser beiden Vorgehensweisen bezogen auf patientenrelevante, diabetesassoziierte Ergebnisparameter untersucht haben. Die meisten Daten stammen aus Beobachtungsstudien, in denen vornehmlich die Rate an unentdecktem GDM bei Risiko-orientiertem Vorgehen als Studienendpunkt deklariert wurde. In der Mehrheit der Studien wurde ein 50-g Suchtest als Screeningmethode benutzt (Kap. 5.1.3).

1. Studien, die Ergebnisparameter berücksichtigt haben

In einer Studie aus den USA (Diedrich 1987 EK IIa) mit jeweils 1000 Schwangeren pro Gruppe, wurden die Probanden per Terminvergabe unterschiedlichen Ärzten zugeteilt, die jeweils eine Teststrategie durchführten: 45,3% der Frauen hatten mehr als einen Risikofaktor. Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass sich die perinatalen Ergebnisse, definiert als perinatale Mortalität, Makrosomie, 5-Minuten APGAR <7 und Fehlbildungen nicht unterscheiden. Die Zuteilung erfolgte jedoch nicht verdeckt und es fehlen Informationen, ob die Endpunkterhebung verblindet war. Es fehlen Ergebnisdaten der Gruppe, die aufgrund des risikobasierten Vorgehens nicht getestet wurden und damit theoretisch Schwangere enthält, bei denen ein GDM nicht erkannt wurde.

Eine Studie aus Irland schloss 3.700 Schwangeren ein (Griffin 2000 EK IIa). Diese Arbeit wird von den Autoren als RCT bezeichnet, die Zuteilung erfolgte jedoch ebenfalls über die Auswahl eines freien Arztes bei der Terminvergabe, somit nicht verdeckt. Es fehlen Informationen, ob die Endpunkterhebung verblindet war; 13% der Frauen hatten mehr als einen Risikofaktor. Dieser Gruppe wurde im Gegensatz zu den Frauen in der Screening Gruppe (24-28 SSW) erst mit 32 SSW ein oGTT angeboten. Als einziger Ergebnisparameter wird von einer signifikant höheren Präeklampsierate in der GDM-Gruppe nach Risikofaktor-gestützten Diagnostik berichtet, was durch den Risikofaktor Adipositas bedingt sein könnte. Die GDM-Rate war in der Gruppe mit generellem Screening signifikant höher als in der mit risiko-basierten Diagnostik (2,7 vs. 1,45 %).

2. Studien, die Risikofaktoren untersucht haben

Die Nurses Health Study (Solomon 1997 EL IIa), in der 15.000 Schwangere auf GDM (50-g GCT) getestet wurden, ergab folgende Risikofaktoren und damit verbundene Prävalenz- und Risikosteigerung für GDM:

- Erhöhtes Alter:
4,6% bei <30 Jahre vs. 6,5% bei >35 Jahren; OR 1,04 für jedes Jahr >25 Jahre
- Gewichtszunahme :
OR 1,37 bei 5-9,9 kg zwischen 18 Lebensjahren und Eintritt der Schwangerschaft und OR 3,56 bei ≥ 20 kg
- Erhöhter BMI:
3,6% bei einem BMI <22 kg/m² vs. 8,6% bei einem BMI >25 kg/m²
- Diabetes in der Familie:
4,5% bei negativer vs: 8,8% bei positiver Familienanamnese
- Nicht-kaukasischer Abstammung: afro-amerikanisch, asiatisch, hispanisch
- Rauchen: OR 1,43.

Diese selektiven Screeningkriterien würden nur 20% Frauen in Australien und 10% in USA ausschließen (ADA 2004 EK IV).

Eine schwedische prospektive Studie (Ostlund 2003 EK IIb) ergab folgende Risikofaktoren:

Vorangegangener GDM	OR	23,6 (95%-KI: 11,6-48,0)
Geburt eines Makrosomen Kindes	OR	5,95 (95%-KI: 2,68-11,7)
Familiäre Diabetesbelastung	OR	2,74 (95%-KI: 1,47-5,11)
Nicht-Nordische Herkunft	OR	2,19 (95%-KI: 1,18-4,08)
Körpergewicht >90 kg	OR	3,33 (95%-KI: 1,56-7,13)
BMI ≥ 30 kg/m ²	OR	2,65 (95%-KI: 1,36-5,14)
Alter ≥ 25 Jahre	OR	3,37 (95%-KI: 1,45-7,85)

Eine kanadische Studie zeigte, dass bei einem risikoadaptierten Screening in 53% der Fälle der GDM nicht diagnostiziert wurde. (Sermer 1995 EK I Ib).

In einer weiteren Studie, die ein Alter >35 Jahren als Risikofaktor berücksichtigte, wurden 22% der Fälle nicht diagnostiziert (Tallarigo 1986 EK I Ib). Ein klinisches Scoring auf der Basis von Alter, BMI und ethnischer Abstammung, das von der Gruppe um Sermer entwickelt und validiert wurde, ergab, dass der Ausschluss einer Niedrig-Risiko-Gruppe 35% der kanadischen Frauen ein GDM Screening (50-g GCT) ersparen würde. Bei gleichzeitigem Absenken des Grenzwertes des 50-g GCT auf 135 mg/dl (7,5 mmol/l) würden 83% der GDM Fälle entdeckt (Naylor 1997 EK I Ib). Bei dieser Screeningstrategie wurden bei schlanken Frauen mehr Fälle nicht diagnostiziert (Naylor 1997 EK I Ib). Schlanke Frauen haben jedoch laut einer Untersuchung aus Australien eine ähnliche Rate an Insulintherapie, Kaiserschnitt und LGA- bzw. SGA-Neugeborene (Moses 1998 EK III). Ein Ausschluss schlanker Frauen hätte in dieser Studie zu 10% übersehenen Fällen geführt, und das, obwohl 80% der Schwangeren getestet wurden: 39% aller Frauen mit GDM hatten keine Risikofaktoren, die GDM Prävalenz betrug 4,8% bei Frauen ohne Risikofaktoren. Ähnliche Komplikationsraten bei Schwangeren mit vs. ohne Risikofaktoren wurden in den USA bestätigt (Weeks 1994 EK III).

In der Praxis ist eine vollständige Erhebung der Risikofaktoren nicht gewährleistet – dies zeigte eine Umfrage in Neuseeland unter „gut ausgebildeten“ Hebammen, die ein risikoadaptiertes Screening auf GDM durchführten, aber in 25% „Alter“ als Risikofaktor nicht nannten (Simmons 2009 EK III).

EMPFEHLUNG:

(1) Eine Blutglukose-Diagnostik des GDM, beschränkt auf Schwangere mit Risikofaktoren, wird nicht empfohlen - hierdurch würden bis zu 40 % der Fälle nicht diagnostiziert (Härtegrad A).

5.1.3. Spezielle Screeningmethoden (Vorteste)

Der 75-g oGTT ist der „Goldstandard“ für die Diagnose des Gestationsdiabetes. Da der oGTT jedoch durch eine Reihe von Anwendern bzw. Gremien für die Praxis als zu aufwendig betrachtet wird, sind verschiedene andere Screeningmethoden entwickelt und untersucht worden. Bei diesem Vorgehen wird nur bei pathologischem Ausfall des Screening-Tests ein diagnostischer oGTT durchgeführt.

Eine solche Vortest-Methode sollte einfach, zuverlässig, wenig belastend und kostengünstig sein. Die Heterogenität in der Anwendung der verschiedenen Screeningmethoden wird durch eine Befragung von geburtshilfliche Abteilungen in England im Jahr 1999 belegt. In 43% der Fälle wurde der Gelegenheits-Blutglukose-Test, in 11 % der 50-g-GCT eingesetzt (Mires 1999 EK III). Eine Befragung unter allen Mitglieder der „Association of British Clinical Diabetologists“ ergab, dass in 40% die Bestimmung der Uringlukose, in 28% die Gelegenheits-Blutglukose und in 6% die Nüchtern-Blutglukose als Screeningmethode eingesetzt wurde, bei 11 % erfolgte ein oGTT bei Risikofaktoren (Hanna 2008 EK III).

5.1.3.1 Nüchtern-Blutglukose

Die Nüchtern-Blutglukose-Bestimmung als Screeningtest ist im Vergleich zu den Glukosebelastungstests leicht durchführbar, wird von den Schwangeren gut toleriert, ist kostengünstig und besser reproduzierbar als die Messung postprandialer Werte. In einer verblindeten Kohortenstudie mit 4.274 Schwangeren zeigte sich mit 26-28 SSW ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Nüchtern-Glukosewerten >81 mg/dl ($>4,5$ mmol/l) und dem Risiko einer fetalen Makrosomie (Sermer 1995 EK IIb). Perucchini (1999 EK IIb) erzielte in einer Kohortenstudie zwischen 24-28 SSW mit 520 Schwangeren bei einem Schwellenwert der Nüchternglukose von 86 mg/dl (4,8 mmol/l) eine 22% bessere Sensitivität (81% vs. 59%) als mit dem 50-g GCT (Schwellenwert 140 mg/dl/7,8 mmol/l) bei einer 15% tieferen Spezifität (76% versus 91%).

Mehrere Kohortenstudien bei Schwangeren unterschiedlicher Ethnizität und Prävalenz des GDM zeigten bei Grenzwerten von 74-94 mg/dl (4,1-5,2 mmol/l) eine Sensitivität von 80-85% und eine Spezifität von 32-76%, abhängig von den diagnostischen Kriterien für einen GDM. Die Anzahl aufwendiger Belastungstests kann zwar bei einer initialen Nüchtern-Blutglukose von 85 mg/dl (4,7 mmol/l) um 50% reduziert werden, die Anzahl falsch positiver Tests liegt aber bei 44,5%. (Agarwal 2007 EK IV, Agarwal 2006 EK IIb).

EMPFEHLUNG:

(1) Die Messung der Nüchtern-Glukose ist wegen der uneinheitlichen Grenzwerte („Cut-Off“) und der damit verbundenen unterschiedlich geringen Spezifität als genereller Screeningtest für GDM nicht geeignet (Härtegrad A).

5.1.3.2 Gelegenheits-Blutglukose (Random Blood Glucose)

Eine prospektive Studie aus Kuwait (Nasrat 1988 EK II) zeigte bei einer Gelegenheits-Blutglukose (random plasma glucose) von 126 mg/dl (7,0 mmol/l) bei einer vorangehenden Mahlzeit <2 h bzw. einem Wert von 115 mg/dl (6,4 mmol/l) bei einer Mahlzeit >2 h eine Sensitivität von 16% bei einer Spezifität von 96%. Der PPV lag bei 47% für die Diagnose eines Gestationsdiabetes.

Nielsen (1988 EK II) fand bei einem Gelegenheitswert von ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l) eine Sensitivität von 17% und eine Spezifität von 99%. McElduff (1994 EK II) berichtet bei einem Gelegenheitswert von 110 mg/dl (6,1 mmol/l) über eine Sensitivität von 46% mit einem PPV von 12%.

Eine prospektive schwedische Studie (Ostlund 2004 EK II) konnte in einer Gruppe von 3.616 Schwangeren bei einem Gelegenheitswert von ≥ 144 mg/dl ($\geq 8,0$ mmol/l) eine Sensitivität von 47,5% und eine Spezifität von 97% für die Diagnose eines Gestationsdiabetes nachweisen.

Eine systematische Übersicht von 6 Studien mit 3.537 Frauen konnte wegen der Heterogenität der Studiendesigns keine summarischen Testkennwerte für die Gelegenheitsglukose errechnen. Es zeigte sich bei einer Sensitivität von 100% eine Spezifität von 40%, bei einer Sensitivität von 60%

eine Spezifität von 80%. Lag die Spezifität bei 100% so fiel die Sensitivität auf 20-30% (van Leeuwen 2010 EK III).

EMPFEHLUNG:

(1) Die Bestimmung einer Gelegenheits-Blutglukose sollte wegen der niedrigen Sensitivität nicht als Screeningmethode für einen GDM verwendet werden (Härtegrad B).

5.1.3.3 50-g-Glukose-Screeningtest (Glucose Challenge Test, GCT)

Der GCT wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme und der Tageszeit mit dem Trinken von 50 g wasserfreier Glukose in 200 ml Wasser durchgeführt. Die Messung der Blutglukose erfolgt aus venösem Plasma. Ein Blutglukosewert von ≥ 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 oGTT. Ein positiver Screeningtest ist in bis zu 30% zu erwarten (Griffin 2000 EK IIb). Die Sensitivität beträgt 79% und die Spezifität 87% bei einem Grenzwert von 140 mg/dl (7,8mmol/l). Hinzu kommt ein Verlust positiv gescreener Schwangerer durch Nichterscheinen zum diagnostischen Test (Bühling 1994 IIb).

In einem HTA-Bericht des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008 EK IV) finden sich folgende Angaben zur Testvalidität (k.A. = keine Angabe):

Autor, Jahr, Evidenzklasse	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
O ´ Sullivan 1973 EK III	78,9%	87,2%	13,8%	99,4%
Cetin 1997 EK IIa	59%	92%	32%	k.A.
Perucchini 1999 EK IIa	59%	91%	k.A.	k.A.
Seshiah 2004 EK IIa	79,8%	42,7%	24,5%	90,1%

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. (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 (1994 EK IIb) und Cetin (1997 EK IIb) bestätigen diese Schlussfolgerung.

Die Sensitivität/Spezifität und Falsch-Positivrate (FPR) ist ebenfalls abhängig von Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme. Bei <1 Stunde liegt die Sensitivität für den Grenzwert 140 mg/dl (7,8 mmol/l) bei 65,8%, bei 135 mg/dl (7,5 mmol/l) bei 82,3%, die Spezifität bei 84,4 bzw. 75,0 % und die FPR bei 14,5 bzw. 23.3% während bei >3 Stunden Abstand die Sensitivität 77,8 bzw. 87,0%, die Spezifität 74,7 bzw. 76,4% und die PPV 23,6 bzw. 26,6% betragen (Sermer 1998 EK IIb).

Kirkpatrick (1988 EK I Ib) berichtet über eine signifikante Abhängigkeit der Werte von dem Tageszeitpunkt der Durchführung mit einem höheren Ergebnis nach 11 Uhr vormittags (N=1.511, 106 mg/dl/5,9 mmol/l vs. 99 mg/dl/5,5mmol/l, $p < 0,0001$).

Sacks et al. (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.“

Die Hauptkritik am GCT, wie auch an anderen Blutglukose-Screeningmethoden, ist die fehlende Validierung an perinatalen Endpunkten; die Validierung erfolgte bisher an den Ergebnissen des oGTT. In der HAPO-Studie wurde kein Screening, also auch kein GCT vorgeschaltet. Beide randomisierte Studien zur Frage eines Therapienutzens beim GDM verwendeten jedoch den 50-g GCT als Vortest (ACHOIS: 140 mg/dl/7,8 mmol/l; Mild-GDM: 135 mg/dl/7,5 mmol/l). Er kann daher als Screening-Test bei einem zweizeitigen Vorgehen akzeptiert werden.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Von allen GDM-Screeningverfahren (Vortests) weist der GCT mit Blutglukosemessung aus venösem Plasma das günstigste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität auf und ist im Rahmen eines zweistufigen Vorgehens akzeptabel (Härtegrad A).

(2) Bei einem Grenzwert im venösen Plasma von 135 mg/dl (7,5 mmol/l) werden weniger Fälle von GDM übersehen, da die Sensitivität höher ist. Es muss jedoch bei mehr Frauen ein oGTT als diagnostischer Bestätigungstest durchgeführt werden (Doppeltestung) (Härtegrad B).

(3) Problematisch ist die je nach Risikoprofil der Bevölkerung (Adipositas, familiäres/ethnisches Diabetesrisiko) hohe Rate an positiven Tests mit anschließendem diagnostischem oGTT (Doppeltestung). Deshalb ist ein Vortest bei Frauen mit hohem Diabetesrisiko und damit erhöhter Prä-Testwahrscheinlichkeit ineffizient (Härtegrad A).

5.1.3.4 Screening mit Uringlukose, HbA1c oder Fructosamin

Der Test auf Glukosurie ist ungeeignet als Screeningmethode. Watson et al. (1990 EK IIa) fanden bei 73 % der Frauen mit GDM keine Glukosurie. Der Test hatte eine Sensitivität von 27 %, eine Spezifität von 84 % und einen PPV von 7%. Gribble et al (1995 EK IIa) fanden eine noch niedrigere Sensitivität von 7%, bei einer Spezifität von 98% und einem PPV von 13%.

Die Bestimmung des HbA1c (Cefalu 1990 EK IIa; Agarwal 2005 EK IIa) und Fructosamin (Nasrat 1991 EK IIa, Huter 1992 EK IIa; Bor 1999 EK IIa; Mula-Abed 2003 EK IIa) zeigen ebenfalls eine geringe Sensitivität (0 bis 50%) und sind somit ebenfalls ungeeignet als Screeningmethode für die Diagnose eines Gestationsdiabetes.

EMPFEHLUNG:

(1) Die Bestimmung von Uringlukose, HbA1c oder Fructosamin ist wegen der geringen Sensitivität als GDM-Screeningmethode nicht geeignet (Härtegrad A).

5.1.4 Empfehlungen anderer deutschsprachiger Fachgesellschaften

Die **Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie** schlägt in Anlehnung an die HAPO-Daten einen einzeitigen 75-g oGTT über 2 Stunden bei allen Schwangeren mit 24-28 SSW vor. (Lehmann 2009 EK IV)

Die **Österreichische Diabetes-Gesellschaft** empfiehlt ein einzeitiges diagnostisches Verfahren, nämlich den 75-g oGTT über 2 Stunden, mit den neuen von der HAPO-Studie abgeleiteten Grenzwerten mit 24-28 SSW (IADPSG Consensus Panel 2010 EK IV, Kautzky-Willer 2009 EK IV).

5.1.5 IQWiG Gutachten

Der G-BA erteilte 2007 dem IQWiG den Auftrag, ein Gutachten zum Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit des Screenings auf Gestationsdiabetes zu erstellen. Das Gutachten kommt zum Ergebnis, dass unter Berücksichtigung der Interventionsstudien ACHOIS und Mild-GDM, die eine signifikant geringere Rate an geburtshilflichen Komplikationen in den intensiv behandelten Gruppen fanden, ein Beleg auf einen Nutzen einer Therapie vorliegt (Crowther 2005 EK Ib; Landon 2009 EK Ib). Das Gutachten schließt mit folgender Feststellung: „Es existieren keine direkten Hinweise auf Nutzen oder Schaden eines Screenings auf GDM, da keine geeigneten Screeningstudien identifiziert wurden. Trotzdem kann indirekt ein Hinweis darauf abgeleitet werden, dass ein Screening zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt“. (IQWiG 2009 EK IV).

5.2 Diagnostisches Vorgehen*

5.2.1 Diagnose des manifesten Diabetes bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft

Bei Erstvorstellung in der Frühschwangerschaft (vor 24 SSW) sollen **Schwangere mit erhöhten Risiken** entsprechend dem Vorgehen im Flussdiagramm S.85 auf das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus hinsichtlich einer bisher unerkannten, manifesten diabetischen Stoffwechsellage untersucht werden (American Diabetes Association 2010 EK IV, Kerner 2010 EK IV, IADPSG Consensus Panel 2009 EK IV). Hierzu gibt es zwei Möglichkeiten (Tab.1, Abb.3):

1) Das Messen der venösen Gelegenheits-Plasmaglukose, d.h. die Untersuchung der Schwangeren während eines ohnehin vereinbarten frauenärztlichen Termins unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme. Bei einem Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) soll dann durch eine venöse Nüchtern-Plasmaglukose-Zweitmessung eine Zuordnung zu den drei im Flussdiagramm beschriebenen Gruppen erfolgen. Durch die Zweitmessung nüchtern kann bereits ein GDM diagnostiziert werden.

Liegt das Ergebnis der Gelegenheitsglukose < 200 mg/dl (11,1 mmol/l), aber höher als bei glukosetoleranten, gesunden Schwangeren erwartet wird, d.h. zwischen 140-199 mg/dl (7,8-11,05 mmol/l), dann können zur weiteren Abklärung der vermuteten Hyperglykämie Blutglukose-Zweitmessungen nach Maßgabe der Betreuer sinnvoll sein. Hierzu zählt auch ein standardisiert durchgeführter 75-g oGTT. Die Interpretation der Ergebnisse sollte, sofern kein manifester Diabetes bestätigt wird, das individuelle Risikoprofil berücksichtigen, besonders im Hinblick auf weitere Kontroll-Messungen oder einzuleitende therapeutische Maßnahmen. Auch in individuellen

**Das Screening auf Gestationsdiabetes mittels Blutglukose-gestützter Verfahren ist noch nicht Gegenstand der Mutterschaftsrichtlinien und damit nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine Änderung absehbar (s. IQWiG-Gutachten). Einzelne Kassen erstaten bereits im Rahmen von Selektivverträgen diese Leistung.*

Hochrisiko-Fällen, wenn z.B. mehrere der unten aufgeführten Risiken zusammentreffen, kann nach Betreuer-Maßgabe ein oGTT vor 24 SSW durchgeführt werden. Allerdings darf ein normales oGTT-Ergebnis vor 24 SSW nicht dahingehend fehlinterpretiert werden, dass sich für die weitere Schwangerschaft die Glukosetoleranz nicht mehr verschlechtern würde.

2) Alternativ kann zum Ausschluss eines manifesten Diabetes auch eine Nüchternglukose gemessen werden: Liegt der Blutglukosewert im venösen Plasma ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l), dann erfolgt ebenso wie bei einem Gelegenheitswert eine Zweitmessung. „Nüchtern“ ist der Zeitpunkt vor der ersten Kalorienaufnahme am Morgen nach einer Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz ohne Kalorienzufuhr von mindestens 8 Stunden.

Die Blutglukosemessungen müssen Laborstandard erfüllen.

Zu den **erhöhten Risiken** für einen manifesten Diabetes mellitus zählen:

- Alter ≥ 45 Jahre
- BMI ≥ 30 kg/m² präkonzeptionell
- Körperliche Inaktivität
- Eltern oder Geschwister mit Diabetes
- Angehörige einer ethnischen Risikopopulation (z. B. Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen)
- Geburt eines Kindes ≥ 4.500 g
- GDM in der Vorgeschichte
- Arterielle Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) oder Einnahme von Medikamenten zur Therapie der arteriellen Hypertonie
- Dyslipidämie präkonzeptionell (HDL < 35 mg/dl [0,9 mmol/l] und/oder Triglyceride > 250 mg/dl [2,82 mmol/l])
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Prädiabetes (IGT/IFG/HbA1c $\geq 5,7\%$) bei früherem Test (unabhängig von einem früheren GDM)
- Andere klinische Zustände, die mit Insulinresistenz assoziiert sind (z.B. Acanthosis nigricans)
- Vorgeschichte mit KHK, pAVK, zerebral-arterieller Durchblutungsstörung
- Einnahme kontrainsulinärer Medikation (z.B. Glukokortikoide)

Als Besonderheit gilt eine Nüchtern-Glukose von 92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l) vor 24 SSW. Diese wird als GDM klassifiziert, die Schwangere darüber informiert und die übliche, unten beschriebene Therapie eingeleitet (siehe Flussdiagramm S.86).

Der Verdacht auf einen manifesten Diabetes nur mittels Nüchtern- oder Gelegenheitsglukose-Messung oder die GDM-Verdachtsdiagnose mittels Nüchtern-Glukose-Messung müssen ebenso durch eine Zweitmessung bestätigt werden. Das Ergebnis der Zweitmessung entscheidet. Die Zweitmessung kann am gleichen Tag aus einer weiteren venösen Blutprobe erfolgen.

Der HbA1c-Wert als alleiniger Parameter ist wegen möglicher Verfälschung für die Diagnose eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft ungeeignet (Kerner 2010 EK IV). Ist aber ein manifester Diabetes durch Blutglukosemessungen gesichert, so ist eine ergänzende HbA1c-Messung hilfreich, um das Ausmaß der vorangehenden Hyperglykämie zu quantifizieren.

Glykämie-Messmethode	Grenzwert venöses Plasma	Beurteilung
Gelegenheitsglukose (Random Glucose)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	V.a. manifesten Diabetes (Bestätigung durch Zweitmessung nüchtern*)
Nüchternglukose	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	V.a. manifesten Diabetes (Bestätigung durch Zweitmessung*)
	< 92 mg/dl (5,1 mmol/l)	o.B.
	92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l)	V.a. GDM (Bestätigung durch Zweitmessung*)

Tab.1

Diagnose des manifesten Diabetes bei Erstvorstellung vor 24 SSW in der Schwangerschaft in Anlehnung an IADPSG-Konsensus (Ergebnisse entsprechen venösen Plasmaäquivalenten).

*Zweitmessung entscheidet, die Zweitmessung soll zeitnah erfolgen. Bei der Nüchternglukose ist eine Zweitmessung nur dann erforderlich, wenn vorher keine Gelegenheitsglukose gemessen wurde. Alle Zweitmessungen können am gleichen Tag nach erneuter Venenpunktion erfolgen.

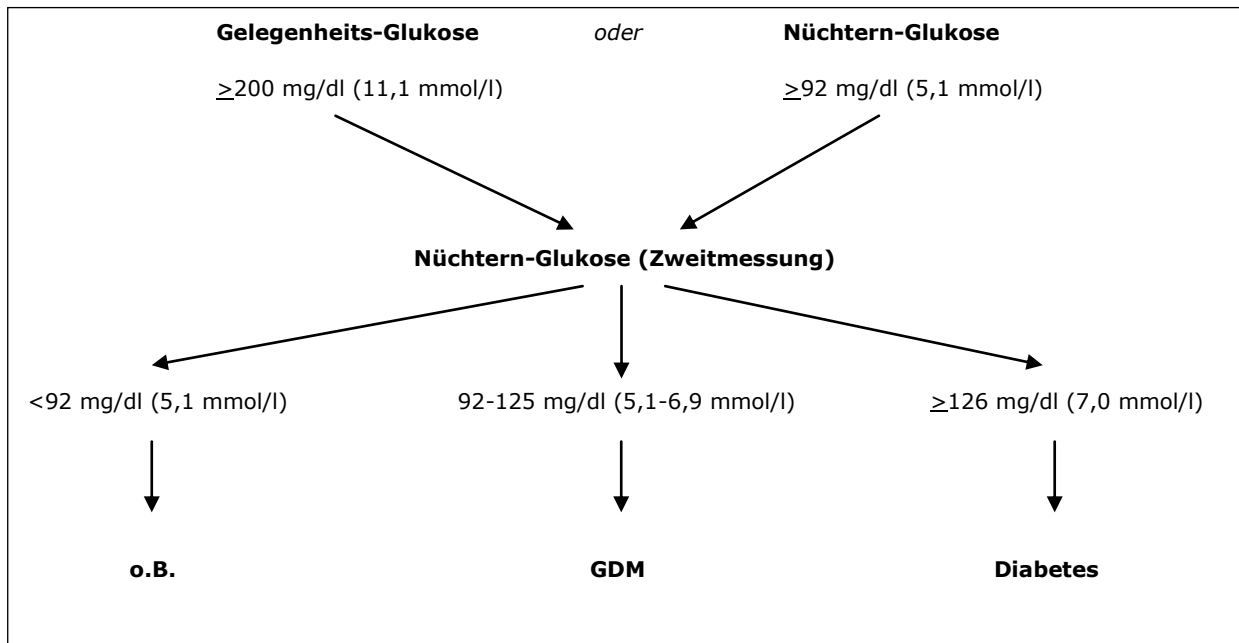


Abb.3

Flussdiagramm Nüchtern-Glukosekategorien nach erhöhter Gelegenheits-Glukose oder erhöhter Nüchtern-Glukose vor 24 SSW. Bei erhöhter Gelegenheitsglukose kann mit einer Zweitmessung der Gelegenheitsglukose ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) die Diagnose eines manifesten Diabetes bestätigt werden.

5.2.2 Diagnostik des GDM mit 24-28 (24+0 bis 27+6) SSW

Bei Ausschluss einer Hyperglykämie nach Erstvorstellung in der Schwangerschaft wird mit 24-28 SSW zur Diagnose des GDM ein 75-g oGTT eingesetzt. Dieser muss unter Standardbedingungen morgens nüchtern durchgeführt werden. Sollte das vorgesehene Zeitfenster überschrittenen

werden, kann der Test noch bis 32+0 SSW durchgeführt werden. Auch noch nach diesem Zeitpunkt kann eine erstmalige oder wiederholte Hyperglykämiediagnostik bei Vorliegen besonderer Risiken nach Maßgabe der Betreuer sinnvoll sein.

Zu den Standardbedingungen zählen:

- Keine akute Erkrankung/Fieber/Hyperemesis/ärztlich verordnete Bettruhe.
- Keine Einnahme oder parenterale Applikation kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test (z.B. Cortisol, L-Thyroxin, β -Mimetika, 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 der i.v.-GTT beim Diabetologen oder Blutglukose-Einzelmessungen, besonders nüchtern, 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 06:00 Uhr und nicht nach 09:00 Uhr (tageszeitliche Abhängigkeit der Glukosetoleranz),
- Während des Tests muss die Schwangere nahe dem Testlabor sitzen, darf nicht liegen oder sich unnötig bewegen und es sollen keine anderen Untersuchungen in dieser Zeit durchgeführt werden.
- Vor und während des Tests darf nicht geraucht werden.

Unmittelbar vor Testbeginn wird die Blutglukose 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. Dem Diagnostest kann ein 50-g GCT im Rahmen eines zweizeitigen Vorgehens nach Maßgabe der Betreuer vorangestellt werden. Positiv gescreente Schwangere sollen zeitnah einen 75-g oGTT zur Diagnostik erhalten.

Nach einer deutschen Pilotstudie mit 2.000 Schwangeren aus 20 Frauenarztpraxen Schleswig-Holsteins liegt die Akzeptanz für den 75-g oGTT (kapilläre Glukosemessung nüchtern und nach 1

Stunde) bei 97% und von den mit einem GDM diagnostizierten Schwangeren akzeptierten 95% die wohnortnahe diabetologische Versorgung (Kleinwechter 2004 EK IIa).

EMPFEHLUNG:

(1) Sofern nicht schon vorher ein manifester Diabetes oder ein GDM festgestellt wurde oder Risikofaktoren für einen Diabetes vorliegen, sollen **alle Schwangeren** mit 24+0 bis 27+6 SSW vorzugsweise mit einem standardisierten 75-g oGTT auf das Vorliegen eines GDM untersucht werden, da nur für diesen Test an Schwangerschaftskomplikationen und dem neonatalen Ausgang festgelegte Grenzwerte existieren (Härtegrad A).

5.3 Bewertung der Testergebnisse des 75-g oGTT

Als Gestationsdiabetes wird das Erreichen oder Überschreiten von **mindestens einem** der drei Grenzwerte im **venösen Plasma** gewertet (siehe Tab.2).

Zeitpunkt 24+0-27+6 SSW	Grenzwerte neu IADPSG venöses Plasma		Grenzwerte alt Carpenter/Coustan venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	92	5,1	95	5,3
Nach 1 Stunde	180	10,0	180	10,0
Nach 2 Stunden	153	8,5	155	8,6

Tab.2

Grenzwerte neu im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen. Diese unterscheiden sich nur geringfügig von den bisher gültigen Grenzwerten im venösen Plasma nach Carpenter/Coustan (alt), die am mütterlich-postpartalen Diabetesrisiko validiert waren (Carpenter 1982 EK IIb).

Damit ist die GDM-Diagnose bereits mit einem erhöhten Nüchternwert möglich. Wird der Test bereits nach zwei Messungen (Nüchtern und nach 1 Stunde) beendet, dann werden 2,1% der Schwangeren mit GDM nicht diagnostiziert (IADPSG 2010 EK IV) und 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.

EMPFEHLUNG:

(1) Die diagnostischen Grenzwerte sollen einheitlich und ohne regionale Abweichungen beachtet werden (Härtegrad A).

5.4 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 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 dagegen als Schätzung unzuverlässig (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 (Colaguirri 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 strikt abzulehnen – sie sollen zur Diagnostik nicht verwendet werden (Kerner 2010 EK IV, Junker 2010 EK IV). Nach Fehlermeldungen zu Handmessgeräten, die beim Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte bis 2005 eingingen, betrafen diese in 27% Produktfehler, davon am häufigsten Produktionsfehler der Teststreifen und Softwarefehler der Geräte (Siekmeier 2006 EK III).

Von 27 in Deutschland zugelassenen Handmessgeräten zur Blutglukose-Selbstmessung, die standardisiert nach DIN EN ISO 15197 untersucht wurden, erfüllten etwas mehr als 40% (11 von 27) nicht einmal diese Anforderungen (Freckmann 2010 EK III). Nach der DIN EN ISO 15197 dürfen 95% der mit einer geeigneten Referenzmethode überprüften Glukosemessungen im Bereich <75 mg/dl (4,2 mmol/l) nicht mehr als ± 15 mg/dl (0,8 mmol/l) und im Bereich ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) nicht mehr als $\geq 20\%$ abweichen (DIN Deutsches Institut für Normung e.V. 2003 EK IV).

Handmessgeräte zur Blutglukose-Selbstmessung mit CE-Kennzeichnung brauchen also beim Erwerb nur die Minimalanforderung erfüllen, dass die Glukosemessung im normo- und hyperglykämischen Bereich nicht mehr als $\pm 20\%$ abweicht. Das ist ein für primärdiagnostische Messungen inakzeptabler Toleranzbereich. Hinzu kommt, dass zur Sicherung der Messqualität für Handmessgeräte nach dem Erwerb keine Richtlinien-relevanten Vorgaben gemacht werden.

EMPFEHLUNGEN:

(1) 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 (Härtegrad A).

(2) Blutglukosemessungen zur Diagnostik des GDM sollen die Anforderungen an die Messqualität nach den Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllen. Bei Anwendung von 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 (Härtegrad A).

(3) Zur Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft, zum Screening oder zur Erstdiagnostik eines Gestationsdiabetes sollen bei Anwendung von Unit-use-Reagenzien und dazugehöriger Mess-Systeme diese – wie auch alle anderen Glukose-Mess-Systeme - nach Herstellerempfehlungen (Gebrauchsanweisung) für die ärztliche Anwendung in Screening und Diagnostik ausdrücklich vorgesehen sein (Härtegrad A).

5.5 Blutglukosemessung: Fehler, Störfaktoren

Venöse Vollblut- oder Plasmamessungen können fehlerhaft sein, insbesondere durch unterschiedliches präanalytisches Vorgehen (Burrin J 1990 EK IV). Dies kann zur Erhöhung falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse führen.

Zu den wichtigsten präanalytischen Fehlern bzw. Problemen zählen:

- ungeeignete Entnahmegefäße (z.B. Serum-Röhrchen),
- Entnahmegefäße ohne Zusatz einer Glykolyse-Hemmsubstanz (Thiery 2004 EK IV),
- Entnahmegefäße ohne Gerinnungshemmer, da die Gerinnung Energie und damit Glukose verbraucht (Chan 2009 EK III),
- ungekühlte Probenaufbewahrung (Reinauer 2002 EK IV),
- zeitverzögerte Zentrifugierung der Blutprobe (>15 Minuten) mit anschließender Abpipettierung des Plasmaüberstandes vor Durchführung der direkten Plasma-Messung (für die Glykolyse sind die festen Blutbestandteile verantwortlich),
- zeitliche Verzögerung der Probenmessung - trotz Zusatz eines Glykolyse-Hemmstoffes, wie z.B. Natriumfluorid (NaF), kann die Blutglukosekonzentration innerhalb der ersten Stunde nach Entnahme im Mittel bereits um 6% vom Ausgangswert abfallen und damit den Anteil falsch negativer Ergebnisse erhöhen, (Corcoy 2000 EK III, Roggenbuck 2004 EK III),
- zeitverzögert einsetzende Glykolysehemmung erst nach ca. 2 Stunden durch NaF allein, mit vollständiger NaF-Wirkung erst nach ca. 4 Stunden (Liss E 1990 EK III, Chan 1989 EK III). NaF in Kombination mit Na-Oxalat führt dazu, dass die Blutglukosekonzentration 24 Stunden nach Entnahme, wie bei Laboreinsendungen möglich, im Mittel um 7% gegenüber dem Ausgangswert abfällt (Gambino 2009 EK III).

Möglichkeiten zur Vermeidung solcher präanalytischer Fehler bzw. Probleme sind (Sacks 2011 EK IV):

- Sofortige, patientennahe Glukosemessung aus der venösen Vollblutprobe mit einer nach RiliBÄK qualitätsgesicherten Messmethodik mit anschließender Umrechnung des Vollblut-Glukosewertes in das entsprechende Plasmaäquivalent gemäß der o.g. IFCC-Empfehlung (D´Orazio 2005 EK IV).
- Blut-Entnahme und -Versand in das Labor innerhalb von 24 Stunden in einem Behälter mit Zusatz eines sofort (z.B. Citrat/Citratpuffer oder D-Mannose) und verzögert wirkenden Glykolysehemmers (NaF) sowie Zusatz eines Gerinnungshemmers (EDTA oder Heparin).
- Zurzeit am besten zu beurteilen ist ein Gemisch aus NaF und Citrat/Citratpuffer, das kommerziell mit entsprechenden Abnahmesystemen erhältlich ist und eine verlässliche Ansäuerung der entnommenen Blutprobe bei korrekter Entnahmetechnik ermöglicht (Gambino 2009 EK III) – der Glukoseabfall beträgt nur 0,3% nach 2 Stunden und 1,2% nach 24 Stunden. Durch das Absenken und Stabilisieren des pH auf einen Wert von 5,3-5,9 werden die Schlüssel-Enzyme Hexokinase und besonders Phosphofruktokinase (Stufe 1 und 2 der Glykolyse) sofort inaktiviert, deren pH-Optimum bei 8,0 liegt.

Ein solches Entnahmesystem ist seit mehreren Jahren zur Diabetesdiagnostik in Finnland seit 1996, in Dänemark seit 2003, in Polen seit 2005 und in Schweden seit 2007 im flächendeckenden Einsatz und wurde auch bei einer großen internationalen Studie mit fast 6.000 Teilnehmern aus 22 Ländern zur Diabetesdiagnostik erfolgreich eingesetzt (Kotseva 2009 EK III). Nachteilig ist, dass dieses System bisher in Deutschland kaum eingesetzt wird und systematische Untersuchungen bei Schwangeren nicht vorliegen.

- Gute Evidenz ergab auch eine Glykolysehemmung durch ein Gemisch aus NaF und D-Mannose (Liss E 1990 EK III, Chan 1992 EK III, Nakashima K 1987 EK III - *kommerziell nicht erhältlich*).
- Sofortige Kühlung des Vollblutes auf 4°C in Eiswasser, danach eisgekühlter Versand und Aufbewahrung bis zur Messung im Labor (Lin 1976 EK III, *nicht praktikabel im Praxisalltag*).
- Sofortiges (innerhalb von 15 Minuten) Zentrifugieren des Vollblutes (nur mit Gerinnungshemmern versetzt) in einer gekühlten Zentrifuge und Abpipettieren des zellfreien, nicht hämolysierten Überstandes (= Plasma). Dieses Plasma kann innerhalb von 24 Stunden ungekühlt versandt und im Labor untersucht werden. Alternativ kann diese Plasmaprobe bei -20°C bis zu einer Labormessung aufbewahrt und transportiert werden (*nicht praktikabel im Praxisalltag*).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Aus praktischen Erwägungen soll Glukose aus venös abgenommenen Vollblutproben sofort patientenseitig gemessen und mit dem Faktor 1,11 (+11%) in Plasmaäquivalente umgerechnet

oder ein entsprechend plasmakalibriertes Gerät verwendet werden (Entnahmegefäße in diesem Fall nur mit Gerinnungshemmern und ohne Glykolysehemmer versetzt) (Härtegrad A).

(2) Bei Versand von venösen Vollblutproben in ein andernorts befindliches Zentrallabor soll die Glykolyse bis zur Messung im Labor – unter Vermeidung der dargestellten Fehler – minimiert werden (Härtegrad A).

(3) Zum Versand venöser Vollblutproben ohne signifikante Glykolyse ist nach bisher publizierten Ergebnissen das System „VenoSafe™ Glycemia/Terumo®“ geeignet, bei anschließender Glukosemessung im Labor innerhalb von 24 Stunden (Härtegrad B).

(4) Optimal wäre der Versand von venösem Plasma statt Vollblut (zellfreier, nicht hämolysierter Überstand, der innerhalb von 15 Minuten nach der Blutentnahme durch gekühltes Zentrifugieren und Abpipettieren gewonnen wird). Auch so wird das Problem der Glykolyse-bedingten Messfehler weitestgehend vermieden (Härtegrad A).

5.6 Demaskierung eines monogenen Diabetes MODY 2 (Glukokinase[GCK]-Genmutation)

In ca. 2% aller Fälle einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft wird eine Glukokinase-Genmutation (MODY 2) demaskiert (Hattersley 2000 EK IV, Saker 1996 EK III). Dieser Diabetes gehört zu den monogenen Diabetesformen. MODY 2 wird autosomal-dominant vererbt. In einer schwedischen, bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie kaukasischer Frauen war ein β -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 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).

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

Die bisher größte Studie zum Schwangerschaftsausgang bei Schwangeren mit MODY 2 konnte ein im Mittel um 600 g höheres Geburtsgewicht im Vergleich zu Schwangerschaften ohne MODY 2 nachweisen, der Anteil an Makrosomien betrug 39% (Spyer 2009 EK III). Dies wurde durch eine spanische Studie bestätigt: Hier lag das mittlere Geburtsgewicht um 700 g höher und der Anteil Makrosomien betrug 41% (de las Heras 2010 EK III). War neben der Mutter auch der Fetus Träger der GCK-Genmutation, so neutralisierten sich die Wachstumseffekte. Die Arbeitsgruppe um Andrew Hattersley hat zur Diagnose des MODY 2 eine sogenannte „Best-practice-Leitlinie“ vorgeschlagen (Ellard 2008 EK IV). Durch die Diagnose eines MODY 2 bei der Mutter kann diese auch für die Zeit nach der Schwangerschaft adäquat beraten werden.

EMPFEHLUNGEN:

(1) An einen MODY 2 sollte bei persistierend erhöhten Nüchtern-Blutglukosewerten der Mutter von 99-144 mg/dl (5,5-8,8 mmol/l), einem nur geringen Blutglukoseanstieg im oGTT während oder nach der Schwangerschaft von <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 gedacht werden (Härtegrad B).

(2) Die erhöhten Nüchtern-Glukosewerte lassen sich nur mit hohen Insulindosierungen absenken, eine Beeinflussung der makrosomen Entwicklung des Fetus durch die Insulingabe ist nicht gesichert (Härtegrad B).

(3) Fehlende Diabetesfälle in der Familie schließen einen MODY 2 nicht aus, da der Diabetes häufig nicht erkannt wird (Härtegrad B).

(4) Die begründete Verdachtsdiagnose eines MODY 2 soll durch eine Genanalyse gesichert oder ausgeschlossen werden. Hierzu ist eine adäquate, schriftliche Aufklärung der Frauen nach dem Gendiagnostik-Gesetz zwingend notwendig (Härtegrad A).

5.7 Erstmanifestation Typ 1 Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

In seltenen Fällen kann sich ein Typ-1-Diabetes auch in der Schwangerschaft erstmals manifestieren. Die Manifestation kann – muss aber nicht - von diabetes-assoziierten Symptomen begleitet sein. Die absolute Höhe der Blutglukosewerte kann unter Umständen nur gering erhöht sein.

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Typ-1-Diabetes besteht bei Schwangeren

- mit Normgewicht
- mit starken diabetes-assoziierten Symptomen (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme)
- mit Manifestation vor 24 SSW
- bei Vorliegen einer Ketoazidose
- mit an Typ-1-Diabetes erkrankten Geschwistern oder Eltern
- bei Vorliegen inselzellspezifischer Autoantikörper.

Im Einzelnen wird auf die entsprechende DDG-Leitlinie verwiesen (Kerner 2010 EK IV).

EMPFEHLUNG:

(1) Bei Verdacht auf Manifestation eines Typ-1-Diabetes während der Schwangerschaft soll die Diagnose gemäß DDG-Leitlinie gesichert und umgehend eine intensivierete Insulinsubstitution eingeleitet werden (Härtegrad A).

6 Therapie

6.1 Blutglukose-Kontrolle

6.1.1 Einstellungsziele

Beim GDM bestehen Unsicherheiten über die präzisen Angaben von Selbstkontroll-Zielwerten als Plasmaäquivalente und ihre Bedeutung für die Prävention von Schwangerschafts-Komplikationen (Canadian Diabetes Association 2008 EK IV). Ein Tagesmittelwert von >108 mg/dl ($>6,0$ mmol/l) identifiziert die Mehrheit von Feten mit erhöhten Risiken (Langer 2000 EK IIB), insbesondere solche mit Makrosomie-Risiko. Selbst bei glukosetoleranten Schwangeren korreliert der fetale Abdominalumfang mit den postprandialen Plasmawerten (Paretti 2001 EK IIB).

In den beiden randomisierten Therapiestudien wurden als kapilläre Plasma-Zielwerte angegeben:

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

Es ist daher gerechtfertigt – unter Berücksichtigung der Zielwerte aus den randomisierten Therapiestudien – die bisherigen an Vollblut-Kalibrierung orientierten Selbstkontroll-Zielwerte nur geringfügig an die Plasmakalibrierung anzupassen. Dies trägt einerseits auch dem sehr weiten, nach DIN EN ISO 15197 erlaubten Toleranzbereich der Handmessgeräte Rechnung, zum anderen erfüllen nach unabhängiger Prüfung von 27 Blutglukose-Handmessgeräten von 18 Herstellern 40% der Geräte nicht die minimalen Richtigkeits-Anforderungen der europäischen Norm (Freckmann 2010a EK IIB). In einer klinischen Studie mit 102 diabetischen Schwangeren (82% mit GDM, 62% mit Insulintherapie) bestätigte sich die Ungenauigkeit der Handmessgeräte (Perera 2011 EK IIB).

Beim GDM können Blutglukosemessungen präprandial (außer morgens nüchtern), vor dem Schlafen und nachts als Routine entfallen. Eine Überlegenheit des Einstundenwertes gegenüber dem Zweistundenwert kann aus Therapiestudien nicht sicher belegt werden. Die mittlere Blutglukose (MBG) sollte aus mindestens 3 prä- und 3 postprandialen Messungen errechnet werden, der Zeitpunkt der postprandialen Messung ist zu berücksichtigen. Werden mehr als 6 Messungen pro Tag zur Berechnung der MBG herangezogen, sollen immer die gleiche Anzahl prä- und postprandiale Werte zur Verfügung stehen. 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 (Freckmann 2010b EK IV).

Daher sollen Blutglukose-Selbstmessungen der Schwangeren niemals allein das Kriterium zur Therapiesteuerung darstellen. Dies gilt besonders für die Indikationsstellung zur Insulintherapie (Henry 2001 EK III). Bei Zweifeln an der Richtigkeit der Selbstmessungen muss die Beurteilung des Stoffwechsels durch Glukosemessungen im Labor ergänzt werden. Der Messvorgang ist zu Beginn der Behandlung Bestandteil der Schulung der Schwangeren und die Richtigkeit der selbst

vorgenommenen Blutglukosemessungen der Schwangeren mit GDM müssen im Behandlungsprozess kontinuierlich durch trainiertes Fachpersonal überprüft werden (Kontrolle der Selbstkontrolle). Die Kontrolle der Mess-Systeme ist ebenso wichtig und erfolgt durch Gerätespezifische Kontroll-Lösungen oder im Vergleich mit dem Labor. Bei Laborvergleich ist die Referenz-Kalibrierung des Herstellers zu beachten, Hexokinase oder Glukoseoxidase referenzierte Geräte weichen ca. 6-8% voneinander ab (Twomey 2004 Iib)

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

Zeit	Plasma-Äquivalent	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern, präprandial	65-95	3,6-5,3
1 h postprandial	<140	<7,8
2 h postprandial	<120	<6,7
Mittlere Blutglukose <i>mit Messungen 1 h postprandial</i>	90-110	5,0-6,1
Mittlere Blutglukose <i>mit Messungen 2 h postprandial</i>	80-100	4,4-5,6

Tab.3

Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessungen (Plasmakalibrierte Geräte)

Diese orientierenden Einstellungsziele **für die ersten 1-2 Wochen der GDM-Therapie** sollen in folgenden Fällen modifiziert werden:

- niedrigere Ziele bei übermäßigem, disproportional (=asymmetrisch)-fetalen Wachstum zugunsten des Abdomens (Abdominalumfang >75.Perzentile ab 24 SSW, siehe 6.3.1.2)
- höhere Ziele bei retardiertem fetalen Wachstum (siehe 6.3.1.2)
- höhere Ziele bei mütterlicher Hypoglykämieeigung unter Insulintherapie.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Die Schulung der Schwangeren mit GDM sollte auf die genannten Zielwerte erfolgen (Härtegrad B).

(2) Die Schwangeren sollen darüber informiert werden, dass es sich bei den Blutglukose-Zielwerten um orientierende Angaben handelt und dass aus vereinzeltm Überschreiten dieser Ziele keine nachteiligen Auswirkungen auf die Kinder abgeleitet werden können (Härtegrad A).

(3) Die Schwangeren sollen darüber informiert werden, dass im weiteren Therapieverlauf und zur Indikationsstellung einer Insulintherapie neben den von ihnen gemessenen Blutglukosewerten möglichst immer weitere Parameter des fetalen Wachstums, wie z.B. der Abdominalumfang, herangezogen werden und danach die Zielwerte angepasst werden (Härtegrad A).

6.1.2 Blutglukose-Selbstkontrolle

6.1.2.1 Blutglukose-Einzelmessungen

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. Daher verzichteten viele Autoren bis auf den Nüchternwert auf weitere präprandiale Messungen im Laufe des Tages, 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. Bei einer medizinischen Ernährungstherapie dienen tägliche Selbstmessungen zunächst dazu, unter Alltagsbedingungen zu erkennen, ob durch die Ernährungs-Intervention die vorgegebenen Zielwerte erreicht werden.

Die beiden randomisierten Interventionsstudien beschreiben folgende Messfrequenzen:

- 4 Blutglukosemessungen pro Tag (Nüchtern und 3 mal postprandial, Landon 2009 EK Ib)
- 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 EK Ib)

Einmal innerhalb von 2 Wochen ist ein 4-Punkte- oder 6-Punkte-Profil hilfreich, um größere Sicherheit zur Insulin-Indikationsstellung z.B. durch Bestimmung der MBG zu erhalten. Bei einer Insulintherapie sind täglich 4-6 Blutglukose-Selbstkontrollen angezeigt. 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.

Die oben beschriebenen Interventionsstudien haben auf der Basis von Blutglukose-Selbstkontrollen folgende Indikationen zur Insulintherapie beschrieben:

- Mild-GDM: Erhöhung der Mehrzahl der gemessenen Blutglukosewerte zwischen zwei Arztterminen nüchtern ≥ 95 mg/dl ($\geq 5,3$ mmol/l) oder 2 Stunden postprandial ≥ 120 mg/dl ($\geq 6,7$ 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 (25-fach).
- ACHOIS: innerhalb eines Zeitraums von 2 Wochen zweimal nüchtern ≥ 99 mg/dl ($\geq 5,5$ mmol/l) und/oder vor 35 SSW 2 Stunden postprandial ≥ 126 mg/dl ($> 7,0$ mmol/l), nach 35 SSW 2 Stunden postprandial ≥ 144 mg/dl ($\geq 8,0$ mmol/l) oder ein einziger Wert zu

irgendeinem Zeitpunkt ≥ 162 mg/dl ($\geq 9,0$ mmol/l), hierdurch betrug die Insulinisierungsrate 20% vs. 3% in der Kontrollgruppe (7-fach).

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 Therapiesteuerung einbezogen werden.

EMPFEHLUNGEN:

(1) 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. (Härtegrad A).

Tag	morgens Nüchtern	nach Frühstück	vor Mittagessen	nach Mittagessen	vor Abendessen	nach Abendessen
1	X	X		X		X
2	X	X		X		X
3	X	X		X		X
4	X	X		X		X
5	X	X		X		X
6	X	X		X		X
7	X	X		X		X
...	X	X		X		X
14	X	X		X		X

Tab.4

Beispiel zu (1): Messzeitpunkte Blutglukose-Selbstkontrolle in den ersten 2 Wochen (X=Messung)

(2) Sind innerhalb der ersten zwei Wochen an mindestens 2 Tagen mindestens 2 Messungen erhöht, kann am Folgetag nach dem zweiten auffälligen Tag ein 6-Punkte-Profil angefertigt werden (3 präprandiale Messungen und 3 Messungen 1 oder 2 Stunden nach den Hauptmahlzeiten) mit Errechnung der MBG (Härtegrad C).

Tag	morgens Nüchtern	nach Frühstück	vor Mittagessen	nach Mittagessen	vor Abendessen	nach Abendessen
1	X	X		X		X
2	X	X		X		X
3	X	X		X		X
4	98 (5,4)	X		163 (9,1)		146 (8,1)
5	X	X		X		X
6	X	157 (8,7)		X		170 (9,4)
7	100 (5,6)	132 (7,3)	88 (4,9)	127 (7,1)	99 (5,5)	161 (8,9)
...						
14						

Tab.5

Beispiel zu (2): An 2 Tagen einer Woche sind mindesten 2 Messungen erhöht (Angabe der erhöhten Werte in mg/dl [mmol/l]), daher am Folgetag (Tag 7) nach dem 2.Tag 6-Punkte-Profil und berechnen der MBG, diese ist mit 118 mg/dl (6,6 mmol/l) erhöht und kann als Baustein zur Insulinindikation angesehen werden

(3) Innerhalb von 2 Wochen nach GDM-Diagnose sollte unter Berücksichtigung der Messergebnisse und biometrischer Daten (fetale Ultraschallmessungen, BMI der Mutter) erstmals entschieden werden, ob die Therapie des GDM mit einer Ernährungstherapie oder zusätzlicher Insulintherapie fortgeführt wird. Sind innerhalb einer Woche die Mehrzahl (>50%) der Messwerte oberhalb des

Zielbereiches, sollte der Beginn einer Insulintherapie auch ohne Vorliegen fetaler Ultraschallergebnisse erwogen werden. Dies gilt auch bei Selbstkontroll-Ergebnissen von ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) nüchtern oder ≥ 162 mg/dl (9,0 mmol/l) zu irgendeinem Zeitpunkt (Härtegrad B).

(4) Sind bei einer Ernährungstherapie alle Werte innerhalb der ersten 2 Wochen im Zielbereich, ist nachfolgend eine einzige tägliche Messung im Rotationsverfahren ausreichend unter Berücksichtigung von Empfehlung (6) (Härtegrad B).

Tag	morgens Nüchtern	nach Frühstück	vor Mittagessen	nach Mittagessen	vor Abendessen	nach Abendessen
1	X	X		X		X
2	X	X		X		X
3	X	X		X		X
4	X	X		X		X
5	X	X		X		X
6	X	X		X		X
7	X	X		X		X
...	X	X		X		X
14	X	X		X		X
15	X					
16		X				
17				X		
18						X
19	X					
20		X				
21				X		
22						X
...	X					

Tab.6

Beispiel zu (4): In den ersten 2 Wochen sind alle Werte im Zielbereich, daher Fortsetzen mit Rotationsprofilen (X=Messungen im Zielbereich)

(5) Bei einer Insulintherapie sollten tägliche Messungen mit 4-Punkte-Profil oder 6-Punkte-Profil nach Maßgabe der Betreuer durchgeführt werden. Zusätzliche Messungen sollten individuell festgelegt werden (Härtegrad B).

(6) Häufigkeit und Zeitpunkt der Selbstkontrollen sollen dem Aufwand und dem Verlauf der Therapie und nach den gemessenen Ergebnissen kontinuierlich im Einzelfall angepasst werden. So kann es hilfreich sein, bei im Zielbereich befindlichen Messungen nach dem Rotationsverfahren zusätzlich alle 1-2 Wochen ein 4-Punkte- oder 6-Punkte-Profil zu ergänzen. Hierbei stehen eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum im Vordergrund (Härtegrad A).

(7) 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 Labormethode nach den Vorgaben der RiLiBÄK überprüft werden (Härtegrad A).

(8) Schwangere mit GDM sollen geeignete Tagebücher zur Dokumentation erhalten und ihnen die richtige Dokumentation gezeigt werden (Härtegrad A).

6.1.2.2 Mittlere Blutglukose (MBG)

Mittlere Blutglukosekonzentrationen (MBG), die aus dem Profil eines Tages errechnet werden, bieten den Vorteil einer integrativen Beurteilung der Blutglukoseverläufe eines Tages bei Vernachlässigung einzelner Ausreißer. Bei einem Tagesdurchschnitt aus mindestens 6 Messungen (3 präprandial, 3 postprandial) von >110 (Messung 2 Stunden postprandial: >100) mg/dl (6,1 [5,6] mmol/l) ist das Risiko für die Entwicklung einer Makrosomie erhöht, sodass die Einleitung einer Insulin-Therapie diskutiert werden kann (Langer 1994 EK IIa).

Bei insulinbehandelten Schwangeren mit GDM deutet eine MBG <90 (Messung 2 Stunden postprandial: <80) mg/dl ($<5,0$ [4,4] mmol/l) auf eine Insulin-Übertherapie hin und ist mit dem erhöhten Risiko einer Wachstumsretardierung assoziiert.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Eine mittlere Blutglukose >110 (Messung 2 Stunden postprandial: >100) mg/dl ($>6,1$ [5,6] mmol/l) ist ein Hinweis auf eine unzureichende Stoffwechseleinstellung und kann als Baustein zur Insulin-Indikationsstellung oder Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen angesehen werden (Härtegrad B).

(2) Unter Insulinsubstitution kann eine MBG <90 (Messung 2 Stunden postprandial: <80) mg/dl ($<5,0$ [4,4] mmol/l) auf eine zu hohe Insulindosis hindeuten, die entsprechend modifiziert werden sollte (Härtegrad B).

6.1.2.3 Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS)

In den letzten Jahren wurden erweiterte Erkenntnisse über Blutglukoseverläufe bei GDM durch Einsatz von CGMS gewonnen. Hierbei zeigte sich, dass die postprandialen Blutglukosespitzen etwa 90 Minuten nach der Mahlzeit auftreten, allerdings mit erheblicher Streuung: Diätetisch eingestellte Schwangere mit GDM erreichten den postprandialen Peak nach 82 ± 31 Minuten, mit Insulin eingestellte nach 85 ± 40 Minuten (Ben-Haroush 2004 EK IIB). Mit Hilfe von CGMS konnte in der gleichen Studie belegt werden, dass mit Insulin gut eingestellte Frauen (MBG <105 mg/dl [5,8 mmol/l]) einen Spitzenwert von 103 ± 23 mg/dl [$5,7 \pm 1,3$ mmol/l] erreichten, dieser lag bei unzureichend eingestellten Schwangeren (MBG >105 mg/dl [5,8 mmol/l]) bei 164 ± 53 mg/dl ($9,1 \pm 2,9$ mmol/l). Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei glukosetoleranten Schwangeren einen postprandialen Spitzenwert nach im Mittel 70 Minuten mit einem Ergebnis von 105 ± 13 mg/dl ($5,8 \pm 0,7$ mol/l) (Yogev Y 2003 EK IIB).

In einer weiteren, kontrollierten Studie konnte die Arbeitsgruppe belegen, dass unbemerkte hypoglykämische Episoden nur bei pharmakologisch behandelten Schwangeren mit GDM auftraten: in 63% der insulinbehandelten und 28% der mit Glibenclamid behandelten Frauen (Yogev 2004 EK II a). Als eine asymptotische hypoglykämische Episode galt ein Glukosewert <50 mg/dl (2,8 mmol/l) über eine ununterbrochene Zeitdauer von 30 Minuten. Während bei Insulintherapie die Episoden vorwiegend nachts auftraten, waren sie bei Therapie mit Glibenclamid über Tag und Nacht gleich verteilt. Diätetische behandelte Schwangere mit GDM und glukosetolerante Schwangere hatten keine Hypoglykämien.

Eine randomisierte Studie mit 73 Schwangeren mit GDM prüfte beim Vergleich von Blutglukose-Selbstkontrolle vs. CGMS die Häufigkeit einer Pharmakotherapie anhand von vorher festgelegten Grenzwerten. In der CGMS-Gruppe erhielten 31% und in der Selbstkontrollgruppe 8% eine Pharmakotherapie (Metformin, Insulin oder eine Kombination aus Metformin und Insulin, $p=0,015$). Basisdaten und Schwangerschafts-Komplikationen zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Kestila 2007 EK Ib).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Zurzeit sollen aus CGMS gewonnene Daten zu Glukose-Spitzenwerten und dem postprandialen Zeitverlauf der Glukosewerte noch nicht als verbindliche Grenzwerte verwendet werden, da Interventionsstudien fehlen (Härtegrad A).
- (2) CGMS ist kein Bestandteil der Routineversorgung von Schwangeren mit GDM und führt nicht zu einer Verbesserung des Ausgangs der Schwangerschaft (Härtegrad A).
- (3) CGMS kann in Einzelfällen helfen, asymptotische Hypoglykämien während der Nacht bei insulinbehandelten Schwangeren aufzudecken, sofern Blutglukose-Messungen nachts zwischen 2 und 4 Uhr keine Erkenntnisse bringen (Härtegrad C).

6.1.3 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 erfolgen, wenn der Verdacht auf eine vorangehend längere Hyperglykämie besteht. Zur Überwachung der Diabeteseinstellung bietet der HbA1c-Wert keine Möglichkeit aktueller Korrekturen, hier sind die Blutglukose-Kontrollen entscheidend. Auf das Messen des HbA1c-Wertes im Therapieverlauf kann daher – auch bei einer Insulinbehandlung – meistens verzichtet werden.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Der HbA1c-Wert sollte bei Vorstellung der Schwangeren vor 24 SSW und Diagnose eines manifesten Diabetes ergänzend herangezogen werden (Härtegrad B).
- (2) Zum Zeitpunkt der Diagnose des GDM sollte ein HbA1c-Wert gemessen werden (Härtegrad B).
- (3) Zur Therapiekontrolle hat der HbA1c-Wert keine Bedeutung (Härtegrad A).

6.1.4 Ketonkörper

Die Ketonkörper β -Hydroxybutyrat (β -HBA), Acetoacetat (AcAc) und Azeton sind katabole Produkte der freien Fettsäuren, wobei AcAc und β -HBA üblicherweise in annähernd äquimolaren Mengen vorhanden sind. Der Anteil an Aceton beträgt weniger als 5%. Das Gleichgewicht zwischen AcAc und β -HBA verschiebt sich jedoch bei Hypoxie, Fasten und metabolischen Störungen (Ketoazidose) zu Gunsten von β -HBA. β -HBA-Konzentrationen im Blut von gesunden Personen liegen nach nächtlichem Fasten $<0,5$ mmol/l (<5 mg/dl). Patienten mit gut dokumentierter diabetischer Ketoazidose (DKA) haben generell β -HBA-Konzentrationen >2 mmol/l (Sacks 2002 EK IV).

Ketonkörper können im Blut und Urin gemessen werden. Für die Diagnose oder die Überwachung einer diabetischen Ketoazidose (DKA) sind jedoch die üblicherweise verwendeten Urinketon-Tests nicht ausreichend zuverlässig, da im Urin ausschließlich AcAc und Azeton gemessen, β -HBA dagegen nicht erfasst wird. Bei DKA sind deshalb Ketonkörper-Messungen im Blut erforderlich, die eine quantitative β -Hydroxybutyrat-Bestimmung - den vorherrschenden Ketonkörperanteil bei Stoffwechsellagen - ermöglichen.

Der Ketonkörper-Metabolismus in der diabetischen Schwangerschaft ist sowohl für die Mutter als auch den Fetus von Bedeutung. In der Schwangerschaft ist die Ketonkörper-Produktion aufgrund von lipolytisch wirkenden Schwangerschaftshormonen, insbesondere HPL, beschleunigt. Positive Urin-Ketone werden in der ersten Morgenurin-Probe bei ca. 30 % aller schwangeren Frauen (mit und ohne Diabetes) gefunden (ADA 2001 EK IV). Eine zu geringe Kohlenhydrat- oder Kalorienzufuhr führt zu einem verstärkten Abbau der Fettspeicher, um den Energiebedarf zu decken (Hungerketose). In der Schwangerschaft geschieht dies schneller als außerhalb der Schwangerschaft, wenn es zu einem „Mangel“ an Glukose und Aminosäuren für den Fetus kommt. Ketone werden frei zum Fetus transportiert und dienen dort als Energiequelle. Sie sind nach heutiger Kenntnis ein normaler Energieträger für das fetale Gehirn, insbesondere in der späten Schwangerschaft (Jovanovic 1998 EK III) und können z.T. andere Nährstoffe ersetzen.

Hungerketosen können bei Frauen mit GDM bei inadäquater Kalorienzufuhr (s. Kap. Ernährung 6.2.2) oder bei absichtlicher Nahrungseinschränkung auftreten, um damit den Blutzucker zu senken und so eine Insulintherapie zu vermeiden. Diese Art von Ketonämie und Ketonurie unterscheidet sich von der diabetischen Ketoazidose (DKA), die bei Typ-1-Diabetes im Rahmen von Stoffwechsellagen aufgrund von Insulinmangel auftritt und oft eine infauste Prognose für den Fetus bedeutet (fetale Azidose mit intrauterinem Fruchttod).

Die Bedeutung der Ketone in der diabetischen Schwangerschaft und ihr Einfluss auf den Fetus wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien weisen auf den negativen Einfluss einer Hyperketonämie auf die fetale Entwicklung hin. Jovanovic (1998 EK III) fand bei Schwangeren mit Typ 1-Diabetes mit gut kontrolliertem Stoffwechsel im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangeren im ersten Trimester signifikant höhere β -HBA-Spiegel, die von der 6. SSW (2,5-fach höher) bis zur 12. SSW (1,6-fach höher) abnahmen (0,32-0,16 vs. 0,13-0,10 mmol/l). Dieser mäßige β -HBA-Anstieg war nicht assoziiert mit embryonalen Fehlbildungen, wie dies in Embryo-Kultur-Modellen mit 20-40-fach erhöhtem β -HBA nachweisbar war. Eine Ketose sollte jedoch auch in der Frühschwangerschaft vermieden werden, da ihr Einfluss auf embryonale Fehlentwicklungen nicht sicher auszuschließen ist.

Über eine negative Beziehung zwischen Ketonurie und der intellektuellen Entwicklung bei Kindern von diabetischen Müttern wurde in früheren Untersuchungen (Churchill 1969 EK III, Stehbens 1977 EK III, Naeye 1981 EK III) berichtet. Eine Studie von Rizzo (1991 EK IIb) untersuchte Schwangere mit Typ-1-Diabetes, GDM und stoffwechselgesunde Schwangere und deren Nachkommen im Alter von 2-5 Jahren. Bei den Kindern der Frauen mit Diabetes und Gestationsdiabetes fand sich eine umgekehrte Korrelation zwischen mütterlichen Plasma-Konzentrationen von β -HBA und freien Fettsäuren im dritten Trimester und der kindlichen Intelligenz-Entwicklung. Kein signifikanter

Bezug bestand zwischen HbA1c, Nüchtern-Plasmaglukose und Hypoglykämien der Mutter im zweiten und dritten Trimester und den Intelligenz-Scores der Kinder. Die Ketonurien während der Schwangerschaft korrelierten nicht mit den Test-Scores.

Gin (2006 EK IIa) untersuchte den Nutzen eines Ketonämie-Monitorings bei Frauen mit GDM im Vergleich mit stoffwechselgesunden Schwangeren. BMI und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft waren in der GDM-Gruppe höher, das Alter vergleichbar. Von der Kontrollgruppe wurden dreimal täglich Glukose- und Blutketon-Selbstkontrollen (nach dem Aufstehen, vor dem Mittag- und vor dem Abendessen) durchgeführt. Frauen mit GDM bestimmten zusätzlich die postprandiale Glukose. Von allen Frauen wurden außerdem Ketonkörper im Nüchtern-Urin gemessen. Die mittlere Ketonämie war in der Kontrollgruppe signifikant niedriger als in der GDM-Gruppe. Die Nüchtern-Ketonämie am Morgen differierte nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Ketonwerte vor dem Mittag- und vor dem Abendessen waren in der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Eine abschließende Beurteilung, ob die unterschiedlichen Ketonämie-Spiegel eine klinische Relevanz für das Schwangerschaftsergebnis bei GDM oder für die Gesundheit der Kinder haben, lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten.

Auch wenn die Ergebnisse der bisherigen Studien hinsichtlich ihrer Auswirkungen widersprüchlich sind, sollte eine Schwangerschafts-Ketose (einschließlich Hungerketose) in jedem Fall vermieden werden. Ein Monitoring wird empfohlen. Die Häufigkeit von Ketontestungen bei GDM ist jedoch nicht standardisiert (Metzger 1998 EK IV). Bei Schwangeren, die eine kalorien- oder kohlenhydrat-reduzierte Diät einhalten, werden Urinketon-Messungen vor dem Frühstück empfohlen, um Ketonurien, die durch den beschleunigten Fettabbau entstehen, entdecken und behandeln zu können (Metzger 1998 EK IV). Zur Bewertung der initialen Ernährungstherapie empfehlen sich zunächst tägliche Kontrollen. Konstant erhöhte Ketone können ein Anzeichen dafür sein, dass der Kalorien- oder Kohlenhydrat-Anteil des Essensplans angepasst werden muss. Wenn der Ernährungsplan stimmt und eingehalten wird sowie Blutglukose und Gewichtsentwicklung der Schwangeren im Zielbereich liegen, kann die Test-Frequenz auf 1-2 mal wöchentlich reduziert werden. Urinketon-Tests werden Frauen mit Diabetes in der Schwangerschaft außerdem als Monitoring bei akuter Erkrankung, persistierenden Hyperglykämien, kontinuierlicher Gewichtabnahme, Übelkeit mit Erbrechen und abdominellen Schmerzen empfohlen (ADA 2001 EK IV).

6.1.4.1 Ketonkörper-Messmethoden

Die halbquantitative Messung im Urin erfolgt mit Hilfe von Teststreifen, die eine Ablesung mehrerer Konzentrationsbereiche ermöglichen. Acetoacetat (AcAc) und Azeton reagieren mit Nitroprussidnatrium zu einem violett-farbigem Komplex (Legal-Probe), β -Hydroxybutyrat (β -HBA) wird nicht erfasst. Die Empfindlichkeit (analytische Sensitivität) für Acetoacetat liegt bei 0,5-1 mmol/l Urin (5-10 mg/dl); für Azeton ist der Test unempfindlicher, die Nachweisgrenze liegt hier bei ca. 5 mmol/l Urin (50 mg/dl). Referenzwert im Morgenurin: <0,5 mmol/l (<5 mg/dl) bezogen auf Acetoacetat (AcAc).

Ketonkörper sollen im frischen Urin gemessen werden. Bei zu langer Lagerung des nativen Urins zerfällt Acetoacetat oder wird durch Bakterien abgebaut. Dies führt zu falsch negativen Resultaten,

ebenso wie stark saurer Urin, z.B. nach Einnahme von großen Mengen Ascorbinsäure (ADA 2001 EK IV). Stark verfärbter Urin kann das Testergebnis negativ verfälschen.

Von praktisch-klinischer Bedeutung ist die Beziehung zwischen den Messergebnissen mit Ketonurie-Schnelltests und der gleichzeitig vorliegenden Ketonkörper-Konzentration im Blut, die in einer Studie von Heinemann (1994 EK IIb) untersucht wurde. Bei stoffwechselgesunden Probanden wurde mit 4 Schnelltests die Ketonurie (AcAc + Azeton) und die durch Fasten und körperliche Belastung provozierte Ketonämie (AcAc + β -HBA = KB) gemessen. Negative Messergebnisse im Urin korrespondierten mit Blut-Ketonwerten (KB) $<0,4$ mmol/l. Bei einer mittleren Ketonkörper-Konzentration im Blut von $0,8$ mmol/l zeigten die verwendeten semiquantitativen Schnelltests ein einfach positives (+) Ketonurie-Messergebnis. Eine zweifach positive (++) Ketonurie korrespondierte mit einer mittleren KB-Konzentration von $1,3$ mmol/l, eine dreifach positive (+++) Ketonurie mit $1,8$ mmol/l KB. Alle Schnelltests waren in ihrer diagnostischen Zuverlässigkeit vergleichbar.

Mit den Ketonurie-Schnelltests lassen sich jedoch diabetische Ketoazidosen nicht zuverlässig diagnostizieren. Hierzu sind direkte quantitative β -HBA-Messungen im Blut erforderlich, für die entsprechende Teststreifen und POCT-Geräte (z.B. Precision Xceed[®] - Messbereich $0-8$ mmol/l) zur Verfügung stehen.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Bei übergewichtigen Schwangeren mit kalorienreduzierter Diät sollten in der ersten Woche bis zum Erreichen einer ausgewogenen Ernährung und einer stabilen Gewichtsentwicklung (siehe 6.2.3.3) täglich Urinketonmessungen vor dem Frühstück unmittelbar aus dem frisch gelassenen Urin durchgeführt werden, danach reichen Urinketon-Kontrollen 1-2 mal wöchentlich (Härtegrad B).
- (2) Bei Urinketon-Ergebnissen von ++ oder +++ soll die tägliche Kalorien- und Kohlenhydratmenge gesteigert werden, bis Urinketon nur noch einfach positiv (+) oder negativ gemessen wird und eine beobachtete Gewichtsabnahme nicht weiter stattfindet (Härtegrad A).
- (3) Urinketon-Messungen sollen als Monitoring bei akuter Erkrankung, persistierenden Hyperglykämien, Übelkeit mit Erbrechen, abdominellen Schmerzen und kontinuierlicher Gewichtsabnahme eingesetzt werden (Härtegrad A).
- (4) Keton-Bestimmungen im Urin sollen nicht zur Diagnose oder Überwachung einer diabetischen Ketoazidose (DKA) angewandt werden; hierzu sind quantitative β -HBA-Messungen im Blut erforderlich (Härtegrad A).

6.2 Diabetologische Betreuung

Die diabetologische Betreuung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes soll grundsätzlich von Ärzten mit der Zusatzbezeichnung Diabetologie oder Diabetologen DDG vorgenommen werden. Die Beratung, Schulung und Betreuung erfolgt vorzugsweise ambulant.

6.2.1 Ärztliches Erstgespräch nach GDM-Diagnose

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 (IOM 2009 EK IV, IQWiG 2009 EK IV, Rasmussen 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
- Möglichkeit jederzeitiger Kontaktaufnahme mit dem Behandlungszentrum (24-h telefonische Erreichbarkeit).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Im ärztlichen Erstgespräch soll der Schwangeren unmittelbar nach der GDM-Diagnose die Struktur der Betreuung des GDM erläutert und ihr Gelegenheit gegeben werden, Fragen zu stellen (Härtegrad A).

(2) Auf die Bedürfnisse von Migrantinnen oder Analphabetinnen soll durch Hinzuziehen von Übersetzern und Begleitern sichergestellt werden, dass die geplanten Maßnahmen verstanden werden (Härtegrad A).

6.2.2 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 (CADA 2003 EK IV, ADA 2008 EK IV, Toeller 2005 EK IV, Toeller 2009 EK IV).

6.2.2.1 Nährstoffbedarf

Die Kost soll dem Nährstoffbedarf in der Schwangerschaft angepasst und kalorisch ausreichend sein (Toeller 2007 EK IV, DGE 2008 EK IV).

Empfohlene Nährstoffverteilung:

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

Eine Begrenzung der Kohlenhydratmenge (KH) auf 40-45% wirkt sich günstig auf eine Verminderung der postprandialen Blutglukosewerte aus. Der KH-Anteil sollte jedoch 40% nicht unterschreiten (Major 1998 EK IIa, Jovanovic 2000 EK IV) bzw. nicht unter 175 g/Tag liegen (IOM 2002 EK IV, Anderson 2006 EK IV, ADA 2008 EK IV). Auf schnell-resorbierbare Kohlenhydrate mit hohem glykämischem Index (GI) soll verzichtet werden (Moses 2006 EK IIb, ADA 2008 EK IV).

Der Ballaststoffgehalt der Nahrung sollte mindestens 30 g/Tag betragen. Kitzmiller (2008 EK IV) empfiehlt einen Ballaststoffanteil von 28 g/Tag in Form von Getreide, Obst und Gemüse. In einer prospektiven Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass sich durch ballaststoffreiche Kost mit niedrigem glykämischem Index bereits vor der Schwangerschaft das Risiko für Gestationsdiabetes senken ließ. Die Kombination von hohem glykämischem Index und niedrigem Ballaststoffgehalt war mit einem 2,15-fach (95%-KI: 1,04-4,29) höheren GDM-Risiko verbunden (Zhang 2006 EK IIb). Eine Untersuchung von Peterson zeigte eine direkte Assoziation des postprandialen Blutglukoseanstiegs zum Kohlenhydratanteil der jeweiligen Mahlzeiten (Peterson 1991 EK III, Jovanovic 2000 EK IV). Es wird deshalb empfohlen, die KH auf drei nicht zu große Hauptmahlzeiten und 2-3 kleinere Zwischenmahlzeiten (einschließlich einer Spätmahlzeit) über den Tag zu verteilen (Jovanovic 2004 EK IV, ADA 2008 EK IV). Hierdurch lassen sich postprandiale Blutglukosespitzen vermeiden, so dass sich u.U. eine Insulintherapie erübrigt.

Da der Blutglukoseanstieg morgens am größten ist (gesteigerte Insulinresistenz am frühen Morgen), sollte die Kohlenhydratmenge zum Frühstück niedriger sein als zum Mittag- oder Abendessen (Jovanovic 2000 EK IV, ADA 2008 EK IV). Zum Frühstück wird ein Kohlenhydrat-Anteil von 15-30 g bzw. 10-15 % der täglichen Kalorienmenge empfohlen (Jovanovic 2000 EK IV, Gutierrez 2005 EK IV). Eine kohlenhydrathaltige Spätmahlzeit verhindert zudem eine überschießende Ketonkörperbildung während der Nacht (ADA 2008 EK IV). Bei der Proteinzufuhr von bis zu 20 % der Gesamtenergie des Tages sind fettarme Milch- und Milchprodukte und fettarme Fleisch- und Wurstwaren zu bevorzugen.

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 sog. ADI-Werte (Acceptable Daily Intake = akzeptierbare tägliche Dosis) beachtet werden, ist ihre Anwendung unbedenklich (Duffy 2004 EK IV, Anderson 2006 EK IV).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Der Kohlenhydrat-Anteil soll nicht unter 40% der Tagesenergie bzw. unter 175 g/Tag liegen (Härtegrad A)
- (2) Lebensmittel mit hohem Ballaststoffanteil und niedrigem glykämischen Index sollen bevorzugt werden (Härtegrad A)
- (3) Die Nahrungsaufnahme sollte auf 5-6 Mahlzeiten pro Tag einschließlich einer Spätmahlzeit aufgeteilt werden (Härtegrad B)

6.2.2.2 Kalorienbedarf

Die empfohlene Kalorienzufuhr berücksichtigt das aktuelle Körpergewicht vor der Schwangerschaft (BMI), die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und die körperliche Aktivität (Wolff 2008 EK Ib). Der Kalorienbedarf beträgt – bezogen auf den BMI vor der Schwangerschaft - bei Untergewicht (BMI <18,5 kg/m²) ca. 35-40 kcal/kg KG, bei Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m²) ca. 30-34 kcal/kg KG, bei Übergewicht (BMI 25–29,9 kg/m²) ca. 25-29 kcal/kg KG; bei Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) kann auf ≤20 kcal/kg KG reduziert werden (Jovanovic 2000 EK IV). Zur Regulierung der Gewichtszunahme bei adipösen Schwangeren ist 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 (Franz 2002 EK IV, ADA 2008 EK IV). Eine Mindestkalorienmenge von 1600-1800 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 (KH-Menge nicht unter 175 g/die) (Anderson 2006 EK IV).

EMPFEHLUNG:

- (1) Eine moderate Kalorienrestriktion kann bei übergewichtigen Schwangeren sinnvoll sein, eine Hungerketose soll jedoch vermieden werden (Härtegrad A)

6.2.2.3 Bereiche empfohlener Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Die gewünschte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft orientiert sich am präkonzeptionellen BMI. Das Institute of Medicine (IOM 2009 EK IV) empfiehlt bei Untergewicht (BMI <18,5 kg/m²) eine Gewichtszunahme von 12,5-18 kg, bei Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m²) 11,5-16 kg, bei Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m²) 7-11,5 kg und bei Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) 5-9 kg. Weitere Einzelheiten enthält Tab.7.

Präkonzeptioneller BMI (kg/m ² / 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
≥ 30	5-9	0,2-0,3

Tab.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:

<http://www.gesundheitsinformation.de/sidgi2b65e7c1aed813252f50f2b70ca871ed/index.518.de.html>

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

Ein erhöhter präkonzeptioneller BMI ist mit dem verstärkten Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen assoziiert: Präeklampsie, Sectiorate, postpartale Hämorrhagien, Makrosomie (Bhattacharya 2007 EK IIb). Bei übergewichtigen und besonders adipösen Frauen ist auf eine adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zu achten. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde durch eine kontrollierte Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf in der Interventionsgruppe (BMI vor der Schwangerschaft 35 ± 4 kg/m² und Gewichtszunahme 6,6 kg) im Vergleich zur Kontrollgruppe (BMI 35 ± 3 kg/m² und Gewichtszunahme 13,3 kg) eine signifikante Verbesserung des Glukosemetabolismus nachgewiesen. Mit 27 SSW waren in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl Nüchtern-Insulin als auch Leptin um 20% reduziert, mit 36 SSW lag das Insulin um 23 % und die Nüchtern-Blutglukose um 8% niedriger (Wolff 2008 EK Ib).

Eine große populationsbasierte Kohortenstudie untersuchte bei adipösen Schwangeren den Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem BMI, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sectio, SGA- und LGA-Kinder). Die niedrigste Komplikationsrate fand sich bei einem BMI zwischen 30-34,9 kg/m² mit einer Gewichtszunahme von 4,5-11,5 kg, bei einem BMI zwischen 35-39,9 kg/m² mit einer Gewichtszunahme von 0-4,5 kg und bei einem BMI ≥ 40 kg/m² sogar bei einem Gewichtsverlust bis -4,5 kg (Kiel 2007 EK IIb). Eine weitere Kohortenstudie beschreibt eine Risikoreduktion von Schwangerschaftskomplikationen bei präkonzeptionellem Übergewicht oder Adipositas Grad 1 und 2 mit einer Gewichtszunahme von maximal 6,7-11,2 kg, bei Adipositas Grad 3 mit einer Gewichtszunahme von <6,7 kg. Bei allen Frauen mit Normalgewicht, Übergewicht oder Adipositas war die Rate an Komplikationen (Sectio, Gestationshypertonie, LGA- oder SGA-Kinder) niedriger, wenn die für die Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme nicht überschritten wurde im Vergleich zum Schwangerschaftsergebnis bei deutlich höherer Gewichtszunahme (Crane 2009 EK IIb).

EMPFEHLUNG:

(1) In der Schwangerschaft soll auf eine kontrollierte Gewichtszunahme geachtet werden, insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Frauen (Härtegrad A).

6.2.4 Schulung

Zur Schulung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes existiert kein vom Bundesversicherungsamt akkreditiertes oder von der DDG zertifiziertes Schulungsprogramm. Ebenso existiert kein entsprechendes Curriculum. Daher soll (und muss) die Schulung sich analoger Elemente aus zertifizierten Schulungsprogrammen anderer Diabetestypen bedienen, die je nach Aufwand der notwendigen Therapie und individueller Erfordernisse angewendet werden müssen. Folgende Schulungselemente kommen prinzipiell zum Tragen:

- Strukturiertes Erstgespräch nach Diagnosestellung mit Information und Beratung.
- Einweisung in die Blutglukoseselbstkontrolle, Protokollführung, Nachkontrollen.
- Ernährungstherapie: Erstellen eines individuellen schriftlichen KE-Plans, KE-Training, Überprüfen der verordneten Ernährungsweise mit evtl. Anpassung (z.B. mittels Ernährungsprotokollen).
- Schulung zu Ernährung, Bewegung, Nikotinkarenz und allgemeiner Lebensführung.
- Hinweis auf lokal verfügbare geeignete Bewegungsprogramme (z.B. an Kliniken, in Familienbildungsstätten oder Sportvereinen).
- Schulung in der individuell umzusetzenden Insulintherapie (ICT, CT).
- Hinweise zum Nachsorgeprogramm, beginnend mit einem oGTT 6-12 Wochen postpartal.

Die pharmazeutische Industrie und Buchverlage haben „Schulungsprogramme“ oder auch „Protokollhefte“ zur Selbstkontrolle für Schwangere mit GDM in Umlauf gebracht. Diese Schulungsprogramme sind nicht akkreditiert oder evaluiert und weichen mit einigen Inhalten von den Empfehlungen und Leitlinien ab. An die Schwangeren abgegebenes schriftliches Material sollte daher vorher besonders sorgfältig auf Kongruenz mit den Leitlinien-Empfehlungen geprüft werden.

EMPFEHLUNG:

(1) Die Schulung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes soll sich unter individuellen Gesichtspunkten an analogen Inhalten bereits existierender Schulungsprogramme orientieren (Härtegrad A).

6.3 Pharmakotherapie

6.3.1 Insulintherapie

Die Therapie des GDM erfordert die Erstellung eines individuellen Therapieplans. Können die Stoffwechselziele durch die angeführten Lebensstilmaßnahmen, insbesondere die

Ernährungstherapie, allein nicht erreicht werden, ist eine Insulintherapie zu initialisieren (Metzger 1998 EK IV). 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. Meist ist sowohl die Gabe eines NPH-Insulins abends oder auch zweimal täglich morgens und abends als auch von Kurzzeitinsulin zu den Hauptmahlzeiten und zur Korrektur notwendig.

Die Gabe von Mischinsulin ist aufgrund der Fixkombination von kurz- und langwirksamen Insulin und der schlechteren Steuerbarkeit meist weniger günstig. Zu bedenken ist auch, dass für Mischinsulin-Analoga derzeit keine Studien für die Schwangerschaft vorliegen und sie deshalb nicht verabreicht werden sollten. Daher kommt die konventionelle Insulinsubstitution nur für solche Fälle infrage (z.B. Analphabetin, Immigrantin, mangelnde Compliance), in denen Insulin notwendig, aber die intensivierete 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. 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.

Erster Anhaltspunkt zur Einleitung der Insulintherapie sind mehrfache, systematische Überschreitungen der Zielwerte (mindestens *zwei* präprandial und/oder postprandial erhöhte Werte *pro 4-Punkt-Tagesprofil* an mindestens *zwei* Tagen *hintereinander*) unter Berücksichtigung der individuellen Stoffwechselsituation und Messgenauigkeit der Schwangeren im Vergleich zur Referenzmethode. Die Insulintherapie sollte möglichst immer unter Berücksichtigung der aktuellen fetalen Ultraschallparameter (insbesondere der Perzentile des Abdominalumfangs) eingeleitet werden. Liegen die fetalen Ultraschallparameter nicht vor, sollten entsprechende Messungen dringlich veranlasst werden. Ohne Ultraschalluntersuchung des Fetus soll eine Insulintherapie bei Überschreiten der Mehrzahl (>50%) der Zielwerte innerhalb von einer Woche gestartet werden.

Die Insulintherapie soll individuell begonnen werden und von der Schwangeren selbst durchgeführt werden. Eine intensivierete, 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 meist nicht signifikant waren. Für Insulin aspart liegt eine randomisierte kontrollierte Studie bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes vor, die für die Sicherheit der Anwendung in der gesamten Gravidität spricht (Hod 2008 EK Ib). Für alle anderen Analoga -

Ausnahme: Insulin lispro - ist die Datenlage derzeit unzureichend, weshalb sie in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden sollen.

Die Anwendung von Insulinpumpen bei Gestationsdiabetes ist prinzipiell möglich und der subcutanen Insulintherapie in bestimmten Fällen vom Schwangerschaftsausgang her gleichwertig (Simmons 2001 EK III), jedoch in den meisten Fällen 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 zu erwägen.

Die Insulineinstellung sollte einem in der Betreuung von Schwangeren erfahrenen Diabetologen oder der diabetologischen Spezialsprechstunde eines Perinatalzentrums vorbehalten sein. Der Insulinbedarf ist aufgrund der peripheren Insulinresistenz in der Schwangerschaft meist deutlich höher als bei Typ-1-Diabetes, schwere Hypoglykämien treten seltener auf. Begonnen wird je nach Blutglukose-Tagesprofil üblicherweise mit 0,4 (0,3-0,5) I.E./kg aktuellem KG, häufig werden gegen Ende der Gravidität auch 0,6-1 I.E./kgKG oder mehr benötigt (Hadden 2001 EK IV).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Die Insulinindikation soll erstmals innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Basistherapie (Ernährung, Bewegung) unter Berücksichtigung der Blutglukose-Selbstkontrollen, Blutglukose-Laborkontrollen und biometrischer Daten von Mutter und Fetus und danach kontinuierlich im Behandlungsprozess nach Maßgabe der Betreuer überprüft werden (Härtegrad A).

(2) Bei Nüchtern-Glukosewerten >110 mg/dl sollte die sofortige Insulintherapie erwogen werden (Härtegrad B).

(3) Die optimale Insulinstrategie ist eine ICT mit einer anfänglichen Insulintagesdosis von 0,4 (0,3-0,5) I.E. Humaninsulin pro kg aktuellem Körpergewicht, Unterdosierungen sollen vermieden werden (Härtegrad A).

(4) Können kurzwirksame Humaninsuline bei ausreichender Dosierung die postprandialen Blutglukosewerte nicht zielgerecht absenken, sollte der Wechsel auf Insulin aspart oder lispro erwogen werden (Härtegrad B).

(5) Langwirksame Insulinaloga sollen nicht eingesetzt werden (Härtegrad A).

(6) Die Insulineinstellung sollte in der Regel ambulant begonnen werden und in der Betreuung von diabetischen Schwangeren erfahrenen Diabetologen und Perinatalmediziner mit entsprechenden Schwerpunkten vorbehalten bleiben (Härtegrad B).

6.3.1.1 Insulintherapie unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums im Ultraschall

Auch bei Erreichen der Blutglukoseziele ist bei GDM mit einer erhöhten Makrosomierate zu rechnen. Die Makrosomierate kann zwar durch eine sehr 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 EK Ib; Landon 2009

EK Ib), 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).

Normalisierung des Wachstums ist jedoch ein wichtiger Parameter nicht nur in Hinsicht auf die akuten geburtshilflichen Parameter sondern auch für die Langzeitmorbidity, da makrosom geborene Kinder von Müttern mit GDM ein erhöhtes Risiko für Adipositas (Schaefer-Graf 2005 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 1997a EK Iib).

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

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 AU modifiziert wurden. Bei einem AU >75. Perzentile wurde die Therapie intensiviert, in dem zusätzlich zu den Basismaßnahmen Insulin gegeben wurde, um 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]) zu erreichen. Bei normalem Wachstum des fetalen AU wurden hingegen höhere mütterliche Blutzuckerwerte (Bonomo 2004 nüchtern bis 100 mg/dl [5,6 mmol/l], 2 h postprandial bis 140 mg/dl [7,8 mmol/l]; Kjos und Schaefer-Graf 2007 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 durch die traditionell ausschließlich an mütterlichen Blutglukosewerten orientierten Strategie (Schaefer-Graf 2003 EK Ib). Es konnte bei bis zu 38% der Frauen mit Hyperglykämie auf eine Insulintherapie verzichtet werden (Kjos 2007 EK Ib), bei 24% der Frauen mit Normoglykämie wurde Insulin aus fetaler Indikation gegeben (Schaefer-Graf 2003 EK Ib). Bei Kindern aus der Hochrisiko-Gruppe mit fetalem AU >75. Perzentile während der Schwangerschaft war die Rate an LGA, Sectiones und neonataler Morbidity deutlich niedriger als in der konventionellen Gruppe. In der Niedrigrisiko-Gruppe mit AU <75. Perzentile traten trotz Verzicht auf Insulintherapie Sectiones oder neonatale Morbidity 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 modifiziertem 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 Ia).

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).

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

Eine Longitudinalstudie bei 2000 Schwangeren mit GDM, bei denen in dreiwöchigen Abständen der fetale AU gemessen wurde, zeigte, dass bei Schwangeren ohne Risikofaktoren für neonatale Makrosomie (Identifizierte Risikofaktoren: BMI >30 kg/m², Z.n. 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 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 28-31 SSW wurden bei Frauen ohne Risikofaktoren 92,5% der Kinder mit normalen Geburtsgewicht geboren, weitere Ultraschalluntersuchungen erhöhten den prädiktiven Wert nicht (Schaefer-Graf 2010 EK IIB).

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 ist die 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 >75 . Perzentile lagen oder ob isoliert nur das Abdomen vergrößert war. Bei Ausschluss eines Terminfehlers ist bei Ersterem eher von einer genetisch bedingten und nicht diabetesassoziierten Makrosomie auszugehen. Dies sollte bei der Entscheidung über eine Insulintherapie berücksichtigt werden.

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 ist die Orientierung an der Studie von Bonomo sinnvoll, der je nach fetalem AU modifizierte nüchterne Blutglukosezielwerte um 10 mg/dl (0,6 mmol/l) oberhalb/unterhalb des empfohlenen nüchternen Zielwert <90 mg/dl (5 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 (Bonono 2004 EK Ib). Der Nutzen des differenzierten Vorgehens je nach symmetrischer oder asymmetrischer Makrosomie ist bisher noch nicht durch kontrollierte Studien belegt. Das vorgeschlagene Konzept findet entsprechend dem Design der Studien erst ab 24 SSW Anwendung. Vor 24 SSW ist die Ansprechbarkeit des fetalen Pankreas und dementsprechend die fetale Insulinbildung zu wenig ausgeprägt, um über die Bildung von abdominellem subkutanem Fettgewebe und Vergrößerung der insulinsensitiven Abdominalorgane zu einem vergrößerten AU zu führen.

Das GDM-Management unter Einbeziehung des fetalen Wachstums erfordert eine enge Kooperation und zuverlässige Befundübermittlung (Eintragung der AU-Perzentile in den Mutterpass) zwischen Gynäkologen und Diabetologen.

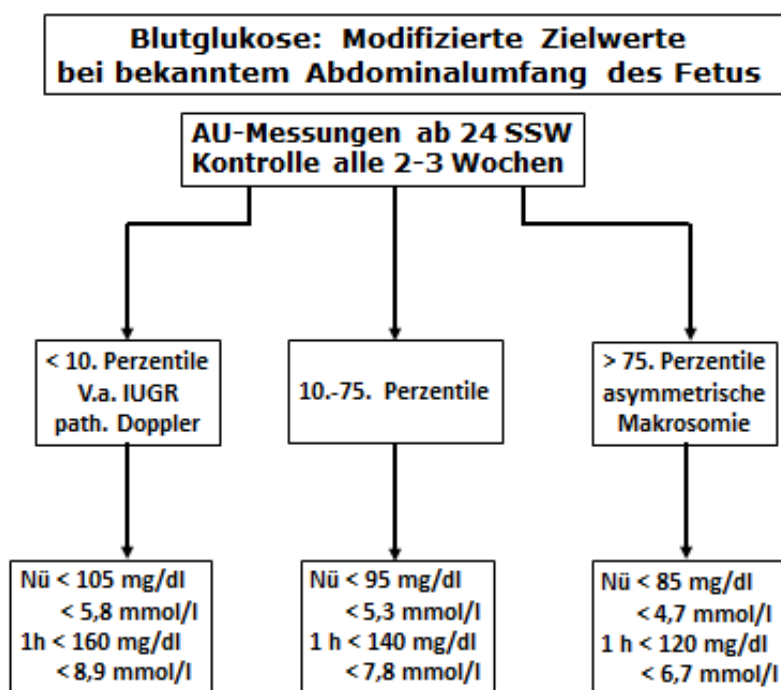


Abb.3.1

Empfehlung für praktisches Vorgehen der Therapieführung mit Berücksichtigung des fetalen AU (AU=Abdominalumfang des Fetus). Als Hinweis auf ein asymmetrisches Wachstum gelten z.B. die Maße des fetalen Kopfumfanges und der Femurlänge <90.Perzentile bei einem AU >75.Perzentile.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Bei der Indikationstellung zur Insulintherapie soll das Wachstum des fetalen Abdominalumfangs, der mit den fetalen Insulinspiegeln korreliert, möglichst immer berücksichtigt werden. (Härtegrad A).
- (2) Eine Modifikation der Blutglukose-Zielwerte in Abhängigkeit vom Wachstumsmuster des Feten soll sowohl eine Über- als auch eine Untertherapie der Schwangeren vermeiden helfen (Härtegrad A).

(3) Von den Schwangeren mit GDM gemessene Blutglukose-Selbstkontrollwerte sollen zur Therapiesteuerung möglichst immer zeitnah mit fetalen Wachstumsparametern abgeglichen werden (Härtegrad A).

6.3.1.2 Insulintherapie unter Berücksichtigung von Fruchtwasser-Insulinspiegeln

Der fetale Hyperinsulinismus ist das pathogenetische Bindeglied für die Entwicklung einer diabetogenen Fetopathie. Da Insulin über die Niere ausgeschieden wird, erlaubt der Insulingehalt im Fruchtwasser eine Aussage über die fetale Insulinproduktion. Zwischen den mütterlichen Blutzuckerwerten und den fetalen Insulinwerten besteht nur eine schwache Korrelation, daher wäre für eine individuell angepasste Therapie die Bestimmung der Fruchtwasserinsulinwerte aussagekräftiger (Weiss 1998 EK IIa, Kainer 1997a EK IIb). Die erforderliche Amniozentese ist aber ein invasiver Eingriff, daher wird die Methode nicht routinemäßig durchgeführt, sondern der Einsatz erfolgt im Rahmen von Studien und bei speziellen Fragestellungen.

6.3.2 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 und kann nur als Off-Label-Use im Rahmen eines Heilversuches verordnet werden.

Es liegen randomisiert kontrollierte Studien vor, die bei Schwangerschaften mit insulinpflichtigem GDM den Einsatz von Glibenclamid (Langer 2000 EK Ib, Bertini 2005 EK Ib, Anjalakshi 2006 EK Ib) bzw. Metformin (Rowan 2008 EK Ib, Balani 2009 EK IIa) mit dem Einsatz von Insulin in Bezug auf mütterliche und kindliche Ergebnisse vergleichen und als gleichwertig bezeichnen. Eine Metaanalyse, die diese Ergebnisse bewertend zusammenfasst (Nicholson 2009 EK Ib), hebt jedoch in der Schlussfolgerung hervor, dass zur Zeit noch zu wenig evidenzbasierte Daten vorliegen, um eine allgemeine Empfehlung für den sicheren Einsatz von oralen Antidiabetika rechtfertigen zu können. In einer retrospektiven Studie (Jacobson 2005 II b) wird eine höhere Rate an Präeklampsie in der mit Glibenclamid behandelten Schwangerengruppe festgestellt (12% versus 6% p=0,02).

Es fehlen noch langfristige Kontrolluntersuchungen auf metabolische Probleme und Gewichtsentwicklung der Kinder exponierter Mütter. Es ist nachgewiesen, dass Metformin hochgradig plazentagängig ist (Kovo 2008 EK III), die Konzentration im fetalen Blut erreicht bis zu 50% der mütterlichen Konzentration (vergleichbar der von Diazepam). Die NICE-Empfehlungen 2008 (NICE 2008 EK IV) haben die Anwendung von Metformin bereits als Alternativbehandlung bei GDM mit aufgenommen. Trotzdem ist zu einer Zurückhaltung des Einsatzes von Metformin außerhalb kontrollierten Studien zu raten, und zwar bis weitere Studien vorliegen, die einen höheren Anteil von Kauskasierinnen einbeziehen und Langzeitbeobachtungen der Kinder vorliegen. 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

EMPFEHLUNGEN:

(1) Sulfonylharnstoff-Präparate, wie z.B. Glibenclamid und das Biguanidpräparat Metformin sollen bei Schwangeren mit GDM nicht eingesetzt werden (Härtegrad A).

(2) 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 (Härtegrad A).

6.4 Körperliche Bewegung, Sport

Das körperliche Leistungsniveau nimmt im Verlauf der Schwangerschaft physiologisch ab. Regelmäßige körperliche Bewegung oder Sport mindern das Risiko für einen GDM und verbessern die Belastbarkeit während Schwangerschaft und Geburt, besonders bei präkonzeptionell adipösen Frauen (Santos 2005 EK Ib, Zhang 2006 EK I Ib, Korsten-Reck 2009 EK IV). Die Verbesserung der Glukosetoleranz erklärt sich über eine verbesserte Insulinsensitivität (Retnakaran 2009 EK I Ib).

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 schwangerschaftsspezifischen Kontraindikationen (z.B. vorzeitige Wehen, Blutungen, ausgeprägte Ödeme, Blutdruckanstieg) soll rechtzeitig durch den Frauenarzt individuell beraten werden. Auch während der Schwangerschaft kann bei Wunsch der Schwangeren mit einem aeroben Ausdauertraining auf leichtem bis mittlerem Niveau neu begonnen werden.

In Einzelsituationen kann z.B. ein schnellerer Spaziergang von 20-30 Minuten Dauer nach einer Hauptmahlzeit den Blutglukoseanstieg verringern, die Nüchternglukose reagiert aber erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung von mindestens 7-10 Tagen (Artal 2006 EK I Ib).

In einer großen Kohortenstudie wurden bei 2.950.000 Frauen ohne und 105.600 Frauen mit GDM die demographischen und persönlich zugeordneten Daten verglichen (Snapp 2008 EK I Ib). Es wurde der Einfluss körperlicher Aktivität während der Schwangerschaft bei 75.160 Schwangeren mit GDM näher analysiert: Die GDM-Kohorte wurde in eine Gruppe mit definierter körperlicher Aktivität (N=20.458) und eine Gruppe ohne diese Aktivität (N=54.702) eingeteilt. Der Bewegungsgruppe wurden Schwangere dann zugeordnet, wenn sie sich dreimal pro Woche oder häufiger mindestens 30 Minuten lang während der Schwangerschaft für eine Dauer von sechs Monaten oder länger körperlich bewegten. Als Ergebnisparameter wurden entweder die Geburt eines LGA-Kindes (hier definiert als > 95.Perzentile) oder ein „krankes Kind“ primär festgelegt. Als „krankes Kind“ galt ein Kind, das nach der Geburt zur neonatologischen Intensivüberwachung im gleichen Haus oder als Notfall in eine andere Klinik verlegt wurde.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Häufigkeiten bei der Geburt eines LGA-Kindes: 9,46% in der Nicht-Bewegungsgruppe und 0,73% in der Bewegungsgruppe (p=0,0017). Damit war das relative Risiko für die Geburt eines LGA-Kindes 12,9 mal höher bei GDM-Schwangerschaften (95%-KI: 10,9-15,2), wenn die Bewegungsfrequenz der Schwangeren das definierte Kriterium

nicht erfüllte. Als primäre körperliche Belastung in der Bewegungsgruppe wurden 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%) angeben.

Eine norwegische Bevölkerungsstudie (Owe 2009 EK Iib) mit 38.869 ausgewerteten Schwangerschaften der Jahrgänge 2001-2005 kam zu dem Ergebnis, dass regelmäßige körperliche Bewegung (zügiges Spaziergehen, leichter Dauerlauf, Tanzen, Aerobic) zu den Untersuchungszeitpunkten 17 SSW und 30 SSW mindestens 3x/Woche bei Nulliparae und Multiparae das Risiko für eine LGA-Geburt signifikant reduzierte. In der Kohorte waren Frauen mit GDM eingeschlossen, aber nicht extra ausgewertet worden. Regelmäßige Bewegung vor der Schwangerschaft hatte dagegen keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer LGA-Geburt. Die Wahrscheinlichkeit für ein exzessives Geburtsgewicht konnte bei Schwangeren mit regelmäßiger Bewegung um 23-28% reduziert werden.

Vier randomisierte Studien mit kleinen Zahlen verglichen GDM-Schwangerschaften mit Diät vs. Diät und zusätzlichem körperlichem Bewegungsprogramm. Nach 6 Wochen Armbewegungsübungen (Armergometrie) sitzend im Stuhl für 20 Minuten dreimal pro Woche unter Anleitung verbesserten sich HbA1c, GCT und der 1-h-Postprandialwert in der Bewegungsgruppe signifikant, die Effekte waren nicht sehr ausgeprägt (N=19, Jovanovic-Peterson 1989 EK Ib). Jeweils 30 Minuten unterschiedlicher Übungen (pro Woche 2x zu Haus, 2x in der Ambulanz), beginnend vor 34 SSW mit 70% VO_{2max} , brachten keine Verbesserung der Stoffwechsel-Parameter in der Interventionsgruppe (N=33, Avery 1997 EK Ib). Kraftübungen 2-3x/Woche machten bei Frauen mit Übergewicht signifikant seltener eine Insulinbehandlung erforderlich. Wenn in der Bewegungsgruppe weniger als 2x/Woche die Übungen gemacht wurden, so war die Insulinrate 67% verglichen mit 30%, wenn mindestens 3x/Woche geübt wurde. Insulintagesdosis und der Vergleich aller gemessenen, postprandialen Blutglukosewerte war in der Gruppe Bewegung + Diät + Insulin niedriger als in der Gruppe Diät + Insulin (N=16, Brankston 2004 EK Ib). Eine einzelne Bewegungseinheit mit mittlerer Intensität (30 Minuten mit 60% VO_{2max}) konnte keine Verbesserung des Blutglukoseverlaufes nach einer Mischkostmahlzeit mit 600 kcal belegen (N=6, Cross-over-Design, Lesser 1996 EK Ib).

Eine ältere randomisierte Studie untersuchte den Stoffwechselverlauf und das Schwangerschaftsergebnis mit einem Design Diät + Bewegung vs. Diät + Insulin. Bei den untersuchten übergewichtigen Hispanierinnen konnte nachgewiesen werden, dass durch ein Bewegungsprogramm mit 3 x 45 Minuten Fahrradergometer-Training mit 50% VO_{2max} im Vergleich zu einer Insulin-Therapie gleich gute Blutglukosekontrolle und Schwangerschaftsergebnisse erreicht werden konnten. (N=41, Bung 1991 EK Ib).

Die bislang größte und aktuelle, randomisierte Studie analysierte die Auswirkungen von Widerstandsübungen mit einem elastischen Band (N=64, de Barros 2010 Ib). Das Zirkeltraining belastete nacheinander die Muskeln von Brust, Rücken, Bizeps, Trizeps, Deltoid, Quadrizeps, Hüfte und Waden. Eine Zirkelserie beanspruchte alle acht Stationen nacheinander mit jeweils 15 Wiederholungen pro Muskelgruppe (Station) mit einer dazwischen liegenden Pause von 0,5-1 Minute. In den ersten beiden Wochen absolvierten die Schwangeren pro Tag zwei Zirkelserien, ab

der 3. Woche drei Zirkelserien. Als Ziel wurden Blutglukosewerte nüchtern/präprandial <95 mg/dl ($5,3$ mmol/l) und postprandial <120 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%, $p=0,006$).

Zusammengefasst senkt regelmäßiges körperliches Training mindestens 3x/Woche von leichter bis mittlerer Intensität für eine Dauer von jeweils 30 Minuten die LGA-Rate und kann außerdem die Rate notwendiger Insulinbehandlungen reduzieren sowie zu einer Einsparung der täglichen Insulineinheiten führen. Das Bewegungsprogramm muss strukturiert, zur Einübung unter Anleitung und danach mindesten 10 Tage absolviert werden, damit systematische Blutglukoseabsenkungen erreicht werden. Unter dem Gesichtspunkt kostengünstiger, 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, ist ein im häuslichen Milieu durchgeführtes, strukturiertes Armbewegungsprogramm im Sitzen eine Alternative.

Beispielübungen können im Internet abgerufen werden:

http://www.schwangerschaft-und-diabetes.de/fileadmin/user_upload/pdf/AerobicmitBauch.pdf

Keine Erkenntnisse liegen zu möglichen Vorteilen einer Kombination aus aeroben Bewegungsübungen und Kraftübungen vor.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollen sich alle Schwangeren regelmäßig körperlich bewegen (Härtegrad A).

(2) Aerobes Ausdauertraining leichter bis mittlerer Intensität oder Krafttraining kommen nach den Präferenzen der Schwangeren infrage (Härtegrad A).

(3) Als einfachste Art der körperlichen Bewegung ohne Hilfsmittel soll zügiges Spaziergehen von mindestens 30 Minuten Dauer mindestens 3 x wöchentlich durchgeführt werden (Härtegrad A).

7 Geburtsmedizinische Betreuung

7.1 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, A. 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. (ACOG 2001 EK IV).

7.1.1 Sonografie

I. Trimenon:

Zusätzlich zu dem nach den Mutterschaftsrichtlinien durchzuführenden ersten Ultraschallscreening (8+0 bis 11+6 SSW) sollen Schwangere mit früher durchgemachtem GDM über die Möglichkeit der frühen Risikoabschätzung für kongenitale Fehlbildungen im Rahmen der Nackentransparenz-Messung mit 11-14 SSW aufgeklärt werden. Die Gesamtrate kongenitaler Fehlbildungen war nach den Angaben aus dem ungarischen Fehlbildungsregister bei Schwangeren mit GDM (Banhidy 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 ein minimales, aber signifikant erhöhtes Risiko für große kongenitale Fehlbildungen ohne Verbesserung im Zeittrend (2,3 vs. 1,9%; OR 1,19-1,71; Fadl 2010 EK III). 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, Banhidy 2010 EK Iib).

II. Trimenon:

Bei GDM mit einer Diagnose vor 24 SSW und mit zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhte Blutglukose- und HbA1c-Werte, anamnestisch Herzfehlbildungen, Adipositas) erfolgt mit 19-22 SSW eine differenzierte Organdiagnostik entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien. In diesen Fällen ist aufgrund einer erhöhten Fehlbildungsrate eine Ultraschalluntersuchung angeraten, die den Anforderungen der DEGUM-Stufe II entspricht. Bei Schwangeren, die bei Diagnose des GDM sehr hohe Nüchtern-Blutglukosewerte aufweisen und der V.a. 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 1996 EK Iib) vs. 2,1% bei Werten <120 mg/dl (6,7 mmol/l).

III. Trimenon

Eine Biometrie in 2-3-wöchigen Abständen, bei auffälligem Wachstumsverhalten (Makrosomie, IUGR) in entsprechend kürzerem Intervall, ist empfehlenswert. Dabei ist vor allem der Abdomenumfang ein wichtiger Parameter zur Erfassung einer diabetogenen Makrosomie (siehe 6.3.1.2)

Vor der Entbindung sind die Erhebung eines Schätzwertes und die Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen und Kopf empfehlenswert, da die fetale Makrosomie ein 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 bei der diabetesbedingten Makrosomie, 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 ≥ 4.800 g nur eine Wahrscheinlichkeit von 50% besteht, dass das Geburtsgewicht bei ≥ 4.500 g liegt (McLaren 1995 EK Iib).

Faktoren wie der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft, eine präkonzeptionell bereits bestehende Insulinresistenz sowie die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sind zusätzliche Prädiktoren für eine Makrosomie (Catalano 2003 EK III). In der HAPO-Studie nahm das fetale Geburtsgewicht mit jeder Standardabweichung der Blutglukose signifikant zu. (OR 1,37-5,01) Das geschätzte Gewicht zeigte zwischen der tiefsten und höchsten Glucosekategorie einen Unterschied von 240 bis 300 g (HAPO Cooperative Research Group 2008 EK Iib).

7.1.2 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).

7.1.3 Kardiotokografie (CTG)

Die Mutterschaftsvorsorge bei diätetisch eingestellten Schwangeren mit GDM ohne zusätzliche Komplikationen entspricht den üblichen Richtlinien. CTG-Kontrollen sind daher erst mit Erreichen des Geburtstermines erforderlich (AWMF-Leitlinie 015/065 „Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung“). Bei Insulintherapie des GDM ist die Überwachung identisch wie bei einer Schwangeren mit Typ-1-Diabetes mellitus, entsprechend der Leitlinie zur Betreuung diabetischer Schwangerer (AWMF-Leitlinie 057/023), die CTG-Kontrollen ab 32 SSW mit auf die individuelle Situation angepasster Frequenz empfiehlt.

7.1.4 Antepartale Überwachung der Mutter

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 GDM von 2,32% und 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 2010 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).

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 (HAPO Cooperative Research Group 2010 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 (IADPSG 2009, EK IV). 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 EK Ib).

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 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 SSW auf Grund besserer Blutglukose-Einstellungen und interdisziplinärer Zusammenarbeit deutlich zurückgegangen (Dudley 2007 Evidenz IV).

7.1.5 Frühgeburt

Eine positive Assoziation bestand in der HAPO-Studie zwischen steigenden Glukosewerten und der Rate an Frühgeburten vor 37 SSW (HAPO Cooperative Research Group 2008 EK IIB). Der Einsatz von Glukokortikoiden (z.B. Betamethason, Celestan®) zur einmaligen Induktion der fetalen Lungenreife kann kurzfristig zu erheblicher Dekompensation der Blutglukose-Werte führen und sollte deshalb nur nach strenger Indikation erfolgen. Die Insulindosis muss individuell adaptiert bzw. eine Insulinbehandlung ab einem Blutglukose-Wert ≥ 200 mg/dl oder hyperglykämischen Symptomen erstmals begonnen werden.

Eine Tokolyse sollte nach entsprechender Risikoabklärung und Indikation vorzugsweise mit einem Oxytocin- oder Calciumantagonisten und nicht mit einem Betamimetikum durchgeführt werden, da es hierunter zu einem Anstieg der mütterlichen Blutglukose kommt, verstärkt durch die meist gleichzeitig verordnete Bettruhe. Ein oGTT zur GDM-Diagnostik kann erst mindestens 5 Tage nach abgeschlossener Lungenreifung und vollständiger Mobilisierung unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden.

7.2 Geburtsplanung, Geburt

7.2.1 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, DGGG 2008 EK IV). Obige Empfehlungen entsprechen der Leitlinie zur „Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter“, AWMF 024/006 und dem Beschluss des G-BA betreffend Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen (Bundesanzeiger Nr. 205, S.15684, 28.10.2005).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Schwangere mit diätetisch eingestelltem GDM sollte die Entbindung in einer Klinik mit besonderer diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie angeraten werden (Härtegrad A).

(2) Schwangere mit insulintherapiertem GDM müssen richtlinienkonform in einem Perinatalzentrum LEVEL 1 oder 2 entbunden werden (Härtegrad A).

7.2.2 Geburtseinleitung/Priming (Anwendung von Prostaglandinen)

Grosse randomisierte Studien zur Frage der „Einleitung vs. abwartendes Vorgehen“ bei GDM fehlen (Mozurkewich 2009 Evidenz IV). Nach einem Cochrane Review, in den eine randomisierte Studie mit 200 vorwiegend insulintherapierten Schwangeren mit GDM eingeschlossen wurde, reduzierte sich das Risiko für eine Makrosomie bei elektiver Einleitung mit 38+0 SSW um 44% (10 % vs. 23% RR 0,56, 95%-KI: 0,32-0,98), ohne das Risiko für eine Schulterdystokie signifikant zu reduzieren (3 Fälle einer Schulterdystokie in der abwartenden Gruppe vs. 0 in der eingeleiteten Gruppe). Die Sectiorate (7% vs. 8%; RR 0,81; 95%-KI 0.52-1.26) blieb unverändert, es gab keinen Unterschied bei der mütterlichen oder perinatalen Morbidität, allerdings war die Fallzahl zu klein, um dazu eine abschliessende Aussage machen zu können (Kjos 2007 EK Ib). Dieses Ergebnis wurde auch in zwei Übersichtsarbeiten mit der oben erwähnten randomisierten Studie und 4 Beobachtungsstudien bestätigt (Boulvain 2000 EK IV, Witkop 2009 EK IV).

In der ACHOIS-Studie wurden signifikant mehr Schwangere in der Interventionsgruppe eingeleitet (39% vs 29%, RR 1,36; 95%KI: 1,15-1,62), ohne die Sectiorate zu erhöhen (31 versus 32% RR 0,97; 95%-KI: 0,81-1,16). Die Rate an schweren perinatalen Komplikationen (Tod, Schulterdystokie, Humerusfraktur, Plexusparese) konnte in der Interventionsgruppe signifikant reduziert werden (1% vs. 4% RR 0,33, 95%-KI: 0,14-0,75) (Crowther 2005 EK Ib).

Da die Daten nicht eindeutig sind, findet sich in der Empfehlung der „5th Workshop Conference on GDM“ der Hinweis, dass bei gut eingestelltem GDM auch ein Überschreiten des Termins erlaubt werden sollte (Metzger 2007 EK IV). Bei Schwangeren mit insulinbehandeltem GDM erscheint jedoch ein Vorgehen wie bei Frauen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes sinnvoll. Das ACOG empfiehlt, dass insulinbehandelte Schwangere mit gut kontrolliertem Diabetes und ohne bedeutsame geburtshilfliche Probleme bis zum Termin gehen dürfen, aber möglichst nicht über den Termin hinaus (ACOG 2006 EK IV).

Wird die Geburt eingeleitet, sind kurzwirksame Insuline zur besseren Steuerbarkeit einzusetzen. Bei Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit soll kurzwirksames Insulin nur nach vorheriger Blutglukosemessung injiziert werden. Die Blutglukose-Zielwerte sollten unter der Geburt bei 80 - 130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l) liegen.

7.2.3 Sectio-Entbindung

Kontrovers wird diskutiert, ab wann eine elektive Sectio durchgeführt werden sollte, um das Risiko für eine Schulterdystokie zu reduzieren, da auch hierzu keine randomisierten Studien vorliegen. Bei

Schwangeren mit Diabetes steigt das Risiko für eine Sectio-Geburt ab einem Geburtsgewicht von 4.250 g signifikant (Tab.9).

Geburtsgewicht	Diabetes	Ohne Diabetes	p-Wert
(g)	N=1.500 (%)	N=75.000 (%)	
4000-4249	3,1	2,7	n.s.
4250-4499	7,4	5,2	0,03
4500-4749	27,9	8,1	< 0,01
4750-4999	55,6	14,8	<0,01
≥ 5000	62,5	9,8	<0,01

Tab.9

Rate an Schulterdystokien in Abhängigkeit vom Gewicht bei Schwangeren mit und ohne Diabetes, n.s.= nicht signifikant (Langer 1994 EK III).

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 (ACOG 2001 EK IV).

In der HAPO-Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen steigenden Blutglukose-Werten nach 1 und 2 Stunden und der Rate an primären Sectiones, für die Nüchtern-Blutglukose-Werte bestand eine Tendenz, aber keine signifikante Korrelation. Mit jeder Zunahme der Blutglukose-Werte um eine Standardabweichung stieg das Sectio-Risiko um 8-11% (HAPO Cooperative Research Group 2008 EK I Ib).

Eine positive Assoziation bestand auch zwischen steigenden Glukosewerten und dem Auftreten einer Schulterdystokie oder anderen Geburtsverletzungen. (HAPO Cooperative Research Group 2008 EK I Ib).

7.3 Peripartale/postpartale Zeit

7.3.1 Blutglukose Mutter unter der Geburt und im Wochenbett

Die Blutglukose soll unter der Geburt im kapillären Plasma zwischen 80 und 130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l) liegen. Zur Stoffwechselüberwachung bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM empfiehlt sich eine zweistündliche Messung der Blutglukosewerte, die Zeitintervalle sind bei Bedarf individuell anzupassen. Es wird jedoch nur selten noch Insulin unter der Geburt benötigt, nach Untersuchungen von Flores-Le Roux nur in ca. 12% der Fälle (2010 EK III). Wird die Geburt eingeleitet, sind kurzwirksame Insuline zur besseren Steuerbarkeit einzusetzen. Bei Beginn

regelmäßiger Wehentätigkeit soll kurzwirksames Insulin – wenn überhaupt - nur nach vorheriger Blutglukosemessung injiziert werden. Ein verbindlicher Interventions-Grenzwert sollte hausintern vereinbart werden.

Bei diätetisch gut eingestellten Schwangeren ist eine routinemäßige mütterliche Blutglukosekontrolle unter der Geburt nicht erforderlich. In der bereits erwähnten spanischen Studie benötigten nur 5,7% der in der Schwangerschaft diätetisch geführten Gebärenden mit GDM intrapartum Insulin bei Überschreiten der kapillären Plasmaglukose von 130 mg/dl (7,2 mmol/l). Eine Risikogruppe waren Schwangere, die während der Schwangerschaften zu selten die erforderlichen Kontrolltermine wahrgenommen haben (Flores-Le Roux 2010 EK III).

In der Regel kann die Insulintherapie postpartal beendet werden. Die Richtigkeit dieser Entscheidung ist durch ein 4-Punkte-Tagesprofil am 2. Tag postpartum, evtl. ergänzt durch ein zweites Tagesprofil, zu überprüfen. Bei Blutglukose-Werten Nüchtern >100 mg/dl (5,6 mmol/l) und/oder postprandial >160 mg/dl (8,9 mmol/l) ist die Fortführung der Blutglukose-Selbstmessungen für eine Woche unter häuslichen Bedingungen sinnvoll, bei persistierend hohen Werten ist Rücksprache mit dem betreuenden Diabetologen zu halten. Eine postpartale Insulintherapie ist indiziert bei Blutglukosewerten ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder hyperglykämischen Symptomen. Bei diätetisch gut eingestellten Schwangeren ist eine postpartale Blutglukosekontrolle nicht erforderlich, sie sollen aber nochmals nachdrücklich auf die Wahrnehmung des Termins für den oGTT 6-12 Wochen nach der Geburt hingewiesen werden.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Unter der Geburt sollte die Blutglukose zwischen 80 und 130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l) liegen. Bei insulinpflichtigem GDM empfiehlt sich eine zweistündliche Messung der Blutglukose, die bei Bedarf individuell anzupassen ist (Härtegrad B).

(2) Bei diätetisch gut geführten Schwangeren sind routinemäßige intrapartale Glukosemessungen in den meisten Fällen nicht erforderlich (Härtegrad B).

(3) In der Regel kann die Insulintherapie postpartal beendet werden. Die Richtigkeit dieser Entscheidung ist durch postpartale Blutglukosetagesprofile zu dokumentieren (Härtegrad A).

7.3.2 Stillen

Sowohl Frauen mit Typ-1-Diabetes als Frauen mit Gestationsdiabetes stillen ihre Kinder durchschnittlich kürzer als Frauen ohne Diabetes, insbesondere, wenn sie adipös sind (Kreichauf 2008 EK Iib, Hummel 2008 EK Iib). Längeres Stillen ist negativ mit späterem Übergewicht assoziiert (Gillman 2001 EK Iib), auch bei Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes (Schaefer-Graf 2006 EK Iib). Frauen mit Gestationsdiabetes sollen deshalb nachdrücklich zum Stillen ihrer Kinder ermutigt 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 diabetische Stoffwechsellage: Ausschließliches Stillen für 4-6 Monate, danach weiteres Stillen zusammen mit der Einführung von

Beikost. Wenn Mütter im ersten halben Jahr nicht stillen wollen oder können, soll das Kind eine industriell hergestellte Säuglingsanfangsnahrung erhalten („Pre“- oder „1“-Milch), keine Folgenahrungen oder selbst zubereitete Milch im ersten Lebenshalbjahr (Koletzko 2010 EK IV).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Alle Schwangeren mit GDM sollen bereits vor der Entbindung durch eine Stillberatung auf die Vorteile des Stillens für Mutter und Kind hingewiesen werden (Härtegrad A).

(2) Allen Schwangeren mit GDM soll eine ausschließliche Stillzeit von mindestens 4-6 Monaten empfohlen werden (Härtegrad A).

(3) Adipöse Schwangere mit GDM sollen für das Stillen besonders motiviert und unterstützt werden (Härtegrad A).

8 Nachsorge

8.1. Nachsorge der Mutter

8.1.1 Postpartaler 75 g-oGTT

Nach der Schwangerschaft bildet sich die Glukosetoleranzstörung in den meisten Fällen zurück. Es besteht für diese Frauen jedoch weiterhin ein erhöhtes Diabetes-Risiko. Bei postpartal normalen Blutglukosewerten soll 6-12 Wochen nach der Geburt ein 75-g oGTT durchgeführt werden (Metzger 2007 EK IV), 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 (Kerner 2010 EK IV):

Diabetes mellitus

- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) und/oder
- OGTT-2-h-Wert im venösen Plasma ≥ 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 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.

Auf die zeitgerechte Durchführung des postpartalen oGTT ist dringend zu achten. Bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz sollten die Frauen intensiv beraten werden über Lebensstil-Maßnahmen zur Risikoreduktion der Konversion in einen manifesten Diabetes und damit der Risikoreduktion mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen.

8.1.2 Weitere postpartale Kontrollen

Das erhöhte Risiko für Frauen mit GDM, bereits in den ersten 10 Jahren oder später einen Diabetes zu entwickeln, erfordert eine kontinuierliche Nachsorge. Nach dem postpartalen oGTT sind somit weitere Kontrollen des Glukosestoffwechsels erforderlich. Bei gestörter Glukosetoleranz (IGT/IFG) ist eine Diabetes-Diagnostik (Kerner 2010 EK IV) jährlich, bei normalem Ergebnis alle 2 bis 3 Jahre zu wiederholen (ADA 2004 EK IV, Metzger 2007 EK IV). Störungen des Glukosestoffwechsels können so frühzeitig erkannt und den Frauen Interventionsmaßnahmen zur Diabetesprävention angeboten werden; bei Diabetesmanifestation kann zügig eine adäquate Therapie erfolgen.

Die alleinige Messung der Nüchtern-Blutglukose führt nach Untersuchungen von Kousta (1999 EK Iib) und Ferrara (2009 EK Iib) zur Unterschätzung der postpartalen Häufigkeit von Glukosetoleranz-Störungen und manifestem Diabetes mellitus. Bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für Typ-1-Diabetes empfiehlt sich ein Autoantikörper-Screening (s. Kap. 4.2.) während oder nach der Schwangerschaft (z.B. bei normalgewichtigen Frauen mit Insulintherapie).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Zur Diabetesdiagnostik nach einem GDM werden folgende Zeitpunkte empfohlen

- 75-g oGTT 6-12 Wochen postpartal
- Diabetesdiagnostik jährlich bei gestörter Glukosetoleranz (IFG/IGT)
- Diabetesdiagnostik alle 2 bis 3 Jahre bei Normalbefund
- Frühzeitige Hyperglykämie-Diagnostik bereits im 1. Trimenon (Erstvorstellung) gemäß vorliegender Leitlinie in jeder weiteren Schwangerschaft (Härtegrad A)

(2) Bei hohem Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes wird eine Bestimmung von Inselzell-Auto-Antikörpern (z.B. Anti-GAD und Anti-IA₂) in der Schwangerschaft oder unmittelbar postpartal und eine engmaschige Stoffwechselkontrolle in den ersten zwei postpartalen Jahren empfohlen.

8.1.3 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, koronarer Bypass) 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). 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.

Frauen mit einem früheren GDM und positiver Familienanamnese hatten signifikant häufiger ein metabolisches Syndrom (86,6 vs. 73,5%) und einen Typ-2-Diabetes (93,4 vs. 63,3%). Eine kardiovaskuläre Erkrankung trat früher auf als in der Vergleichsgruppe ohne GDM (45,5 vs. 52,5 Jahre). Ein bedeutender Risiko-Faktor für das Auftreten eines metabolischen Syndroms und damit für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes nach GDM ist die ethnische Zugehörigkeit. Das höchste Risiko fand sich bei Nicht-Europäerinnen (Afrika-Karibik, Asien-Indien) (Kousta 2006 EK IIb).

In einer Untersuchung an kaukasischen Frauen mit früherem GDM unterschieden sich je nach bestehender Glukosetoleranzstörung die kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Lipide, metabolisches Syndrom). Bei Frauen mit IFG waren im Vergleich zu Frauen mit normalem Glukosestatus BMI und Blutdruck signifikant höher, bei Frauen mit IFG plus IGT dagegen BMI und Taillenumfang. Keine Unterschiede fanden sich bei Frauen mit IGT gegenüber Frauen mit normaler Glukosetoleranz. Hypertonie- und Adipositas-Prävalenz waren signifikant häufiger bei IFG, Adipositas und Hyperlipidämie häufiger bei IFG plus IGT. Eine alleinige IGT zeigte im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz kein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil. (Pallardo 2003 EK III).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Frauen nach GDM sollen frühzeitig Interventionsmaßnahmen zur Prävention oder Reduktion von kardiovaskulären Risiken und Diabetes-Risiken angeboten werden (Härtegrad A)

8.1.4 Diabetes-Prävention

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, Plazebo 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% (DPP 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 Plazebo-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).

Frauen mit einer Glukosetoleranzstörung nach GDM profitieren von frühzeitig eingeleiteten Interventionsmaßnahmen (Lebensstil-Änderungen) zur Prävention von diabetes- und makroangiopathischen Komplikationen. Sie 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 (Kitzmiller 2007 EK III, Ekelund 2009 EK IIb). 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.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Frauen mit einer Glukosetoleranz-Störung nach GDM sollen eine eingehende Beratung und Anleitung zu Interventionsmaßnahmen (Lebensstil-Modifikation) erhalten. Hierzu zählen:

- bedarfsangepasste Ernährung
- Gewichtsnormalisierung
- körperliche Aktivität
- Raucherentwöhnung (Härtegrad A).

(2) Bei Diabetes-Manifestation gelten die Leitlinien-Empfehlungen der DDG zur anti-hyperglykämischen Therapie (Matthaei 2009 EK IV). Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollen über die Kontraindikationen für orale Antidiabetika in der Schwangerschaft informiert und auf die Risiken bei ungeplanter Schwangerschaft hingewiesen werden (Härtegrad A).

8.1.5 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). Das Risiko für die Entwicklung einer Depression in der postpartalen Phase oder die Persistenz einer bereits präpartal bestehenden Depression ist hoch, außerdem beeinflussen affektive Störungen der Mutter die Mutter-Kind-Beziehung ungünstig (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 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 EK Ib).

Als Suchinstrument für das Vorliegen einer Depression postpartal eignet sich der aus 10 Fragen bestehende Befindlichkeitsbogen (Edinburgh Postnatal Depression Scale [EPDS], 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.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Bei allen Frauen nach GDM soll zum Zeitpunkt des oGTT 6-12 Wochen nach der Geburt der Befindlichkeitsbogen (EPDS) als Screeninginstrument für eine depressive Verstimmung eingesetzt werden (Härtegrad A).

(2) 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 (Härtegrad B).

8.2 Perinatale Betreuung und Nachsorge des Kindes

Auf die im Jahr 2010 aktualisierte AWMF-Leitlinie „Betreuung Neugeborener diabetischer Mütter“ (AWMF-Leitlinie 024/006) wird verwiesen.

9 Qualitätssicherung

Bevor prospektiv-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien zum GDM auf der Basis der epidemiologischen HAPO-Daten geplant, durchgeführt, abgeschlossen und bewertet sind, sollten Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Therapie des Gestationsdiabetes eingeführt werden. Hierzu können die nach Festlegung der GDM-Grenzwerte durch das IADPSG Consensus Panel errechneten Prävalenzen von Schwangerschaftskomplikationen herangezogen werden.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Strukturqualität.

Die Diagnostik und Betreuung von Schwangeren mit GDM und ihrer Kinder soll durch qualifizierte Ärzte und qualifizierte stationäre Einrichtungen, entsprechend DDG- und DGGG-Vorgaben und G-BA-Richtlinien, vorgenommen werden (Härtegrad A).

(2) Prozessqualität.

In ambulanten und stationären Einrichtungen sollen die in der evidenzbasierten Leitlinie niedergelegten Empfehlungen Richtschnur des Handelns sein (Härtegrad A).

(3) Ergebnisqualität.

Es wird empfohlen, in regelmäßigen Abständen (z.B. alle 2 Jahre) die Qualität der GDM-Therapie anhand der aus der HAPO-Studie vorgegeben Morbiditätsprävalenzen zu überprüfen (Tab.10).

Hierbei wird angestrebt, die Prävalenzen bis zum Jahr 2020 an die Gruppe „Kein GDM“ anzugleichen (Härtegrad A).

Endpunkt	Kein GDM (%)	GDM (≥1 Wert) (%)	p-Wert
Geburtsgewicht > 90.Perzentile	8,3	16,2	<0,001
Präeklampsie	4,5	9,1	<0,001
Frühgeburt (< 37 SSW)	6,4	9,4	<0,001
Primäre Sektio	16,8	24,4	<0,001
Schulterdystokie/Geburtstrauma	1,3	1,8	<0,01
Neonatale Hypoglykämie	1,9	2,7	<0,01
Hyperbilirubinämie	8,0	10,0	<0,001
Neonatale Intensivpflege	7,8	9,1	<0,01

Tab.10

Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen nach IADPSG-Konsensus

10 Glossar

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women
ADA	American Diabetes Association
ADIPS	Australasian Diabetes in Pregnancy Society
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
AT	Angiotensin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BG	Blutglukose
BQS	Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung
CE	Communauté Européenne (Europäische Gemeinschaft)
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
CSII	“Continuous subcutaneous insulin infusion” = kontinuierliche subkutane Insulin- Infusion (Insulinpumpe)
CTG	Kardiotokographie
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DI	Dispositionsindex (β -Zell-Kompensation für einen bestimmten Grad der Insulinresistenz)
DIN	Deutsche Industrienorm
DOI	Digital Object Identifier (nach DOI bibliografierte Literatur kann über http://www.doi.org/ und Eingabe der Identifikation gesucht werden)
EK	Evidenzklasse
EN	Europäische Norm
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
ET	Entbindungstermin
FHF	Fetale Herzfrequenz

FPR	Falsch-Positiv-Rate
GAD	Glutamatdecarboxylase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
GCK	Glucokinase
GCT	Glucose Challenge Test (=50-g Suchtest, challenge=Herausforderung)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Glykämischer Index
GL	Glykämische Last
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (HELLP ist eine mit dieser Symptom-Kombination einhergehende Komplikation der Präeklampsie)
HMO	Health Maintenance Organisation
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HTA	Health Technology Assessment
IA ₂	Thyrosinphosphatase (IA=Islet Antigen)
IADPSG	International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups
ICA	Inselzellautoantikörper
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (mit multiplen Injektionen und Trennung von Basalinsulin und Mahlzeiteninsulin)
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	Impaired Fasting Glucose (=abnorme Nüchtern glukose)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (=gestörte Glukosetoleranz)
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth reduction (intrauterine Wachstumsretardierung)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KH	Kohlenhydrate
KPNC	Kaiser Permanente North California

LGA	Large for Gestational Age (Überschreiten der 90. Perzentile nach Gestationsalter und Geschlecht)
MBG	Mittlere Blutglukose
MI	Myokardinfarkt
MODY	Maturity Onset Diabetes in the Young
NCEP	National Cholesterol Education Program
NDDG	National Diabetes Data Group
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NGT	Normale Gluusetoleranz
NPH	Neutral Protamin Hagedorn (Akronym zur Kennzeichnung der von Christian Hagedorn/Kopenhagen eingeführten Insulin-Resorptionsverzögerung durch Protaminsulfat)
NPV	Negative Predictive Value (Negativ prädiktiver Wert)
NT	Nackentransparenz
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio ist der Vergleich der Odds von zwei Gruppen, Odds=Chancenverhältnis von Fällen mit Zielereignis vs. Fällen ohne Zielereignis, nicht zu verwechseln mit Risiko
Outcome	Ergebnis, Resultat, im engeren Sinne Ausgang der Schwangerschaft bezüglich eines definierten Endpunkts
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
POCT	Point of Care Testing (Patienten-seitige Sofortdiagnostik)
PPV	Positive Predictive Value (Positiv prädiktiver Wert)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RiLiBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen
RR	Relatives Risiko ist der Vergleich von zwei Risiken, Risiko =Prozentualer Anteil der Fälle mit Zielereignis an der Gesamtheit aller Fälle mit und ohne Zielereignis
SGA	Small for Gestational Age (Unterschreiten der 10. Perzentile nach Gestationsalter und Geschlecht)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswoche
Unit Use	Laborreagenz zur Einzelmessung verpackt und nach Benutzen verbraucht
ZNS	Zentralnervensystem

11 Literatur

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98: 525-538.
2. Agarwal M, Dhatt G, Punnose J. Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria. *Diabet Med* 2006;23:1319-1326.
3. Agarwal M, Dhatt G, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1159-63
4. AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG, AG Materno-Fetale Medizin der DGGG und DGPM. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). *Frauenarzt* 2001;42:691-699
5. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, DeLeiva A, Corocoy R. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1199-1205
6. Alwan N, Tuffnell D, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): CD003395
7. American Diabetes Association. Tests of glycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24 Suppl 1 :S80-82
8. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:S88-S90
9. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the ADA. *Diabetes Care* 2008;31 Supl 1:S61-S78
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-S61
11. Anderson K, Barbeau M-C, Blagrove P, Brauer P, Comean M, Dworatzek P, Eisenbraun C, Freeze C, Harris B, Lavalley-Cote L, Marion-Orzenti W, Nardelli V, Pytha E, Royall D, So C, Thirsk J, Vuksan V, Zeiler S. Recommendations for Nutrition Best Practice in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Can J Diet Pract Res* 2006;67:206-208
12. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji M, Seshiah V. A prospective study comparing Insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:474-475
13. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Erstellt am: 15.06.2011 - 21201120003
14. Artal R. Exercise: The Logical Intervention for Diabetes in Pregnancy. In: Langer O (Hrsg.) *The Diabetes in Pregnancy Dilemma*. University Press of America, Lanham, 2006, S.285-295
15. Athukorala C, Crowther CA, Willson K; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:37-41
16. Avery M, Leon A, Kopher R. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997;89:10-15
17. Balani J, Hyer S, Rodin D, Shehata H. Pregnancy outcome in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009;26:798-802
18. Banerjee S, Mimouni F, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K, Sheffer G. Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnes Res* 2003;16:127-130
19. Banhidly F, Acs N, Puhó E, Czeizel A. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes: a population-based case-control study. *Congen Anom* 210;50:115-121

20. Bauer K, Vetter K, Groneck P, Herting E, Gonser M, Hackeloer BJ, Harms E, Rossi R, Hofmann U, Trieschmann U. Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland. *Z Geburtsh Neonatol* 2006;210:19-24.
21. Bartha J, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational Diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:346-350.
22. Bellamy L, Casas J, Hingorani A, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-1779
23. Bertini A, Silva J, Taborda W, Becker F, Lemos Beber F, Zucco Viesi J. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005;33:519-523
24. Bhat M, Ramesha K, Sarma S, Menon S, Sowmini C, Ganesh S. Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary hospital in South India. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010;30:91-96
25. Bhattacharya S, Campbell D, Liston W, Bhattacharya Si. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007; 7:168
26. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:576-581
27. Bergant A, Nguyen T, Heim K, Ulmer H, Dapunt O. Deutschsprachige Fassung und Validierung der „Edinburgh postnatal depression scale“. *DMW* 1998;123:35-40
28. Bochner C, Medearis L, Williams J, Castro L, Hobel C, Wade M: Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:703-708
29. Boney C, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-e296
30. Bonomo M, Cetin I, Pisoni M, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile de Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 30:237-244, 2004
31. Bor M, Bor P, Cevik C. Serum fructosamine and fructosamine-albumin ratio as screening tests for gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 1999;262:105-111.
32. Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000:CD001997
33. Brankston G, Mitchell B, Ryan E. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:188-193
34. Bruns D, Knowler W. Stabilization of Glucose in Blood Samples: Why It Matters. *Clin Chem* 2009;55:850-852
35. Buchanan T, Kjos S, Montoro M, Wu P, Madrilejo N, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A: Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-283
36. Bühling K, Stein U, Dudenhausen W. Evaluation des 50 g-Glukose-Screeningtests a 1416 Schwangeren. *Geburtsh Frauenheilk* 1998;58:100-109
37. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung. <http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/datengrundlage/download>
38. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl A* 2008;105:341-355
39. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:182-185
40. Burrin J, Alberti K, What is Blood Glucose: Can it be Measured? *Diabet Med* 1990;7:199-206

41. Byberg L, Mann V, Axelsson T, Syvänen A, Leon D, Hattersley A. Genetic Regulation of Birth Weight and Fasting Glucose by a Common Polymorphism in the Islet Cell Promoter of the Glukokinase Gene. *Diabetes* 2005;54:576-581
42. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Gestational diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2003; 27: S99-S105
43. Carpenter M, Coustan D. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-773
44. Carr D, Utzschneider K, Hull R, Tong J, Wallace T, Kodama K, Shofer J, Heckbert S, Boyko E, Fujimoto W, Kahn S - The American Diabetes Association GENNID Study Group. Gestational Diabetes mellitus increases the Risk of Cardiovascular Disease in Women with a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078-2083
45. Catalano P, Kirwan J, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *Am J Nutr* 2003;133: 1674-1683
46. Cefalu W, Prather K, Chester D, Wheeler C, Biswas M, Pernoll M. Total serum glycosylated proteins in detection and monitoring of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:872-875.
47. Cetin M, Cetin A. Time dependent gestational diabetes screening values. *Int J of Gynecol Obstet* 1997;56:257-261.
48. Chan A, Swaminathan R, Cockram C. Effectiveness of Sodium Fluoride as a Preservative of Glucose in Blood. *Clin Chem* 1989;35:315-317
49. Cho N, Silverman B, Rizzo T, Metzger B. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000;136:587-92
50. Churchill J, Berendes H, Nemore J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obst Gynecol* 1969;105:257-268
51. Clausen T, Mathiesen E, Hansen T, Pedersen O, Jensen D, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:340-346.
52. Colaguirri S, Sandbæk A, Carstensen B, Christensen J, Glumert C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med* 2003;20:953-956
53. Corcoy R, Gascón N, De Leiva A, Ordóñez-Llanos J. Usual Delay in Sample Processing Can Modify Gestational Diabetes Screening. *Diabetes Care* 2000;23:429
54. Cordero L, Treuer S, Landon M, Gabbe S. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:249-254
55. Cox J, Holden J, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-786
56. Crane J, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:28-35
57. Crowther C, Hiller E, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J (ACHOIS Trial Group). Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486
58. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:403-7.
59. De Barros M, Lopes M, Francisco R, Sapienza A, Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:556.e1e6
60. DeLeiva A, Mauricio D, Corgoy R. Diabetes-Related Autoantibodies and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl):S127-S133

61. De las Heras J, Martinez R, de Nanclares R, Vela A, Castaño L and the Spanish MODY group. Heterozygous glucokinase mutations and birth weight in Spanish children. *Diabet Med* 2010;27:608-610
62. Dempsey J, Butler C, Williams M. No Need for a Pregnant Pause: Physical Activity May Reduce the Occurrence of Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:141-149
63. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Hrsg. DGE. 1. Aufl. Umschau Braus Frankfurt am Main 2000, 3. korr. Nachdruck 2008
64. De Veciana M, Major C, Morgan M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241
65. Diabetes Prevention Program Research Group (DPP). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
66. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. DIN EN ISO 15197. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus (ISO 15197:2003) 2004, Beuth; Berlin
67. D’Orazio P, Burnett R, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Külpmann W, Larsson L, Lewenstam A, Maas A, Mager G, Naskalski J, Okorodudu A, the International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing (IFCC-SD, WG-SEPOCT). Approved IFCC Recommendation on Reporting Results for Blood Glucose (Abbreviated). *Clin Chem* 2005;51:1573-1576
68. Dudley D. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34: 293-307
69. Duffy V, Sigman-Grant M. Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004;104: 255-275
70. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Jensen D, Mathiesen E. Elevated third-trimester haemoglobin A1c predicts preterm delivery in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2008;22:297-302.
71. Ekelund U, Brage S, Griffin S, Wareham N, ProActive UK Research Group. Objectively measured moderate- and vigorous-intensity physical activity but not sedentary time predicts Insulin Resistance in High-Risk Individuals. *Diabetes Care* 2009;32:1081-1086
72. Ekelund M, Shaat N, Almgren, Groop L, Berntorp K. Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010;53:452-457
73. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51:546-553
74. Fadl H, Östlund I, Magnuson A, Hanson U. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 2010;27:436-441
75. Feig D, Zinman B, Wang X, Hux J. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008; 179:229-34
76. Ferrara A, Weiss N, Hedderston M, Quesenberry C, Selby J, Ergas I, Peng T, Escobar G, Pettitt D, Sacks D. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 2007;50:298-306
77. Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in Postpartum Diabetes Screening and Subsequent Diabetes and Impaired Fasting Glucose Among Women with Histories of Gestational Diabetes mellitus. TRIAD Study. *Diabetes Care* 2009;32:269-274

78. Flores-Le Roux J, Chillaron J, Goday A, Piug De Dou J, Paya A, Lopez-Vilchez M, Cano J. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:586.e1-e6
79. Franz M, Bantle J, Beebe C, Brunzell J, Chiasson J, Garg A, Holzmeister L, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian A, Purnell J, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-198
80. Freathy R, Hayes G, Urbanek M, Lowe L, Lee H, Ackermann C, Frayling T, Cox N, Dunger D, Dyer A, Hattersley A, Metzger B, Lowe W, for the HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and post-challenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes Care* 2010;59:2682-2689
81. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, Heister F, Haug C. System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose Monitoring Systems According to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther* 2010a;12:221-231
82. Freckmann G, Baumstark A. Blutzuckermessung und Messgeräte heute: Winzige Tropfen, weniger Schmerz, mehr Funktion! *Diabetes Journal* 2010b;59:18-21
83. Friedman J, Kirwan J, Jing M, Presley L, Catalano P. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes* 2008;57:606-613.
84. Friedman S, Resnick P. Postpartum depression: an update. *Womens Health* 2009;5:287-295
85. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler A. Prediction of Type 1 Diabetes postpartum in Patients with Gestational Diabetes mellitus by Combined Islet Cell Autoantibody Screening: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1997;46:1459-1467
86. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil T, Theriault J, Andrin R, Sanfillipo M, Eienne M. Acidification of Blood is Superior to Sodium Fluoride Alone as an Inhibitor of Glycolysis. *Clin Chem* 2009;55:1019-1021
87. Gavin N, Gayner B, Lohr K, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106:1071-1083
88. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen S. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:doi:10.1016/j.ajog.2010.05.032
89. Gewolb I. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res.* 1996;22:201-211.
90. Gillman M, Rifas-Shiman S, Camargo C, Berkey C, Frazier A, Rockett H, Field A, Colditz G. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2010;285:2461-2467
91. Gin H, Vambergue A, Vasseur C, Rigalleau V, Dufour P, Roques A, Romon M, Millet D, Hincker P, Fontaine P. The Groupe Diabete et Grossesse. Blood ketone monitoring: a comparison between gestational diabetes and non-diabetic pregnant women. *Diabetes Metab* 2006; 32:592-597
92. Gribble R, Meier P, Berg R. The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. *Obstet Gynecol* 1995;86:405-10.
93. Griffin M, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O'Meara N, Firth R. Universal vs. risk-factor-based screening for gestational diabetes: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000;17:26-32.
94. Gutierrez Y, Reader D. American Dietetic Association Guide to Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, IL: American Dietetic Association 2005: 45-64
95. Haeckel R, Brinck U, Dubravka C, Janka H, Plüntmann I, Schneider J, Viebrock C. Comparability of Blood Glucose Concentration Measured in Different Sample Systems for Detecting Glucose Intolerance. *Clin Chem* 2002;48:936-939

96. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabet Med* 2001;18:960-964
97. Hadlock F, Deter R, Harrist R, Parl S. Estimated fetal age: Computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984;152:497-501
98. Hanna F, Peters J, Harlow J, Jones PW. Gestational diabetes screening and glycaemic management; national survey on behalf of the Association of British Clinical Diabetologists. *QJM* 2008;101:777-784.
99. Hattersley A, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus results in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19:268-270
100. Hattersley A, Ellard S, Shepherd M, Frayling T, Bulman M, Ballantyne L, Ayres S. Phenotype-Genotype Relationships in Maturity-Onset Diabetes of the Young. In: Matschinsky F, Magnusson M (Hrsg.) *Molecular Pathogenesis of MODYs*. Front Diabetes, Basel, Karger, 2000, Vol 15, S.16-34
101. Haws RA, Yakoob MY, Soomro T, Menezes EV, Darmstadt L, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009;9 Suppl 1:S5
102. Health Technology Assessment: Screening for Clinical Problems: Gestational diabetes HTA 2002; Vol.6: No 11: 205-217
103. Heinemann L, Asche W, Withold W, Berger M. Quantitative Beziehung zwischen der mit vier Schnelltests bestimmten Ketonurie und der gleichzeitig vorliegenden Ketonämie. *Diabetes Stoffwechsel* 1994;3:339-342
104. Henry J, Major C, Reinsch S. Accuracy of Self-Monitoring of Blood Glucose: Impact on Diabetes Management Decision During Pregnancy. *Diabetes Educator* 2001;27:521-529
105. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser G, Dunne F, Demidova I, Hansen A, Mersebach H. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-7.
106. Hong J, Rumbold A, Willson K, Crowther C. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008;8:31-37
107. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Large S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:doi:10.1136/bmj.c1395
108. Hummel S, Hummel M, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler A. Stillverhalten bei Frauen mit Gestationsdiabetes. *DMW* 2008;133:180-184
109. Hunger-Dathe W, Mosebach N, Samann A, Wolf G, Müller U. Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:1-7
110. Huter O, Drexel H, Brezinka C, Soelder E, Koelle D, Patsch J. Low sensitivity of serum fructosamine as a screening parameter for gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34:20-3.
111. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002
112. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with Neonatal Anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-459
113. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:255.e1-7
114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
<http://www.informedhealthonline.org/merkblatt-gewichtszunahme-in-der-schwangerschaft.623.518.de.pdf>
115. Institut of Medicine (IOM): *Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids*. Washington, DC: The National Academies Press 2002

116. Institut of Medicine (IOM). Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press 2009
117. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682
118. International Diabetes Federation. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. International Diabetes Federation, Brüssel, 2009, S.9-17
119. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334
120. https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Aktualisierungsrecherche_Screening_auf_Gestationsdiabetes.pdf
121. Jacobson G, Ramos G, Ching J, Kirby R, Ferrara A, Field D. Comparison of Glyburide and Insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:118-124
122. Jovanovic-Peterson L, Durak E, Peterson C. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:415-419
123. Jovanovic L, Metzger B, Knopp H, Conley M, Park E, Lee Y, Simpson J, Holmes L, Aarons J, Mills J (DIEP). The Diabetes in Early Pregnancy Study. β -Hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. *Diabetes Care* 1998;21:1978-1984
124. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt D, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher R, Bastyr E . Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-1427
125. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 46-55
126. Jovanovic L. Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1401-1417
127. Junker R, Schlebusch H, Luppä P. Patientennahe Labordiagnostik in Klinik und Praxis. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:561-567
128. Kainer F, Weiss P, Hüttner B, Haaas J, Reles M. Levels of amniotic insulin and profiles of maternal blood glucose in pregnant women with diabetes type I. *Early Hum Dev* 1997a;49:97-105
129. Kainer F, Weiss P, Hüttner U, Haas J: Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type I. *Early Hum Dev* 1997b;49:113-121
130. Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G, Strelä C, Waldhäusl W, Wagner O, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell insulin secretion characterize lean gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1717-1723
131. Kautzky-Willer A, Prager R, Ludvik B, Pacini G, Tura A, Bieglmeyer Ch, Schneider B, Waldhäusl W. Elevated plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001;44:164-172
132. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, Scherthaner G, Birnbacher R, Schneider B, Marth Ch, Roden M, Lechleitner M. The Impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in Central European Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1689-1695
133. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M (Hrsg.) *Diabetology of pregnancy. Endocrine changes in diabetic pregnancy.* Front Diabetes. Basel, Karger, 2005, vol. 17, S18-33
134. Kautzky-Willer A, Köfler M, Bancher-Todesca D, Worda C, Leipold H, Gruber C. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2120-2124

135. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2010;5 Suppl 2: S109-S112
136. Kessel S, Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P, Scharf A, Günter H: Gestational diabetes under clinical conditions in aspired normoglycemia: investigation for correlation of blood glucose daily profiles and fetometric ultrasound parameters. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007;211:185-1890
137. Kestila K, Ekblad U, Ronnema T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:174-179
138. Kiel D, Dodson E, Arial R, Boehmer T, Leet L. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: How much is enough? *Obstet Gynecol* 2007;110:752-758
139. Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868
140. Kim C, Berger D, Chamany S. Recurrence of gestational Diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-1319
141. King H. Epidemiology of Glucose Intolerance and Gestational Diabetes in Women in Childbearing Age. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B9-B13
142. Kirkpatrick C, Schwers J, Desir D. Prenatal screening for gestational diabetes throughout office hours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27:299-306
143. Kitzmiller J, Dang-Kilduff L, Taslimi M. Gestational diabetes after delivery. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl):S225-235
144. Kitzmiller J, Block J, Brown F, Catalano P, Conway D, Coustan D, Gunderson E, Herman W, Hoffman L, Inturrisi M, Jovanovic L, Kjos S, Knopp R, Montoro M, Ogata E, Paramsothy P, Reader D, Rosenn B, Thomas A, Kirkman M. Managing preexisting diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 2008;31:1060-1079
145. Kjos S, Henry O, Montoro M, Buchanan T, Mestman J. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993 169:611-615
146. Kjos S, Schaefer-Graf U. 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:200-205
147. Kleinwechter H im Auftrag der Diabetes-Arbeitsgruppe am Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Verbraucherschutz des Landes Schleswig-Holstein. Pilotprojekt Gestationsdiabetes Schleswig-Holstein. Ergebnisse und Perspektiven. *Diabetes Stoffwechsel* 2004;13:231-240
148. Knopp R, Magee M, Raisys V, Benedetti T, Bonet B. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetes women. *J Am Coll Nutr* 1991;10: 649-657
149. Koletzko B, Brönstrup A, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Schäfer T, Vetter K, Wahn U, Weißenborn A. Säuglingsernährung und Ernährung stillender Mütter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158:679-689
150. Kousta E, Lawrence N, Penny A. Implications of New Diagnostic Criteria for Abnormal Glucose Homeostasis in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:933-937
151. Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence N, Jeffs J, Godsland I, Barret S, Dore C, Penny A, Anyaoku V, Millauer B, Cela E, Robinson S, McCarthy M, Johnston D. The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. *Diabetologia* 2006;49:36-40
152. Korsten-Reck U, Marquardt K, Wurster K. Schwangerschaft und Sport. *Dtsch Z Sportmed* 2009;60:117-121
153. Koschinsky T, Junker R, Luppä P, Schlebusch H für die Arbeitsgruppe POCT. Verbesserung der Therapiesicherheit durch eine einheitliche Kalibration von POCT-Glukose-Messgeräten auf Plasma. Stellungnahme der Arbeitsgruppe POCT der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. *Lab Med* 2009;33:349-352

154. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U on behalf of the EROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-137
155. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffmann A, Glezermann M. Determination of Metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:29-33
156. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev.* 2004;77:13-22.
157. Kozhimannil K, Pereira M, Harlow B. Association Between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA* 2009;301:842-847
158. Kreichauf S, Pflüger M, Hummel S, Ziegler A. Einfluss des Stillens auf das Risiko für Übergewicht bei Kindern von Müttern mit Typ-1-Diabetes *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:1173-7
159. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost* 2004;92:729-33
160. Kwak S, Kim H, Choi S, Lim S, Cho Y, Park K, Jang H, Kim M, Cho N, Metzger B. Subsequent pregnancy after gestational Diabetes mellitus. Frequency and risk factors for recurrence in Korean women. *Diabetes Care* 2008;31:1867-1871
161. Landon M, Mintz M, Gabbe S: Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:115-121
162. Landon M, Spong C, Thom E, Carpenter M, Ramin S, Casey B, Wapner R, Varner M, Rouse D, Thorp J, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain K, Sorokon, Y, Peaceman A, Tolosa J, Anderson G for the Eunice Kennedy Shriver Nationale Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-1348
163. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:646-653
164. Langer O, Rodriguez D, Xenakis E, McFarland M, Berkus M, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-1046
165. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138
166. Langer O, Yogev Y, Xenakis E, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1768-1776
167. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:989-997.
168. Lauenborg J, Hansen, T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, Loch H, Pedersen O, Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1194-1199
169. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous GDM is 3-fold higher than in the general population. *J Endocrinol Metabol* 2005; doi: 10.1210/jc.2004 - 1713
170. Lee A, Hiscock R, Wein, P, Walker S, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: Clinical predictors and long-term risk of developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:878-883

171. Lehmann R, Troendle A, Brändle M; Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie. New insights into diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes. *Ther Umsch* 2009;66:695-706
172. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004;27:2824-2828
173. Lesser K, Grupposo P, Terry R. Exercise fails to improve postprandial glycemic excursion in women with gestational diabetes *J Matern Fetal Med* 1996;5:211-217
174. Lewis G, McNally C, Blackmann J, Polonsky K, Barron W. Prior feeding alters the response to the 50-g glucose challenge test in pregnancy: The Staub-Traugott effect revisited. *Diabetes Care* 1993;16:1551-1556
175. Liss E, Bechtel S. Improvement of Glucose Preservation in Blood Samples. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:689-690
176. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, Bonifacio E, Ziegler A. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus *Diabetes* 2006;55:792-797
177. MacNeill S, Dodds L, Hamilton D, Armson B, VandenHof M. Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:659-662
178. Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65:227-232
179. Major C, DeVeciana M, Weeks J, Morgan M. Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1038-1042
180. Major C, Henry M, de Veciana M, Morgan M. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;1:600-604
181. Marini M, Chabot V, Stamm H, Berger W. Gestationsdiabetes. *Schweiz Med Wochenschrift* 1994; 124: 47-52
182. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H.U, Joost H, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Scherthaner G, Siegel E, Thienel F. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Oktober 2008. Scherbaum WA, Haak T (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)
183. McElduff A, Goldring J, Gordon P, Wyndham L. A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50 g glucose load glucose in the detection of gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:28-30.
184. McLaren R, Puckett J, Chauhan S. Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. *Obstet Gynecol* 1995;85:565-569
185. Metzger B, Coustan D. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B161-167
186. Metzger B, Buchanan T, Coustan D, de Leiva A, Dunger D, Hadden D, Hod M, Kitzmiller J, Kjos L, Oats J, Pettitt D, Sacks D, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S251-S260
187. Metzger B. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:972-979
188. Mires G, Williams F, Harper V. Screening practices for gestational diabetes mellitus in UK obstetric units. *Diabet Med* 1999;16:138-141
189. Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational Diabetes: do all women need to be tested? *Aus N Z J Obstet Gynecol* 1995;35:387-389

190. Moses R. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996;19:1348-50
191. Moses R, Moses J, Davis W. Gestational diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care*. 1998;21:1803-1806
192. Moses R, Luebeke M, Davies W, Coleman K, Tapsell L, Petocz P, Brand-Miller J. Effects of a low-glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:807-812
193. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG*, 2009; 116: 626-636
194. Mula-Abed W, Al-Naemi A. Performance indicators and validity of serum fructosamine assay as a diagnostic test in a screening program for diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2003;24:477-484.
195. Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P, Ciccotto G, Sulis S, Murenu M, Tiddia F, Manai M, Melis G. Gestational Diabetes Mellitus in Sardinia: Results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* 2006;29:1713-1714
196. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223-1227
197. Naeye R, Chez R. Effects of maternal acetonuria and low pregnancy weight gain on children's psychomotor development. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:189-193
198. Nasrat A, Johnstone F, Hasan S. Is random plasma glucose an efficient screening test for abnormal glucose tolerance in pregnancy? *BJOG* 1988;95:855-60
199. National Institute for Health and Clinical Excellence: CG62 Antenatal Care (full guideline corrected June 2008). <http://guidance.nice.org.uk/CG62>
200. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1591-1596
201. Nesbitt S, Smye M, Sgeridan B, Lappin T, Trimble E. Intergration of local and central laboratory functions in a worldwide multicenter study: Experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clinical Trials* 2006;3:397-407
202. Nicholson W, Bolen S, Takacs Witkop C, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents compared with Insulin in Women with Gestational Diabetes, A systematic Review. *Obstetrics Gynecology* 2009;113:193-205
203. NICE: Management of Diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance *BMJ* 2008;336:714-717
204. Nielsen I, Vinther S, Birch K, Lange A. Random blood glucose as an early antenatal screening test for diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1988;8:31-33
205. Nielsen L, Ekbohm P, Damm P, Glümer C, Frandsen M, Jensen D, Mathiesen E. HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-1201
206. Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr*. 1997;156:262-265
207. O'Sullivan J, Mahan C, Charles D. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:895-900.
208. O'Sullivan J. The Boston Gestational Diabetes Studies: Review and Perspectives. In: Sutherland H, Stowers J, Pearson D (eds.). *Carbohydrate metabolism in Pregnancy and the newborn IV*. London: Springer, 1989:287-294
209. Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:103-108

210. Ostlund I, Hanson U. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:46-51
211. Owe K, Nystad W, Bø K. Association Between Regular Exercise and Excessive Newborn Birth Weight. *Obstet Gynecol* 2009;114:770-776
212. Pallardo L, Herranz L, Martin-Vaquero P, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Janez M. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Women with Prior Gestational Diabetes are associated with a Different Cardiovascular Profile. *Diabetes Care* 2003;26:2318-2322
213. Perucchini D, Fischer U, Spinaz G, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999;319:812-815
214. Perera N, Molyneaux L, Constantino M, McGill M, Koon-See Y, Twigg S, Ross G. Suboptimal Performance of Blood Glucose Meters in an Antenatal Diabetic Clinic. *Diabetes Care* 2011;DOI:10.2337/dc10-1457
215. Peterson C, Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:172-174
216. Pettitt D, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007;24:1129-1135
217. Rackham O, Paize F, Weindling A. Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control. *Postgrad Med* 2009;121:26-32
218. Rasmussen K, Yaktine A (Ed.) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines Food and Nutrition Board, Board on Children, Youth, and Families, Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies. The National Academies Press 2009, Washington D.C., www.nap.edu, S.2
219. Ratner R, Christophi CA, Metzger B, Dabelea D, Bennett P, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn S, and The Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4774-4479
220. Reader D. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2:S188-S193
221. Reinauer H, Home P, Kanagasabapathy A, Heuck C. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Genf, 2003
222. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Conelly P, Zinman B, Hanley A. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 2009;70:615-622
223. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Hernández-Aguado I, Corcoy R; Spanish Group for the study of the impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds. Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:64-8.
224. Rizk D, Mustafa N, Thomas L. The prevalence of urinary tract infections in patients with gestational diabetes mellitus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:317-321
225. Rizzo T, Metzger B, Burns W, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325:911-916
226. Roggenbuck L, Kleinwechter H, Demandt N, Dörner K. Diagnostics of Gestational Diabetes: Which Cutoff-Values are Valid for Capillary Whole Blood? *Clin Lab* 2004;50:403-408
227. Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani M, Vignali M: Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:649-654

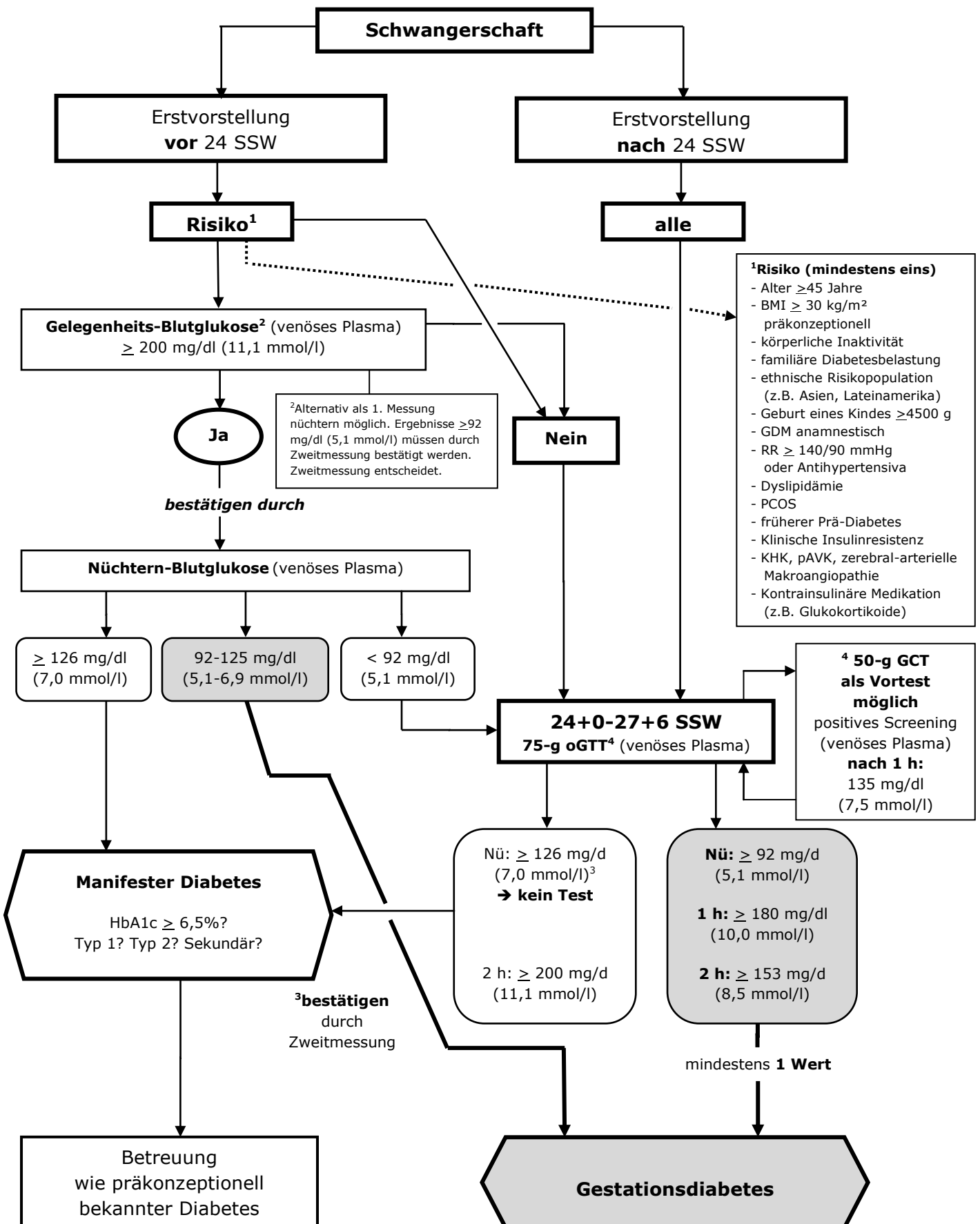
228. Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M, MiG Trial investigators. Metformin versus Insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015
229. Ryan E. What is Gestational Diabetes? In: Gerstein H.C, Haynes R.B. (ed) Evidence-Based Diabetes Care. BC Decker Inc, Hamilton-London 2001;S168-170
230. Sacks B, Arnold M, Bakris G, Brund D, Horvath A, Kirkman S, Lernmark A, Metzger B, Nathan D. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:DOI:10.2337/dc11-9998
231. Sacks D, Abu F, Greenspoon J, Fotheringham N. How reliable is the fifty-gram, one-hour glucose screening test? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:642-645
232. Sacks D, Bruns D, Goldstein D, Maclaren N, McDonald J, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-47
233. Saker P, Hattersley A, Barrow B, Hammersley M, McLellan J, Lo Y, Olds R, Gillmer M, Holman R, Turner R. High prevalence of a missense mutation of a glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. *Diabetologia* 1996;39:1325-1328
234. Salvesen D, Brudenell J, Snijders R, Ireland R, Nicolaidis K. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:88-94
235. Santos I, Stein R, Costa Fuchs S, Ducan B, Pinto Ribeiro J, Ramos Kroeff L, Teixeira Caballo M, Inês Schmidt M. Aerobic Exercise and Submaximal Functional Capacity in Overweight Pregnant Women. *Obstet Gynecol* 2005;106:243-249
236. Schaefer U Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan T, Kjos S. Congenital Malformations in Offspring of Women with Hyperglycemia First Detected During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1165-1171
237. Schaefer-Graf U, Kjos S, Bühling K, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen J, Vetter K. Amniotic Fluid Insulin levels and Fetal Abdominal circumference at time of Amniocentesis in Pregnancies with Diabetes. *Diabet Med* 2003;20: 349-354
238. Schaefer-Graf U, Kjos S, Fauzan O, Bühling K, Siebert G, Bühler C, Ladendorf B, Dudenhausen J, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominately fetal-growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004;27:297-302
239. Schaefer-Graf U, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühler C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1745-1750
240. Schaefer-Graf U, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, Kordonouri O. Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:1105-1107
241. Schaefer-Graf U, Graf K, Kulbacka I, Kjos S, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;31:1858-1863
242. Schaefer-Graf U, Klavehn S, Hartmann R, Kleinwechter H, Demandt N, Sorger M, Kjos S, Vetter K, Abou-Dakn M. How do we reduce the number of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes? *Diabetes Care* 2009; 32: 1960-1964
243. Sermer M, Naylor C, Gare D, Kenshole A, Ritchie J, Farine D, Cohen H, McArthur K, Holzapfel S, Biringer A. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-156.
244. Seshiah V, Balaji V, Balaji M, Paneerselvam A, Arthi T, Thamizharasi M, Datta M. Gestational diabetes in India. *J Assoc Phys India* 2004;52:707-711
245. Shah B, Retnakaran R, Booth G. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1668-1669

246. Shand A, Bell J, McElduff A, Morris J, Roberts C. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia,1998-2002. *Diabet Med* 2008;25:708-715
247. Siekmeier R, Lütz R. Wie sicher sind Blutzuckermess-Systeme? Erfahrungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte mit den dort bis Ende 2005 eingegangenen Meldungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2006;49:1212-1218
248. Siefert K, Bowman P, Heflin C, Danziger S, Williams D. Social and environmental predictors of maternal depression in current and recent welfare recipients. *Am J Orthopsychiatry* 2000;70:510-522
249. Siega-Riz A, Vioswanathan M, Moos M, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, Thieda P, Lux L, Lohr K. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:339-343
250. Silverman B, Rizzo T, Cho N, Metzger B. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B142-149.
251. Silverman B, Metzger B, Cho N, Loeb C. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18:611-617.
252. Silverman B, Rizzo T, Green O, Cho N, Winter R, Ogata E, Richards G, Metzger B. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:121-125.
253. Simeoni U, Barker D. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:119-124
254. Simmons D, Thompson C, Conroy C, Scott D. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 2001;24:2078-2082
255. Simmons D, Devers M, Wolmarans L, Johnson E . Difficulties in the use of risk factors to screen for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:e8
256. Snapp C, Donaldson S. Gestational Diabetes Mellitus: Physical Exercise and Health Outcomes. *Biol Res Nurs* 2008;10:145-155
257. Sugahara K, Iyama K, Sano K, Morioka T. Differential expressions of surfactant protein SP-A, SP-B, and SP-C mRNAs in rats with streptozotocin-induced diabetes demonstrated by in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:397-404
258. Stahl M, Brandslund L, Jørgensen L, Petersen H, Borch-Johnsen K, De Fine Olivarius N. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:159-166
259. Stehbens J, Baker G, Kitchell M. Outcome at ages 1, 3 and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:408-413
260. Spyer G, MacLeod K, Shepherd M, Ellard S, Hattersley A. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med* 2009;26:14-18
261. Tam W, Ma R, Yang X, Ko G, Tong P, Cockram C, Sahota D, Rogers M, Chan J. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics* 2008;122:1229-1234
262. Teramo K, Kari M, Eronen M, Markkanen H, Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004;47:1695-703
263. Thiery J, Fiedler G. Der "fehlerhafte" Laborbefund. Teil 2: Häufige Ursachen von Fehlinterpretationen labormedizinischer Befunde. *Internist* 2004;45:437-454
264. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Autorisierte deutsche Version nach der Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Abstimmung mit Deutsche Diabetes-

- Gesellschaft (DDG), Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) und Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGEM) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). *Diabetes Stoffwechsel* 2005; 14:75-94
265. Toeller M, Scherbaum W. Beratung zur gesunden Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel. *Gynäkologe* 2007;40:604-610
266. Toeller M. Ernährungs-Empfehlungen bei Diabetes und deren Implementierung – Update anhand ausgewählter aktueller Publikationen. *Diabetologe* 2009;5: 442-452
267. Twomey P. Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose 2300 STAT and the Olympus AU640. *J Clin Path* 2004;57:752-754
268. Vääräsmäki M, Pouta A, Elliot P, Tapanainen P, Sovio U, Ruokonen A, Hartikainen A, McCarthy M, Järvelin M. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *Am J Epidemiol* 2009;169:1209-1215
269. Van Leeuwen M, Opmeer B, Yilmaz Y, Limpens J, Serlie M, Mol B. Accuracy of the random glucose test as screening test for gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.002
270. Vohr B, McGarvey S: Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for -gestational age infants of gestational diabetes mothers and control mothers at 1 year. *Diabetes Care* 1997;20:1066-1072
271. Watanabe R, Allayee H, Xiang A, Trigo E, Hartiala J, Lawrence J, Buchanan T. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes* 2007;56:1481-1485
272. Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J* 1990;83:156-158.
273. Weedon M, Frayling T, Shields B, Knight B, Turner T, Metcalf B, Voss L, Wilkin T, McCarthy A, Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Ring S, Jones R, Golding J, Byberg L, Mann V, Axelsson T, Syvänen A, Leon D, Hattersley A. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. *Diabetes* 2005;54:576-581.
274. Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan M. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1003-1007
275. Weiss P, Hofmann H, Kainer F, Haas J. Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 1988;5:1-7
276. Weiss P, Haeusler M, Kainer F, Pürstner P, Haas J. Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:830-835
277. Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa. GESUNDHEIT21: Das Rahmenkonzept „Gesundheit für alle“ für die Europäische Region der WHO. Kopenhagen 1999;S.77
278. Witkop C, Neale D, Wilson L, Bass E, Nicholson W. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113: 206-217
279. Wolff S, Legarth J, Vangsgaard K, Toubro S, Astrup A. A randomized trial of the effects of dietary counseling on gestational weight gain and glucose metabolism in obese pregnant women. *Int J Obes* 2008;32:495-501
280. World Health Organisation (Europe) and International Diabetes Federation (Europe). Diabetes care and research in Europe: the St.Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990;7: 260
281. Wright C, Rifas-Shiman S, Rich-Edwards J, Taveras E, Gillman M, Oken E. Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *Am J Hypertens* 2009;22:215-20
282. Xiang A, Kjos S, Takayanagi M, Trigo E, Buchanan T. Detailed Physiological Characterization of the Development of Type 2 Diabetes in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2010;59:2625-2630

283. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1086-1089
284. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non-diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-953
285. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Undiagnosed Asymptomatic Hypoglycemia: Diet, Insulin, and Glyburide for Gestational Diabetic Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;104:88-93
286. Zhang C, Liu S, Solomon C, Hu F. Dietary Fiber Intake, Dietary Glycemic Load, and the Risk for Gestational Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:2223-2230
287. Zhang C, Solomon C, Manson J, Hu F. A Prospective Study of Pregravid Physical Activity and Sedentary Behaviors in Relation to the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:543-548

12 Flussdiagramm: Diagnostik der Hyperglykämie in der Schwangerschaft



13 Diabetes-Risikotabelle

Ein erhöhtes Risiko für einen manifesten Diabetes bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft besteht bei mindestens einem der folgenden Risikofaktoren:

- Alter \geq 45 Jahre
- BMI \geq 30 kg/m² präkonzeptionell
- Körperliche Inaktivität
- Eltern oder Geschwister mit Diabetes
- Angehörige einer ethnischen Risikopopulation (z.B. Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen)
- Geburt eines Kindes \geq 4500 g
- GDM in der Vorgeschichte
- Arterielle Hypertonie (Blutdruck \geq 140/90 mmHg) oder Einnahme von Medikamenten zur Therapie der arteriellen Hypertonie
- Dyslipidämie präkonzeptionell (HDL $<$ 35 mg/l [0,9 mmol/l] und/oder Triglyceride $>$ 250 mg/dl [2,82 mmol/l])
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Prädiabetes (IGT/IFG/HbA1c \geq 5,7%) bei früherem Test (unabhängig von früherem GDM)
- Andere klinische Zustände, die mit Insulinsistenz assoziiert sind (z.B. Acanthosis nigricans)
- Vorgeschichte mit KHK, pAVK, zerebral-arterieller Durchblutungsstörung
- Einnahme kontrainsulinärer Medikation (z.B. Glukokortikoide)

14 Danksagung

Folgenden Kolleginnen und Kollegen danken wir für ihre Zuschriften, Kommentare und Ergänzungsvorschläge (in der Reihenfolge des Eingangs):

Prof.Dr.Werner Scherbaum, Düsseldorf
PD Dr.Markus Gonser, Wiesbaden
Dr.Jürgen Tamm, Osnabrück
Dr.Monika Toeller, Düsseldorf
Prof.Dr.Alexander Strauss, Kiel
Dr.Heinke Adamczewski, Köln
Dr.Günther Kreisel, Regensburg
Prof.Dr.Richard Berger u. Christiane Blauert, Neuwied
PD Dr.Wilgard Hunger-Battefeld, Jena
Prof.Dr.Theodor Koschinsky, München
PD Dr.Michael Hummel, München
Dr.Norbert Demandt, Kiel
PD Dr.Frank Reister, Ulm
PD Dr. Martin Fuchtenbusch, München

15 Suchstrategie

Wir danken Frau Dr.Karla Bergerhoff vom Cochrane-Zentrum Düsseldorf für die konstruktive Hilfe bei der Festlegung der Suchstrategie und bei der Zusammenstellung der Abstracts. Die Literatursuche wurde durch eigene Recherchen der Experten, Literaturdatenbanken, Analyse von Literaturverzeichnissen in Originalarbeiten, Kontakt mit Erstautoren, öffentlichen Institutionen und Repräsentanten der pharmazeutischen und Hilfsmittel-Industrie ergänzt.

Search Strategy:

Database: Ovid MEDLINE(R) <1950 to February Week 3 2009>

Title: Evidenzbasierte Leitlinie: Gestationsdiabetes

Datum: 03.03.2009

Part 1: Gestational diabetes

- 1 *Diabetes, Gestational/ (2614)
- 2 (gestational adj3 diabet\$).ab,ti. (4217)
- 3 gdm.ab,ti. (1311)
- 4 or/1-3 (4723)

Part 2: (siehe Liste Termini)

-Epidemiology, prevention and control

- 5 (prevalence or epidemiology).ab,ti. (283405)
- 6 (prevention\$ or control\$).ab,ti. (1899803)

-Screening/diagnostic procedure

- 7 *Mass screening/ (31413)
- 8 (screen\$ or diagnos\$ or indication\$).ti. (457652)
- 9 (diagnostic adj3 test\$).ti. (4547)
- 10 ((fasting or random) adj3 blood glucose).ab,ti. (3845)
- 11 (glucos\$ challenge test\$ or fructosamin\$).ab,ti. (1705)
- 12 (HbA1C or Hb A or HBA 1c or HbA or A 1cs).ab,ti. (11191)
- 13 (oral glucose tolerance or ogtt).ab,ti. (8602)
- 14 *Glucose Tolerance Test/ (4237)
- 15 diagnostic threshold\$.ab,ti. (411)

-Obesity

- 16 *Obesity/ or *Obesity, Morbid/ (60000)
- 17 *Overweight/ or *Body Mass Index/ (7277)
- 18 (obes\$ or overweight or BMI or body mass index).ti. (51317)

-Risk factors/complications/ adverse effects

- 19 *Risk/ or *Risk Factors/ (2906)
- 20 risk\$.ti. (174881)
- 21 (adverse effect\$ or complication\$).ab,ti. (464020)

-Obstetrics

- 22 *Obstetrics/ (9318)
- 23 (obstetric\$ adj6 care).ab,ti. (3593)

-Newborn/Infant

- 24 *Infant, Newborn/ or *Infant, Premature/ or *Infant/ or *Infant, Postmature/ (76903)
- 25 (infant\$ or newborn).ti. (148602)
- 26 *Infant mortality/ (11511)
- 27 ((infant or neonatal or perinatal) adj3 mortality).ab,ti. (17798)

-Breast feeding

- 28 *Breast Feeding/ (12558)
- 29 breast feeding\$.ab,ti. (9302)

-Therapy

- 30 *Insulin/ or *Hypoglycemic Agents/ or *Thiazolidinediones/ or *Metformin/ or *Sulfonylurea Compounds/ or *Biguanides/ or *Administration, oral/ (82842)
- 31 (insulin\$ or hypoglyc?emic agent\$ or thiazolidinedion\$ or metformin\$ or sulfonylurea\$ or biguanide\$ or CSII).ti. (103235)
- 32 (therap\$ or treatment\$ or intervention\$).ab,ti. (2959156)
- 33 *Exercise Therapy/ or *Sports/ (24150)
- 34 (sport\$ or physical activit\$).ab,ti. (52081)

-Education

- 35 *Health Education/ or *Counseling/ (33968)
- 36 counseling.ti. (7572)
- 37 (health adj3 education\$).ab,ti. (24923)
- 38 (blood glucos\$ adj3 self monitoring).ab,ti. (783)
- 39 *Blood glucose self-monitoring/ (1362)

-Care

- 40 *Postnatal care/ (1409)
- 41 ((praenatal or postnatal or neonatal) adj3 care).ab,ti. (9742)
- 42 (postpartum adj6 care).ab,ti. (682)

-Other

- 43 mode of delivery.ab,ti. (2645)
- 44 or/5-43 (5385801)

Part 3: RCT/CCT-identification

-CSM (sensitive-maximising)

- 45 randomized controlled trial.pt. (263389)
- 46 controlled clinical trial.pt. (78172)
- 47 randomized.ab. (174545)
- 48 placebo.ab. (108978)
- 49 drug therapy.fs. (1281257)
- 50 randomly.ab. (127052)
- 51 trial.ab. (181825)
- 52 groups.ab. (880661)
- 53 or/45-52 (2335438)

-CSPM (sensitive- and precision-maximising)

- 54 randomized controlled trial.pt. (263389)
- 55 controlled clinical trial.pt. (78172)
- 56 randomi?ed.ab. (207947)
- 57 placebo.ab. (108978)
- 58 clinical trials as topic.sh. (140687)
- 59 randomly.ab. (127052)
- 60 trial.ti. (76477)
- 61 or/54-60 (623724)

-Practice Guidelines

- 62 exp Practice Guideline/ (12859)

Part 4: CSM OR guidelines

- 63 53 or 62 (2345584)

Part 5: CSPM OR guidelines

- 64 61 or 62 (635914)

Part 6: 1 AND 2

- 65 4 and 44 (3865) **keine Limitierung**

Part 7: 4 AND 7

- 66 63 and 65 (1568) **Suchstrategie 1 (siehe Übersichtstabelle, Spalte 5), CSM**

Part 8: 5 AND 7

- 67 64 and 65 (336) **Suchstrategie 2 (siehe Übersichtstabelle, Spalte 6), CSPM**

Legende:

ab	=	Suche im Abstrakt
ti	=	Suche im Titel
pt	=	publication type
fs	=	„floating subheading“
sh	=	MeSH-Subject Heading
exp	=	Exploded MeSH-Term
*	=	Fokussierter MeSH-Term
CSM	=	Cochrane sensitive maximising RCT/CCT Suchstrategie
CSPM	=	Cochrane sensitive and precision maximising RCT/CCT Suchstrategie

Danksagung

Folgenden Kolleginnen und Kollegen danken wir für ihre Zuschriften, Kommentare und Ergänzungsvorschläge zum ersten Leitlinienentwurf: Prof.Dr.Werner Scherbaum, Düsseldorf PD Dr.Markus Gonser, Wiesbaden, Dr.Jürgen Tamm, Osnabrück, Dr.Monika Toeller, Düsseldorf, Prof.Dr.Alexander Strauss, Kiel, Dr.Heinke Adamczewski, Köln, Dr.Günther Kreisel, Regensburg, Prof.Dr.Richard Berger u. Christiane Blauert, Neuwied, PD Dr.Wilgard Hunger-Battefeld, Jena, Prof.Dr.Theodor Koschinsky, München, PD Dr.Michael Hummel,München, Dr.Norbert Demandt, Kiel, PD Dr.Frank Reister, Ulm, PD Dr. Martin Füchtenbusch, München.

Wir danken Frau Dr.Karla Bergerhoff vom Cochrane-Zentrum Düsseldorf für die konstruktive Hilfe bei der Festlegung der Suchstrategie und bei der Zusammenstellung der Abstracts. Die Literatursuche wurde durch eigene Recherchen der Experten, Literaturdatenbanken, Analyse von Literaturverzeichnissen in Originalarbeiten, Kontakt mit Erstautoren, öffentlichen Institutionen und Repräsentanten der pharmazeutischen und Hilfsmittel-Industrie ergänzt.

Zu besonderem Dank verpflichtet sind wir Herrn Prof.Dr.Theodor Koschinsky, München, für seine intensive Beratung und Begutachtung aller Laborfragen zur Glukosemessung und Frau Dr.Heinke Adamczewski, Diabetes-Schwerpunktpraxis Köln und Board-Mitglied der AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG, für die Gestaltung des GDM-Einlegebogens in den Mutterpass.

Ergänzende Materialien/Links

Downloads

1. Einlegeblatt Gestationsdiabetes für den Mutterpass (mg/dl)

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/1_Einlegeblatt_Mutterpass_mg_dl.pdf

2. Einlegeblatt Gestationsdiabetes für den Mutterpass (mmol/l)

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/2_Einlegeblatt_Mutterpass_mmol_l.pdf

Gewichtszielbereiche nach IOM-Leitlinie

3. BMI <18,5 kg/m²

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/3_Gewichtsziel_BMI_unter_18_5.pdf

4. BMI 18,5-24,9 kg/m²

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/4_Gewichtsziel_BMI_18_5_24_9.pdf

5. BMI 25,0-29,9 kg/m²

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/5_Gewichtsziel_BMI_25_29_9.pdf

6. BMI \geq 30,0 kg/m²

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/6_Gewichtsziel_BMI_30_u_hoehher.pdf

7. Perzentilen des fetalen AU nach HADLOCK ab 24 SSW

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/7_Perzentilen_AU_Fetus.pdf

8. Fragebogen: Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/8_EPDS_Fragebogen.pdf

9. Auswertung: Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/9_EPDS_Auswertung

Links

Gesund ins Leben: Mama, das wünsch ich mir von dir! (Aufkleber für die Rückseite des Mutterpasses)

<http://www.gesundinsleben.de/fuer-fachkraefte/medien/schwangerschaft/mama-das-wuensch-ich-mir-von-dir/>

http://www.aid.de/shop/pdf/3330_handzettel_aufkleber_mp.pdf

Übungen für ein häusliches Oberkörper-Bewegungsprogramm

http://www.schwangerschaft-und-diabetes.de/fileadmin/user_upload/pdf/AerobicmitBauch.pdf

IQWiG-Gesundheitsinformation für Schwangere zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

<http://www.gesundheitsinformation.de/sidgi2b65e7c1aed813252f50f2b70ca871ed/index.518.de.html>

Informationssystem zum Diabetes mellitus

<http://www.diabetes-deutschland.de>

IQWiG-Gesundheitsinformation Schwangerschaftsdiabetes

<http://www.gesundheitsinformation.de/schwangerschaftsdiabetes-hilft-eine-routineuntersuchung.732.de.pdf>

Kommentare und Antworten zum öffentlichen Konsultationsentwurf der Leitlinie

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/GDM_EbLL_Kommentare_Antworten_Konsultationsfassung.pdf