

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2023
Seite S81–S480
18. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ **Aktualisierte Version 2023**

 **Thieme**

Diabetes und Schwangerschaft

Autoren

Michael Hummel^{1,2}, Martin Füchtenbusch^{2,3}, Wilgard Battefeld⁴, Christoph Bühner⁵, Tanja Groten⁶, Thomas Haak⁷, Franz Kainer⁸, Alexandra Kautzky-Willer⁹, Andreas Lechner^{2,10}, Thomas Meissner¹¹, Christine Nagel-Reuper¹², Ute Schäfer-Graf¹³, Thorsten Siegmund¹⁴

Institute

- 1 Internistische Gemeinschaftspraxis und Diabetologische Schwerpunktpraxis, Rosenheim, Deutschland
- 2 Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, München, Deutschland
- 3 Diabeteszentrum am Marienplatz München, München, Deutschland
- 4 Diabetologie und Endokrinologie, Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu, Kempten, Deutschland
- 5 Klinik für Neonatologie, Charité -Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 6 Geburtsmedizin und maternale Gesundheit, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 7 Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland
- 8 Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Klinik Hallerwiese, Nürnberg, Deutschland
- 9 Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
- 10 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Diabeteszentrum, Ludwigs-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
- 11 Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- 12 Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland

- 13 Berliner Diabetes Zentrum für Schwangere, St. Joseph Krankenhaus Berlin Tempelhof, Berlin, Deutschland
- 14 Diabetes-, Hormon-, und Stoffwechsellabor, Privatpraxis am Isar Klinikum, München, Deutschland

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S218–S227
DOI 10.1055/a-2076-0040
ISSN 1861-9002
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Hummel M, Füchtenbusch M, Battefeld W et al. Diabetes und Schwangerschaft. Diabetol Stoffwechs; 2022; 17 (Suppl 2): S205–S214. doi:10.1055/a-1901-0499

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Michael Hummel
Internistische Gemeinschaftspraxis und Diabetologische Schwerpunktpraxis, Max-Josefs-Platz 21, 83022 Rosenheim, Deutschland
Michael.Hummel@lrz.uni-muenchen.de

Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch
Diabeteszentrum am Marienplatz, München, Rindermarkt 3, 80331 München, Deutschland
Martin.Fuechtenbusch@lrz.uni-muenchen.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

Vorbemerkung

Diese Praxisempfehlung adressiert nur den präkonzeptionell bekannten Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Diese sind Hochrisiko-Schwangerschaften und bedürfen einer gemeinsamen Betreuung durch spezialisierte Diabetologen, Geburtsmediziner und Neonatologen in enger Kooperation mit anderen Fachgebieten. Die Pra-

xisempfehlung stellt die Thematik nicht umfassend, sondern fokussiert da.

Epidemiologie

Im Jahr 2019 lag in 7580 Fällen während der Schwangerschaft ein präexistenter Diabetes mellitus (Typ-1-, Typ-2-Diabetes) vor. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 1,0%. Der Anteil Schwangerer mit Typ-2-Diabetes unter allen Schwangeren mit präexistentem Diabetes wird in Deutschland auf mindestens 10–30% geschätzt.

Kinder diabetischer Mütter haben ein im Mittel 1,5- bis 3-fach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit, Hypertrophie, Atemstörungen, Plexusparese und Asphyxie. Das Risiko für Totgeburt und Tod in den ersten sieben Lebensstagen ist bei prägravidem Diabetes erhöht. Die mit Abstand häufigste Komplikation bei Neugeborenen diabetischer Mütter ist die postnatale Hypoglykämie, die unter diesen ca. 200- bis 400-fach häufiger auftritt als bei Kindern nicht-diabetischer Mütter.

Präkonzeptionelle Betreuung

Ein unzureichend behandelter Diabetes mellitus bei Konzeption – dies betrifft sowohl die Stoffwechseleinstellung als auch die Therapie von Begleiterkrankungen – birgt ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen, intrauterinem Fruchttod, Schwangerschaftskomplikationen aber auch die Gefahr des Erkrankungsprogress von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen wie Retinopathie oder Nephropathie und kardio-vaskulären Vorerkrankungen.

In einer Kohortenstudie in Großbritannien von 747 Frauen mit Typ-1-Diabetes waren 39% der Schwangerschaften ungeplant. Frauen mit ungeplanter vs. geplanter Schwangerschaft waren jünger, häufiger Raucherinnen, wiesen einen niedrigeren Sozialstatus und Bildungsstand auf und befanden sich seltener in präkonzeptioneller Beratung. Bei ungeplanter vs. geplanter Schwangerschaft zeigten sich höhere HbA1c-Werte sowohl präkonzeptionell als auch im Verlauf der Schwangerschaft. Neugeborene bei ungeplanter Schwangerschaft zeigten häufiger ein Geburtsgewicht <5. Perzentile und bedurften häufiger einer Behandlung auf einer neonatologischen Intensivstation sowie häufiger einer stationären Behandlung über 10 Tage. Frauen mit präkonzeptioneller Behandlung zeigten seltener einen intrauterinen Fruchttod und Frühgeburt.

Hyperglykämie

Daten belegen eine Assoziation zwischen erhöhtem mütterlichem HbA1c/Hyperglykämie präkonzeptionell und während der Embryogenese und einer erhöhten Fehlbildungsrate. So zeigen sich kongenitale Fehlbildungen bei präkonzeptionell suffizienter Therapie 2- bis 3-fach seltener. Präventiv entscheidend ist eine umfassende diabetespezifische Beratung hinsichtlich Kontrazeption, Planung einer Schwangerschaft und präkonzeptionelle Therapieziele, die bei fertilen Frauen regelmäßig fokussiert werden sollte. Eine Kontrazeption sollte bis zum Erreichen des HbA1c-Therapiezieles beibehalten werden.

EMPFEHLUNGEN

- Bei Frauen im fertilen Alter **soll** bzgl. des Risikopotenzials einer ungeplanten Schwangerschaft beraten werden. Im Rahmen der Diabetesbehandlung **sollte** bereits bei Jugendlichen die Beratung hinsichtlich Kontrazeptionsmethoden und Familienplanung erfolgen.

Begleiterkrankungen

Diabetesassoziierte Begleiterkrankungen sind unabhängige Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen und ein ungünstiges fetales outcome.

Adipositas

Eine maternale Adipositas stellt einen unabhängigen mütterlichen und fetalen Risikofaktor dar. Frauen mit einem BMI ab 30 kg/m² haben nicht nur eine geringere Schwangerschaftsrate sondern auch ab einem Body-Mass-Index (BMI) > 25 kg/m² ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und perinatale Mortalität [1–4]. In einer Metaanalyse wurde ein Zusammenhang zwischen dem BMI der Schwangeren und dem Risiko einer Präeklampsie aufgezeigt. Bei Adipositas sollte eine präkonzeptionelle Lebensstilintervention angestrebt werden. Ein Lebensstil mit vermehrter Bewegung und adäquater Ernährung präkonzeptionell zeigt positive Auswirkungen auf Schwangerschaft und Entbindung/Geburt [5].

Autoimmunerkrankungen

Populationsuntersuchungen zeigen, dass bei ca. jedem dritten Menschen mit Typ-1-Diabetes eine weitere Autoimmunerkrankung vorliegt, wobei die Autoimmunthyreopathie die häufigste Zweiterkrankung ist [6–9].

EMPFEHLUNGEN

- Präkonzeptionell bzw. bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes **sollte** ein Screening auf Thyreoperoxidase(TPO)-Antikörper erfolgen. Bei unbehandelten euthyreoten Schwangeren, die TPO-AK-positiv sind, **sollte** die Serum-Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)-Konzentration alle 4 bis 8 Wochen gemessen werden.
- Bei Frauen mit TPO-Antikörper-Nachweis **sollte** bereits bei TSH > 2,5 µU/ml auf Grund der möglichen eingeschränkten Schilddrüsenhormonreserve die Therapie mit Levothyroxin begonnen werden.
- Bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose **soll** umgehend eine Therapie mit Levothyroxin eingeleitet werden.

Stoffwechselziele

Blutglukoseziele präkonzeptionell

Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen HbA1c-Wert und dem Risiko für embryonale Fehlbildungen und anderen ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen [10–14]. Das Risiko liegt bei HbA1c-Werten im normnahen Bereich nur geringfügig über dem der Allgemeinbevölkerung, steigt mit höheren HbA1c-Werten aber linear an. Entsprechend sollte präkonzeptionell ein HbA1c-Wert < 7,0% angestrebt werden. Bei Hypoglykämieeigung oder instabiler Stoffwechsellaage sollte der niedrigste, für die Mutter sichere Wert, angestrebt werden. Dabei sollte auch der Einsatz eines kontinuierliche Glukosemessung(CGM)-Systems erwogen werden, obwohl eine rando-

misierte Studie keinen Vorteil der Gewebeglukosemessung, über alle Schwangeren mit Typ-1-Diabetes hinweg, in der präkonzeptionellen Vorbereitung zeigen konnte [15]. In ausgewählten Situationen mit instabiler Stoffwechsellaage kann hier dennoch ein relevanter Vorteil bestehen.

Blutglukoseziele während der Schwangerschaft

Auch für die Blutglukoseeinstellung während der Schwangerschaft wurde ein klarer Zusammenhang höherer Werte mit ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen gezeigt [11, 16, 17]. Darüber hinaus konnte eine Überlegenheit einer CGM-Versorgung während der Schwangerschaft gegenüber der konventionellen Blutglukosemessung gezeigt werden [15]. Mit der Gewebeglukosemessung einher gingen etwas niedrigere Blutglukosedurchschnittswerte, was vermutlich für die beobachteten, besseren Ergebnisse in dieser Gruppe verantwortlich war. Entsprechend unterstützt diese Studie das Ziel einer möglichst normnahen Blutglukoseeinstellung während der Schwangerschaft. Im Verlauf der Schwangerschaft sollte ein HbA1c-Wert im oberen Normbereich – unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos – angestrebt werden. Schwere mütterliche Hypoglykämien sind selbstverständlich auch während der Schwangerschaft gefährlich und müssen vermieden werden. Ein negativer Einfluss leichter mütterlicher Hypoglykämien auf die fetale Entwicklung ist beim Menschen dagegen nicht belegt [18–21].

EMPFEHLUNGEN

- Präkonzeptionell **soll** eine normnahe Stoffwechseleinstellung (HbA1c < 7 %) angestrebt werden. Wenn eine normnahe Einstellung ohne Hypoglykämie-Risiko möglich ist, dann **sollte** präkonzeptionell ein HbA1c < 6,5 % angestrebt werden.
- Folgende Blutglukose-Zielwerte sollten während der Schwangerschaft (kapilläre Selbstmessungen) angestrebt werden:
 - Nüchtern und präprandial: 65–95 mg/dl (3,8–5,2 mmol/l)
 - 1 Stunde nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 140 mg/dl (≤ 7,7 mmol/l)
 - 2 Stunden nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 120 mg/dl (≤ 6,6 mmol/l)
- Der HbA1c-Wert **sollte** im Verlauf der Schwangerschaft im oberen Normbereich unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos liegen.
- Bei Nutzung eines CGM-System **sollte** bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes eine TIR (time-in-range: 63–140 mg/dl (3,5–7,7 mmol/l)) der Sensorglukose von mindestens > 70 % angestrebt werden. Bei Nutzung eines CGMS **kann** eine TIR (time-in-range: 63–140 mg/dl (3,5–7,7 mmol/l)) der Sensorglukose bei schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes von > 90 % angestrebt werden.

Beratung bei Kinderwunsch

Abort und Fehlbildungsrisiko

Frauen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für frühe Spontanaborte [22], das mit der Qualität der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert [23–25]. In ähnlicher Weise kommen bei Feten von diabetischen Schwangeren in Korrelation mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Konzeption häufiger Fehlbildungen vor. Das Risiko liegt 1,7- bis 11-fach (im Mittel rund 4-fach) über demjenigen stoffwechselgesunder Frauen [26, 27].

Eine Metaanalyse kommt zu einem 2,4-fach erhöhten relativen Risiko für relevante angeborene Malformationen bei mütterlichem präkonzeptionellem Diabetes [28]. In absoluten Zahlen beträgt das Risiko in Studien zwischen 5,0 und 9,8 %. Eine erhöhte Fehlbildungsrate findet sich für den Typ-1-Diabetes aber nicht mehr in allen Studien, was als Ausdruck einer besseren Stoffwechseleinstellung perikonzeptionell und während der Schwangerschaft gesehen wird [29]. Das Risiko kindlicher Fehlbildungen für Schwangere mit bekanntem Typ-2-Diabetes liegt nicht niedriger als das von Frauen mit Typ-1-Diabetes [26, 30]. Insbesondere auch bei Müttern mit Typ-2-Diabetes kann das hohe Risiko entscheidend durch unzureichende präkonzeptionelle Betreuung mitbedingt sein [30]. Da für die Fehlbildungsrate die perikonzeptionelle Stoffwechseleinstellung entscheidend ist, ist in geplanten Schwangerschaften die Fehlbildungsrate niedriger als in ungeplanten [31].

Das Spektrum der mit mütterlichem Diabetes (Typ-1-Diabetes/Typ-2-Diabetes) assoziierten Fehlbildungen umfasst insbesondere angeborene Herzfehler (2,3–4 %, ca. 4-fach erhöht gegenüber Frauen ohne Diabetes), Neuralrohrdefekte (1,2–2,5 %, 2- bis 3-fach erhöht), Skelettanomalien, Omphalocelen, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengangsatresien mit Milznanomalien [32–35]. Das Risiko für einen angeborenen Herzfehler liegt für die Nachkommen von Patientinnen mit Typ-2-Diabetes zwischen 2,6 und 6,5 % [36].

Häufig liegen multiple Fehlbildungen vor [34, 36], ohne dass sich ein eindeutiger Phänotyp einer diabetischen Embryopathie definieren ließe. Bisher ging man davon aus, dass das Risiko numerischer Chromosomenaberrationen durch präexistenten mütterlichen Diabetes mellitus nicht erhöht wird, nach neuen Befunden einer großen populationsbasierten Studie aus der USA aus dem Jahr 2020 besteht jedoch ein um circa 40 % erhöhtes Risiko für Down-Syndrom und chromosomale Erkrankungen [37, 38]. Dieser neue und zu den bisherigen Daten konträre Befund muss zunächst durch weitere Studien bestätigt werden. Die kindliche Fehlbildungsrate bei Frauen mit Diabetes scheint durch perikonzeptionelle Gabe von wasserlöslichen Vitaminen, insbesondere Folsäure, vermindert werden zu können [39].

Risiko der Nachkommen, an Typ-1-Diabetes zu erkranken

Nachkommen von Frauen mit Typ-1-Diabetes haben ein Risiko von ca. 2–5 % in ihrem Leben, ebenfalls an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken.

EMPFEHLUNGEN

- Frauen mit Diabetes und Kinderwunsch **soll** die orale Einnahme von Folsäure (mindestens 0,4 mg/Tag) angeraten werden.
- Die Substitution von Jod bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch in der präkonzeptionellen Phase und in der Schwangerschaft **soll** wie bei stoffwechselgesunden Frauen erfolgen (100–200 µg/Tag).
- Es **soll** jede Patientin über die ASS-Gabe beraten werden, die Gabe erfolgt im Konsens mit der Patientin. Die Indikationsstellung zur Gabe von Aspirin zur Prophylaxe der Präeklampsie **kann** auch bei Frauen mit Diabetes risikoadaptiert über ein Prä-Eklampiescreening erfolgen oder eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Bei Diabetes und Nephropathie **sollte** jedoch ASS allen Schwangeren empfohlen werden.
- Wenn bei Frauen mit Diabetes eine Gabe von Aspirin zur Prophylaxe einer Präeklampsie erfolgt, **soll** diese vor der 16 + 0 SSW begonnen werden, mit 150 mg/Tag bis zur 35 + 0 SSW erfolgen und dann abgesetzt werden.

Insulintherapie

Wahl des Insulinpräparates

Analoginsuline sind mittlerweile die Insuline der Wahl. Aufgrund ihrer Produkteigenschaften führen Kurzzeitanaloga zu einer schnelleren Resorption und Langzeitanaloga zu einer längeren Wirksamkeit und einer gleichmäßigeren Resorption als Humaninsuline. In einer Metaanalyse randomisierter Studien mit kurzwirksamen Insulinanaloga fanden sich bezüglich der HbA1c-Werte keine Unterschiede bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Humaninsulin. Für die kurzwirksamen Insulinanaloga Aspart und Lispro gibt es neue Formulierungen, die sich durch eine schnellere Absorption und einen rascheren Wirkeintritt sowie durch ein kürzeres Wirkprofil auszeichnen. Sowohl FIASP als auch Lyumjev ist für die Schwangerschaft zugelassen. Für Insulin Glulisin liegen derzeit keine ausreichenden Daten für die Schwangerschaft vor, weswegen es nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden sollte.

EMPFEHLUNGEN

- Als optimale Therapie gelten die intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT) oder die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII). Beide Therapieformen sind als gleichwertig bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse einzustufen, wesentlich sind eine perfekte Handhabung und im Zielbereich liegende Blutglukosewerte.
- Zur Therapie von Schwangeren mit präexistentem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes **sollen** Humaninsuline oder Insulinanaloga eingesetzt werden. Werden strenge Therapieziele angestrebt, **sollte** der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga erwogen werden, da im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich

HbA1c-Absenkung und einem geringeren Risiko für Hypoglykämien zu rechnen ist.

- Schwangere, die auf die kurzwirksamen Insulinanaloga oder auf die langwirksamen Insulinanaloga Insulin eingestellt sind, **sollten** diese nach entsprechender Aufklärung über die Stoffwechselziele weiterverwenden, da gegenüber Humaninsulinen keine Nachteile bekannt geworden sind.
- Bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch bzw. Schwangeren mit Typ-1-Diabetes **kann** eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen erwogen werden: a. wenn die individuellen Therapieziele nicht erreicht wurden, b. bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, c. bei unregelmäßigem Tagesablauf, d. bei geringem Insulinbedarf.

Kontinuierliches Glukosemonitoring

Eine erste größere randomisiert kontrollierte Studie (n = 325) zu real-time(rt)CGM in der Schwangerschaft [15] erbrachte signifikante Vorteile hinsichtlich des neonatalen Outcomes für einen für rtCGM-Einsatz bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes (neonatale Hypoglykämie, Aufenthaltsdauer Intensivstation, Geburtsgewicht, Dauer Klinikaufenthalt). Die Untersuchung der Glykämie lieferte signifikante Vorteile hinsichtlich Time in Range (68 % vs. 61 %), Rate an Hyperglykämien (27 % vs. 32 %) und HbA1c (–0,19 %), geringe, nicht signifikante Vorteile bei der Hypoglykämiefrequenz und schweren Hypoglykämien (18 CGM und 21 Kontrollen). Derzeit wird ein Hybrid closed loop (HCL)-System in der Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetes (AiDAPT-Studie) evaluiert [40].

Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien der Schwangeren mit Notwendigkeit einer Glukose- oder Glukagongabe müssen primär aus mütterlicher Sicht vermieden werden. Durch eine präkonzeptionell (zu) strenge Blutglukose-Einstellung können hypoglykämische, adrenerge Warnzeichen zunehmend unterdrückt sein und schließlich durch unzureichende, hormonelle Gegenregulation ganz fehlen. Die niedrigen Blutglukose-Zielwerte während der Schwangerschaft können die Hypoglykämieraten bei gefährdeten Schwangeren weiter verstärken, was wiederum die Hypoglykämie-Wahrnehmung verschlechtert. Bei sehr niedrigem mittleren Blutglukose-Niveau ist das Frühabortrisiko im Vergleich zu einem mittleren Einstellungsniveau erhöht (Odds Ratio [OR] 3,0; [41]). Nachteilige fetale Auswirkungen durch einzelne, schwere Hypoglykämien sind nicht bekannt geworden, allerdings fehlen Nachbeobachtungen der Kinder bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung. Das Risiko der fetalen Wachstumsrestriktion bei anhaltender, sehr niedriger Blutglukoseeinstellung unter den Zielbereich, ist zu berücksichtigen.

EMPFEHLUNG

- Ein Selbstmanagement mithilfe rtCGM in der Schwangerschaft **sollte** angeboten werden.

- Schwangere mit Typ-1-Diabetes **sollen** bezüglich Hypoglykämierisiken gut geschult sein und der Partner oder ein anderer Angehöriger soll über Hypoglykämie-Risiken und Hypoglykämie-Symptome informiert und in die Anwendung des Glukagon-Notfallssets (Spritze oder Nasenpulver) eingewiesen sein.
- Der wichtigste Risikofaktor für schwere Hypoglykämien im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist eine hierfür positive präkonzeptionelle Anamnese in den letzten vier Monaten. Diese Schwangeren **sollen** vor oder während der Schwangerschaft mit einem CGM-System ausgestattet werden.

Komplikationen in der Schwangerschaft durch Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen

Das Vorliegen einer diabetischen Mikroangiopathie in der frühen Schwangerschaft erhöht das Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft. Eine Metaanalyse bei Typ-1-Diabetes zeigt ein erhöhtes Präeklampsierisiko verglichen mit diabetischen Frauen ohne Mikroangiopathie (OR 3,0 bei Vorliegen einer diabetischen Retinopathie und 7,2 bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie). Das Vorliegen einer Nephropathie ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (PTD) (OR 4,1) und erniedrigtem Geburtsgewicht (SGA) (OR 6,2) assoziiert, das Vorliegen einer Retinopathie erhöht das PTD-Risiko (OR 1,6) [42].

EMPFEHLUNGEN

- Besteht vor der Konzeption eine schwere nicht-proliferative oder eine proliferative Retinopathie, **soll** zunächst eine vollständige panretinale Lasertherapie angestrebt werden.
- Augenärztliche Kontrollen **sollen** durchgeführt werden:
 - vor der geplanten Schwangerschaft;
 - nach Diagnose der Schwangerschaft und in der 28 Schwangerschaftswoche (SSW);
 - bei Erst-Manifestation und/oder Progression der diabetischen Retinopathie in der Schwangerschaft, Kontrollen in Absprache mit dem Augenarzt;
 - im ersten Jahr postpartum.
- Sowohl eine nicht-proliferative als auch eine proliferative Retinopathie **sollen** per se keine Indikation zur Sektio darstellen.
- Nach Diagnose der Schwangerschaft **sollte** die Albuminausscheidung zur Erkennung/Kontrolle einer diabetischen Nephropathie bestimmt werden. Bei einer Nephropathie ab CKD-Stadium 3 (CKD, chronic kidney disease) bzw. bereits eingeschränkter Nierenfunktion nach Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) **soll** wegen der hohen mütterlichen Risiken die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden.

Präexistenter Typ-2-Diabetes bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist prinzipiell mit den gleichen fetalen Risiken assoziiert wie der Typ-1-Diabetes mellitus. Neben dem Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Schwangerschaft weisen Frauen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Frauen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus ein höheres Risikoprofil auf hinsichtlich einem Alter > 30 Jahren, einer hohen Adipositasprävalenz, einer chronischen Hypertonie und asymptomatischen vaskulären Begleiterkrankungen aber auch der ethnischen Zugehörigkeit [34, 43–48]. Immer häufiger sind Frauen im reproduktiven Alter von Adipositas und/oder anderen Diabetes-Risikofaktoren betroffen [49]. In solchen Fällen wird ein Diabetes-Screening bereits bei Kinderwunsch und jedenfalls in der Frühschwangerschaft zum Ausschluss eines DIP (Diabetes in Pregnancy)/Typ-2-Diabetes empfohlen [50]. In der DALI-Studie zeigte sich bei europäischen adipösen Schwangeren in 0,5 % bereits ein DIP in der 15. Schwangerschaftswoche [51].

Präkonzeptionelle Betreuung

Eine ungeplante Schwangerschaft, eine fehlende normnahe Stoffwechseleinstellung bzw. gar die Unkenntnis der Stoffwechseleinstellung präkonzeptionell und die zu späte Erstkonsultation in einem Zentrum spielen eine entscheidende Rolle für kongenitale Fehlbildungen und eine erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität [52]. Bis zu 95 % der Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus werden jedoch ungeplant schwanger. Bis zu 76 % befinden sich weder präkonzeptionell noch in der Zeit der Organogenese in diabetologischer Betreuung und bei bis zu 29 % war in den letzten sechs Monaten präkonzeptionell kein HbA1c-Wert dokumentiert. Eine präkonzeptionelle Folsäuresupplementation erfolgt noch seltener als bei Typ-1-Diabetes. Eine Umstellung der oralen Antidiabetika auf eine intensive Form der Insulintherapie sowie die diabetologische Mitbetreuung sollten bereits bei Schwangerschaftswunsch, d. h. immer präkonzeptionell, erfolgen [53, 54]. Bei suboptimaler Stoffwechseleinstellung müssen die Frauen über das mögliche kongenitale Fehlbildungsrisiko aufgeklärt werden.

Orale Antidiabetika

Die Datenlage zum Einsatz von oralen Antidiabetika während der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes ist spärlich. Konzeption unter oralen Antidiabetika (OAD) ist keine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung. Sulfonylharnstoffpräparate und Metformin sind allerdings plazentagängig und mögliche Langzeitfolgen bei den Nachkommen unzureichend dokumentiert [55, 56]. Studiendaten liegen vor allem zu Glibenclamid und Metformin in der Schwangerschaft vor, während zu Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)- oder SGLT2-Hemmern (sodium-glucose linked transporter 2) Publikationen nach wie vor fehlen. Unter Glibenclamidtherapie zeigten sich im Vergleich zu Metformin in der Schwangerschaft eine höhere maternale Gewichtszunahme und im Vergleich zu Metformin oder Insulin auch häufiger Makrosomien und neonatale Hypoglykämien [57]. Neugeborene aus Glibenclamid behandelten Schwangerschaften weisen ein höheres Risiko für Geburtskomplikationen auf [58].

Bei sehr insulinresistenten und stark übergewichtigen Frauen mit Typ-2-Diabetes kann auch zusätzlich zu Insulin eine Therapie mit Metformin überlegt werden, um den Stoffwechsel zu verbessern und die Insulinresistenz zu mildern [59]. Bei langzeitiger Einnahme von Metformin und Schwangerschaft wird eine Vitamin-B12-Kontrolle empfohlen [56].

Obwohl inzwischen mehrere Studien zu Metformin im Vergleich zu bzw. zusätzlich zu Insulin in der Therapie des Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft vorliegen, die zumindest die Sicherheit der Medikation und weniger Hypoglykämien in der Schwangerschaft bestätigen, ist die Qualität und Fallzahlgröße der Studien für evidenzbasierte Empfehlungen immer noch unzureichend. Eine kleine Parallelgruppenstudie aus Pakistan, welche Frauen mit Typ-2-Diabetes ab dem 1. Trimenon mit alleiniger Metformintherapie im Vergleich zu alleiniger Insulingabe versus einer Kombination aus Metformin und Insulin einschloss, zeigte, dass 85 % der Frauen zusätzlich Insulin benötigten und dass Metformin-Patientinnen weniger Gewicht zunahmten, seltener eine Schwangerschaftshypertonie und neonatale Hypoglykämien entwickelten und die Neugeborenen weniger oft auf Intensivstationen betreut werden mussten, obwohl sie öfter Wachstumsretardiert (SGA) waren [60]. Eine Cochrane-Metaanalyse aus 3 RCTs mit 241 präkonzeptionellen Typ-2-Diabetes- oder IGT- und postGDM-Schwangerschaften, die alle in der Schwangerschaft einen Typ-2-Diabetes aufwiesen, ergab, dass unter Metformin eine mögliche Verminderung von Sectio-Raten, Schwangerschaftsbluthochdruck und neonataler Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin auftrat [61]. Präeklampsie-, Frühgeburten- und LGA-Raten waren nicht unterschiedlich. Allerdings war die Evidenzqualität niedrig. Mögliche Langzeiteffekte einer Metformintherapie in der Schwangerschaft auf die spätere kindliche Entwicklung können nicht ausgeschlossen werden [56] und sprechen derzeit für einen individuellen achtsamen Einsatz: In der MIG TOFU-Studie zeigten Kinder, deren Mütter eine Metformintherapie erhalten hatten, eine erhöhte subkutane Fettmasse und nach 7 bis 9 Jahren ein höheres Körpergewicht und einen größeren Bauchumfang verglichen zur Insulingruppe [62, 63]. Eine Nachuntersuchung der 4-jährigen Kinder von Frauen mit PCOS unter Metformintherapie in der Schwangerschaft ergab ein deutlich erhöhtes Risiko für Übergewicht/Adipositas im Vergleich zu Placebo [64]. Derzeit wird eine Metformintherapie bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes in 2 Studien untersucht (MiTy und MOMPOD) [65]. In der MiTy-Studie wurden 502 Frauen mit Typ-2-Diabetes und Insulintherapie zwischen der 6. und der 22. Schwangerschaftswoche randomisiert mit zusätzlich Metformin (2 × 1 g) oder Placebo behandelt [66]. Während der primäre neonatale Komposit-Outcome nicht unterschiedlich war und einige Vorteile wie eine bessere glykämische Kontrolle bei geringerem Insulinbedarf und weniger LGA Kinder und Sectiones unter Metformin gefunden wurden, wurden fast doppelt so häufig Wachstumsretardierungen (SGA Kinder) unter Metformin gesehen (13 vs. 7%). Ebenso ergab eine rezente Metaanalyse, dass eine Metforminexposition in utero mit kleineren Neugeborenen und beschleunigtem postnatalem Wachstum assoziiert ist [67].

Nehmen Frauen mit Typ-2-Diabetes, die bereits schwanger sind, Metformin und weisen diese Frauen eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung auf, so können sie bei fehlenden Hinwei-

sen für eine teratogene Wirkung von Metformin beruhigt werden. Bei Bekanntwerden der Schwangerschaft ist aber eine Umstellung auf eine Insulintherapie erforderlich [68]. Generell ist für OADs aufgrund der diaplazentaren Passage, der unzureichenden Beweislage für eine erfolgreiche Therapie, unzureichender Daten bezüglich Langzeitfolgen für die Nachkommen und Kontraindikation der OAD in Deutschland für die Therapie des Typ-2-Diabetes während der Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Umstellung auf eine Insulintherapie angezeigt. Frauen mit Typ-2-Diabetes und Kinderwunsch sollten deshalb bereits präkonzeptionell auf eine Insulintherapie umgestellt werden. Eine entsprechende Schulung der Patientinnen zur Selbstanpassung der Insulindosis und Aufklärung über mögliche Risiken, sowie die zu erwartenden Stoffwechseleränderungen in der Schwangerschaft sollten durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte bei Schwangerschaftsplanung/Kinderwunsch erfolgen.

Die EMA hat Metformin (Glucophage) 2022 für die Behandlung bei präexistentem Diabetes zugelassen: Die Behandlung mit Metformin kann im Einzelfall somit bei ausgeprägter Insulinresistenz – zusätzlich zur Insulintherapie – fortgeführt werden. Bezüglich der **Insulintherapie** vor und während der Schwangerschaft sowie postpartal gelten die gleichen Kriterien und Empfehlungen wie bei einem Typ-1-Diabetes.

Lifestyle

Begleitend zur medikamentösen Therapie sollen bei Typ-2-Diabetes und Schwangerschaft auch die für Diabetes allgemein gültigen Lifestyle-Empfehlungen sowie die allgemeinen vom präkonzeptionellem Gewicht abhängigen Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft eingehalten werden. Es muss ein individueller Therapieplan bestehend aus einer Lebensstilmodifikation mit Ernährungsempfehlungen, Bewegung, gestützt und kontrolliert durch Blutglukoseselbstmessungen, erstellt werden. Der Diätplan muss dabei nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichtet sein, bestehend aus ungefähr 40–50 % Kohlenhydraten (Ballaststoffe ca. 30 g/Tag), 30–35 % v. a. pflanzlichem Fett und 20 % Eiweiß, sowie ausreichend Mineralstoffen und Vitaminen (Eisen, Folsäure, Vitamin D, Kalzium, Vitamin B, Magnesium, Jod). Leider fehlen Daten für die optimale spezifische Kalorienzufuhr bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes, sodass auf die allgemeinen diätetischen Referenzwerte verwiesen werden muss. Auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate soll jedenfalls verzichtet werden. Eine Metaanalyse über Ernährung mit niedrigem glykämischen Index in der Schwangerschaft ergab niedrigere Nüchternblutglukosespiegel und LGA-Raten unter dieser Ernährungsform [69]. Die Endocrine Society empfiehlt bei Adipositas eine Kalorienrestriktion um etwa ein Drittel, so keine deutliche Gewichtsreduktion (bis maximal 5 kg) und Katabolismus auftritt. Die tägliche Aufnahme soll zumindest 1600 kcal ausmachen [70]. Daten für die optimale Gewichtszunahme im Vergleich zu einer Gewichtserhaltung bei Frauen mit BMI > 35 kg/m² fehlen [65]. Das Körpergewicht muss bei jedem Kontrollbesuch und selbstständig wöchentlich von der Patientin dokumentiert werden. Die Evidenz für spezielle Ernährungsempfehlungen für Schwangere mit Typ-2-Diabetes ist gering, randomisierte kontrollierte Studien zu verschiedenen diätetischen Konzepten liegen nicht vor. Eine Pilotstu-

die aus Dänemark, die auch 43 Frauen mit Typ-2-Diabetes einschloss, weist auf die Möglichkeit des Einsatzes spezieller Apps wie „Schwanger mit Diabetes“ und den Informationsbedarf der Betroffenen gerade für Themen wie Diät und Kohlenhydrate hin [71].

Evidenzbasierte Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes fehlen, ein geplanter systematischer Cochrane Review konnte mangels vorliegender RCTs als Quellen nicht durchgeführt werden [72]. Fachgesellschaften empfehlen bei unproblematischen Schwangerschaften eine in den Alltag integrierte regelmäßige moderate körperliche Aktivität (mindestens 150 min. pro Woche) als Teil des Therapiekonzepts [72]. Die Sportarten müssen mit einer Schwangerschaft vereinbar und dem individuellen Trainingszustand angepasst sein (kein Kontakt- oder Kampfsport, bzw. Sportarten mit hoher Sturz- oder Verletzungsgefahr).

EMPFEHLUNGEN

- Die Studienlage zu Metformin in der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes ist unzureichend. Metformin **sollte** in der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes nicht routinemäßig eingesetzt werden. Im Einzelfall **kann** bei ausgeprägter Insulinresistenz Metformin erwogen werden.
- Eine präkonzeptionelle Schulung und Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin sowie eine diabetologische Mitbetreuung **soll** durchgeführt werden. Die Behandlung mit Metformin kann im Einzelfall bei ausgeprägter Insulinresistenz – zusätzlich zur Insulintherapie – fortgeführt werden.

Geburtshilfliches Management

Geburtsmodus

Die Rate an Sektiones ist bei Frauen mit Diabetes nach wie vor gegenüber der Grundgesamtheit in der Perinatalstatistik deutlich erhöht. Während die Sektiorate deutschlandweit bei ca. 30 % liegt sind die beschriebenen Sektioraten bei Frauen mit Diabetes nach wie vor doppelt so hoch. Die kindliche Makrosomie per se oder eine maternale Retinopathie sollten heute nicht länger eine primäre Sektioindikation darstellen [73]. Eine Entbindung durch Vakuumextraktion oder Forceps zur Erleichterung der Austreibungsperiode kann jedoch erwogen werden, wenn bei aktiv proliferativer Retinopathie die Lasertherapie weniger als 6 Wochen zurückliegt. Die Indikation zur sekundären Sectio bei Geburtstillstand oder auffälligem CTG eventuell in Kombination mit grenzwertigen Befunden in der Fetalblutanalyse sollte großzügig gestellt werden, da wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs von Feten mit Hyperinsulinismus und diabetischer Fetopathie eher die Gefahr einer subpartalen Asphyxie besteht.

EMPFEHLUNGEN

- Schwangere mit präexistentem Diabetes **sollen** zur Entbindung in ein Perinatalzentrum Level I oder II überwiesen werden.
- Für Schwangere mit präexistentem Diabetes gelten dieselben Einleitungsindikationen, wie für nicht-diabetische Schwangere. Bei Schwangeren mit Diabetes **soll** darüber hinaus bei Erreichen des erwarteten Entbindungstermins und ausbleibendem Geburtsbeginn die Geburtseinleitung erfolgen.
- Im letzten Schwangerschaftsdrittel (30–32 SSW) **sollte** die Vorstellung der Schwangeren mit präexistentem Diabetes in der Entbindungsklinik erfolgen.

Stoffwechseleinstellung unter der Geburt

Evidenzbasierte Erkenntnisse liegen zum intrapartalen Vorgehen nicht vor. Die Einstellungsziele orientieren sich daher an den während der Schwangerschaft geltenden Ziele und ziehen in Betracht, dass auch kurzfristige Hyperglykämien der Mutter zu einer gesteigerten Insulinausschüttung bei Feten führen können mit einem erhöhten Risiko für eine postnatale Hypoglykämie. Während der Einleitung und Entbindung sollten daher Blutglukosewerte zwischen 90 und 126 mg/dl (5,0–7,0 mmol/l) angestrebt werden. Zu beachten ist, dass eine Hypoglykämie der Mutter zum Nachlassen der Wehentätigkeit führen kann.

Mit Wehenbeginn sinkt der Insulinbedarf rasch auf 50 %. Darüber sollte die Schwangere im Vorfeld aufgeklärt und über die entsprechenden Maßnahmen bei Wehenbeginn im häuslichen Umfeld und bei Einleitung informiert sein. Bei Pumpentherapie sollte sie eine Reduktion der Basalrate auf 50 % vornehmen können, nach Applikation von Basalinsulin abends sollte bei nächtlichem Wehenbeginn eine Blutglukosekontrolle und eine KH-Zufuhr erfolgen.

Bei geplanter Sectio soll am Vorabend die gewohnte Menge an Basalinsulin für die Nacht gespritzt, eventuell bei tendenziell niedrigen Nüchternblutglukosewerten auf 75 % reduziert werden. Insulinpumpen können am Oberarm befestigt werden und mit Beginn der Sectio mit auf 50 % reduzierter Basalrate weiterlaufen.

Bei Einleitung sollte am Morgen bei intensiver Insulintherapie 50 % des Basalinsulins vom Tag gespritzt werden. Die Blutglukose sollte kurzfristig kontrolliert und mit kurzwirksamem Insulin korrigiert werden. Bei Insulinpumpen-Therapie sollte die Basalrate bis zum Beginn der Wehentätigkeit belassen und ab dem Auftreten regelmäßiger Wehen auf 50 % der vorangegangenen Insulindosis abgesenkt werden.

Unter der Geburt sollte die Blutglukose 1-stündlich kontrolliert werden [74]. Aus den Ergebnissen müssen sofort Konsequenzen gezogen werden. Die Steuerung des Stoffwechsels intrapartal soll vom Geburtshilfeteam verantwortet werden. Es sollte ein klinikinterner, verbindlicher Standard als Orientierung für das Personal existieren. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch, dass die Schwangere in Vorbereitung auf die Geburt detailliert von diabetologischer Seite aus geschult wird mit Blick auf die Wichtigkeit, die Glukosewerte stabil im Zielbereich zu halten.

Nach der Geburt der Plazenta sinkt der Insulinbedarf abrupt ab und es besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Die Insulinzufuhr muß daher in kürzeren Zeitintervallen adaptiert werden. Um eine Katabolie und Ketoazidose zu vermeiden, wird die Insulingabe niedrigdosiert fortgesetzt (circa 30–50 % der Dosierung vor der Geburt) und laufend an die aktuellen Blutglukosewerte angepasst.

EMPFEHLUNGEN

- Die Schwangere mit Diabetes **soll** im Rahmen der Beratung zur Geburt über das abrupte Absinken des Insulinbedarfes bei Wehenbeginn und die entsprechenden Maßnahmen informiert sein.
- Jedes Entbindungszentrum **soll** ein interdisziplinär erarbeitetes Behandlungsschema für die Diabetestherapie während und unmittelbar nach der Geburt haben.
- Zur Stoffwechselüberwachung während der Geburt **sollen** einstündliche Glukose-/Blutglukosekontrollen erfolgen.
- Während der Entbindung **sollten** Zielwerte zwischen 90–126 mg/dl (5,0–7,0 mmol/l) erreicht werden. Größere Stoffwechselschwankungen, plötzliche Blutglukosespitzen oder hypoglykämische Episoden sollten vermieden werden.
- Nach der Entbindung **sollte** wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos in den ersten postpartalen Stunden die Insulintherapie individuell kurzfristig angepasst werden.
- Zur Vermeidung von Hypoglykämien **kann** Neugeborenen diabetischer Mütter im Alter von 1 h 40 % Glukosegel bukkal appliziert werden.

Interessenkonflikt

Vortragshonorare und/oder Beraterleistungen:

Hummel – Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi
 Füchtenbusch – Abbott, Astra Zeneca, Berlin Chemie, Boehringer, Glaxo Smith Kline, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi
 Bühler – Chiesi, Nestlé
 Battefeld – Berlin Chemie, Lilly, Novo Nordisk
 Groten – Novo Nordisk, JenaPharm
 Haak – Abbott, AstraZeneca, MSD, Roche
 Kainer – GE Canon
 Kautzky-Willer – Novo Nordisk, Lilly, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Novartis
 Meissner – Lilly, Novo Nordisk
 Nagel-Reupner – Amgen, Boehringer, Novo Nordisk, MSD, Lilly
 Schäfer-Graf – Novo Nordisk, Sanofi, Berlin-Chemie
 Siegmund – Abbott, Astra, Berlin Chemie, Boehringer, Lilly, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi

Literatur

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 671–675
- [2] Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: Maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 257–263
- [3] Metwally M, Ong KJ, Ledger WL et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90: 714–726
- [4] van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008; 23: 324–328
- [5] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburtlichkeit Version 1.0. Stand Februar 2019. 2018. Im Internet (Stand: 13.06.2020): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>
- [6] Araujo J, Brandão LAC, Guimaraes RL et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 272–276
- [7] Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983–2992
- [8] Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandecka A et al. Prävalenz eines polyglandulären Autoimmunsyndroms bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. *Med Klin (Munich)* 2009; 104: 183–191
- [9] Rabe M, Groten T, Dawczynski K et al. Transplazentarer Autoantikörpertransfer bei Schwangeren mit Typ 1 Diabetes mellitus bzw. polyglandulärem Autoimmunsyndrom. *Diabetol Stoffwechs* 2015; 10: 322–328
- [10] Bell R, Glinianaia SV, Tennant PWG et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 936–947
- [11] Cyganek K, Skupien J, Kutra B et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine* 2017; 55: 447–455
- [12] Holmes VA, Young IS, Patterson CC et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1683–1688
- [13] Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019; 170: 691–701
- [14] Tennant PWG, Glinianaia SV, Bilous RW et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: A population-based study. *Diabetologia* 2014; 57: 285–294
- [15] Feig DS, Corcoy R, Donovan LE et al. Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPT Randomized Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2471–2479
- [16] Glinianaia SV, Tennant PWG, Bilous RW et al. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 3193–3203
- [17] Mackin ST, Nelson SM, Wild SH et al. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia* 2019; 62: 1938–1947
- [18] Björklund AO, Adamson UK, Almström NH et al. Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 413–420
- [19] Naik D, Hesarghatta Shyamasunder A, Doddabelavangala Mruthyunjaya M et al. Masked hypoglycemia in pregnancy. *J Diabetes* 2017; 9: 778–786
- [20] Reece EA, Hagay Z, Roberts AB et al. Fetal Doppler and behavioral responses during hypoglycemia induced with the insulin clamp technique in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 151–155

- [21] ter Braak EWMT, Evers IM, Willem Erkelens D et al. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: Maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 96–105
- [22] Lorenzen T, Pociot F, Johannesen J et al. A population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with Type 1 diabetes mellitus. *Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. Diabet Med* 1999; 16: 472–476
- [23] Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25: 385–394
- [24] Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA et al. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 515–520
- [25] Sutherland HW, Pritchard CW. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 135–138
- [26] Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85: 1–9
- [27] Chou H-H, Chiou M-J, Liang F-W et al. Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *CMAJ* 2016; 188: E438–E446
- [28] Zhao E, Zhang Y, Zeng X et al. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther* 2015; 9: 274–281
- [29] Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ et al. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 411–418
- [30] Callec R, Perdiolle-Galet E, Sery G-A et al. Type 2 diabetes in pregnancy: Rates of fetal malformations and level of preconception care. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 648–649
- [31] Evers IM, Valk HW de, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: Nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328: 7445–915
- [32] Hoang TT, Marengo LK, Mitchell LE et al. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 118–128
- [33] Liu S, Joseph KS, Lisonkova S et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: A population-based cohort study. *Circulation* 2013; 128: 583–589
- [34] Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 313–320
- [35] Simeone RM, Devine OJ, Marcinkavage JA et al. Diabetes and congenital heart defects: A systematic review, meta-analysis, and modeling project. *Am J Prev Med* 2015; 48: 195–204
- [36] Slot A, Eriksen NB, Ringholm L et al. Congenital heart defects in offspring of women with Type 2 diabetes – a systematic review. *Dan Med J* 2019; 66: A5543
- [37] Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E et al. Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 335–337
- [38] Wu Y, Liu B, Sun Y et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care* 2020; 43: 2983–2990
- [39] Correa A, Botto L, Liu Y et al. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics* 2003; 111: 1146–1151
- [40] Li K, Yang C, Fan J et al. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and maternal prepartum inflammation in normal pregnancies: findings from a Chinese cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22: 531
- [41] Jovanovic L, Knopp RH, Kim H et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: Evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1113–1117
- [42] Xiang LJ, Wang Y, Lu G-Y et al. Association of the presence of microangiopathy with adverse pregnancy outcome in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57: 659–664
- [43] Acolet D. Description of the babies and Standards of care for the babies. In: Macintosh M, Hrsg. *Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002–2003, England, Wales and Northern Ireland*. London: CEMACH; 2005: 37–49. Im Internet (Stand: 28.06.2022): https://elearning.rcog.org.uk/sites/default/files/Diabetes%20and%20other%20endocrinopathies/CEMACH_Pregnancy_type_1_2_diabetes.pdf
- [44] Boulout P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990–2993
- [45] Chaudhry T, Ghani AM, Mehrali TH et al. A comparison of foetal and labour outcomes in Caucasian and Afro-Caribbean women with diabetes in pregnancy. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 932–936
- [46] Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 323–328
- [47] Cundy T, Gamble G, Townend K et al. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 33–39
- [48] Dunne F, Brydon P, Smith K et al. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. *Diabet Med* 2003; 20: 734–738
- [49] Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S et al. Preconceptional and maternal obesity: Epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 1025–1236
- [50] American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S14–S31
- [51] Harreiter J, Simmons D, Desoye G et al. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39: e90–e92
- [52] Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: A meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435–444
- [53] Garcia-Patterson A, Corcoy R, Rigla M et al. Does preconception counselling in diabetic women influence perinatal outcome? *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33: 333–336
- [54] Willhoite MB, Bennert HW JR, Palomaki GE et al. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. The experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 1993; 16: 450–455
- [55] American Diabetes Association (ADA). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S137–S143
- [56] Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: Promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017; 60: 1612–1619
- [57] Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h102
- [58] Camello Castillo W, Boggess K, Stürmer T et al. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 452–458
- [59] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. NICE guideline (NG 3) 2015
- [60] AINUDDIN JA, KARIM N, ZAHEER S et al. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: An active controlled, parallel-group, randomized,

- open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 325851
- [61] Tieu J, Coat S, Hague W et al. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007724
- [62] Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34: 2279–2284
- [63] Rowan JA, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000456
- [64] Hanem LGE, Stridsklev S, Juliusson PB et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1612–1621
- [65] Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002848
- [66] Feig DS, Donovan LE, Zinman B et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): A multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 834–844
- [67] Zhang R, Han S, Chen G-C et al. Effects of low-glycemic-index diets in pregnancy on maternal and newborn outcomes in pregnant women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr* 2018; 57: 167–177
- [68] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658–663
- [69] Norgaard SK, Nichum VL, Barfred C et al. Use of the smartphone application “Pregnant with Diabetes”. *Dan Med J* 2017; 64: A5417
- [70] Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al. Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4227–4249
- [71] Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with pre-existing diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012696
- [72] American Diabetes Association (ADA). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S183–S192
- [73] Mackensen F, Paulus WE, Max R et al. Ocular changes during pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 567–575; quiz 576
- [74] Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP). Management of glycaemic control in pregnant women with diabetes on obstetric wards and delivery units: May 2017. 2017. Im Internet (Stand: 12.07.2021); <https://www.diabetes.org.uk/professionals/resources/shared-practice/inpatient-and-hospital-care/joint-british-diabetes-society-for-inpatient-care/management-of-glycaemic-control-in-pregnant-women-with-diabetes-on-obstetric-wards-and-delivery-units>