

Simon Wiedemann<sup>1</sup>, Ute Wiedemann<sup>2</sup>

# Schwangerschaftsdiabetes und Präeklampsie

Mittlerweile gilt es als gesichert, dass auch exogene Faktoren wie z.B. Ernährung und Body Mass Index (BMI) der Mutter einen wesentlichen Einfluss auf das ungeborene Kind haben. So erhöhen hohe Plasma-Glukose-Werte nicht nur das Risiko der Mutter, im weiteren Verlauf des Lebens an Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zu erkranken, sondern steigern auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Präeklampsie, einer erhöhten Kaiserschnitttrate, Reifungsstörungen der Lunge und Hypoglykämie direkt nach der Entbindung. Des Weiteren hat das Kind ein deutlich erhöhtes Risiko, im späteren Leben am metabolischen Syndrom zu erkranken. Wie bei T2DM steigt auch die Prävalenz von Gestationsdiabetes mellitus (GDM) in den letzten Jahren stark an. So zeigte die Studie von Getahun et al. [1], dass sich die Zahl der diagnostizierten Fälle von GDM im Zeitraum von 1989 bis 2004 in den Vereinigten Staaten mehr als verdoppelt hat.

## Gestationsdiabetes

Die Schwangerschaft stellt für den Körper der Frau einen Ausnahmezustand dar, der mit einer starken Veränderung im Hormonhaushalt einhergeht. Ein Teil dieser vermehrt ausgeschütteten Hormone, wie z.B. humanes Plazentalaktogen, Cortisol, Östrogen, Progesteron und Prolaktin führen zu einer gesteigerten Glukosefreisetzung und damit zu einem höheren Blutglukosespiegel. Zur Gegenregulation muss die Bauchspeicheldrüse nun vermehrt Insulin ausschütten, um die auf diese Art freigesetzte Glukose wieder in Zellen zu befördern. Für den GDM sind zwei Ursachen bekannt: Beim echten

die Insulinwirkung an den Zielzellen nicht mehr ausreicht, um den Blutzucker in ausreichender Weise zu senken. Dies kann z.B. durch verringerte intrinsische Aktivität von Insulin am Rezeptor, Down-Regulation der Insulinrezeptorenzahl oder gesteigerter Insulinabbau verursacht sein. Man spricht von einem relativen Insulinmangel. Dieser betrifft meist ältere Patientinnen mit einem höheren BMI. Der GDM ist meist reversibel und bildet sich nach Ende der Schwangerschaft zurück. Bis vor wenigen Jahren war dessen Diagnose schwierig, da keine weltweit gültige evident anerkannte Definition vorhanden war und vor allem die Unterscheidung zwischen einem T2DM in der Schwangerschaft und einem durch die Schwangerschaft bedingten GDM zu treffen ist. Die WHO-Vorgaben für die Diagnose eines T2DM in der Schwangerschaft, der jedoch nicht durch diese verursacht wurde, entsprechen den Kriterien der Diagnose eines nicht schwangeren Erwachsenen.

## Referenzwerte für Diabetes in der Schwangerschaft

### Nüchtern-Plasma-Glukose:

≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)

### 2-Stunden-Plasma-Glukose:

11,1 mmol/l (200 mg/dl) nach 75g oGTT (oraler Glukose-Toleranz-Test)

### Plasma-Glukose zu zufälligem Zeitpunkt:

≥ 11,1 (200 mg/dl) bei gleichzeitigem Vorhandensein von diabetischen Symptomen

Obige Grenzwerte wurden anhand des Risikos für Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen wie z.B. diabetischer Fuss, diabetische Neuropathie (die sich in mannigfaltigen

Symptomen äussern kann), die diabetische Retinopathie (die vor allem durch Netzhautblutungen gekennzeichnet ist), sowie eine Nephropathie, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führt, erhoben.

Die Grenzwerte für einen GDM basieren auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [2], welche im Jahr 2010 veröffentlicht wurde und grosse Beachtung erfuhr.

## Referenzwerte Gestationsdiabetes (nach WHO)

### Nüchtern-Plasma-Glukose:

≥ 5,1 mmol/l (92 mg/dl)

### 1-Stunden-Plasma-Glukose:

≥ 10,0 mmol/l (180 mg/dl) nach 75g oGTT

### 2-Stunden-Plasma-Glukose:

≥ 8,5 mmol/l (153 mg/dl) nach 75 oGTT

In der HAPO-Studie wurden im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2006 weltweit mehr als 25000 schwangere Frauen untersucht und zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche einem 75g oralen Glukose-Toleranz-Test unterzogen. Frauen mit extrem hohen (nüchtern Plasma-Glukose > 8,9 mmol/l [160 mg/dl]) oder extrem niedrigen Werten (jeglicher Plasma-Glukose-Wert < 2,5 mmol/l [45 mg/dl]) wurden aus ethischen Gründen ihre Ergebnisse mitgeteilt und schieden aus der Studie aus, wodurch in das Endergebnis die Werte von 23316 werdenden Müttern einfließen. Zum Zeitpunkt der Geburt wurden Glukose und C-Peptid, als stabilerer Marker für Insulin, im Nabelschnurblut gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass fetales Wachstum und Grösse des Kindes mit dem Blutzucker der Mutter korrelieren, was nicht zwangsläufig als Pathologie, sondern

Es wird empfohlen, bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 28. SSW ein Screening des Gestationsdiabetes mittels oralem Glukosetoleranztest 75g durchzuführen, d.h. Nüchtern-Blutzuckerbestimmung gefolgt von oraler Einnahme von 75g Glukose und Blutzuckerbestimmung nach einer und zwei Stunden.

Insulinmangel, der nur einen kleinen Teil der GDM-Fälle ausmacht, kann die Bauchspeicheldrüse die Mehrleistung nicht erbringen und nicht genug Insulin produzieren. Beim Grossteil der GDM-Fälle wird die Insulinproduktion zwar gesteigert, aber die Insulinresistenz ist bei diesen Patientinnen schon in einem solchen Masse erhöht, dass

1 Simon Wiedemann, Medizinische Universität Wien

2 Dr. Ute Wiedemann, Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Liebefeld

als biologisches Phänomen betrachtet werden kann. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass Makrosomie, Häufigkeit von Kaiserschnitten sowie Hyperinsulinämie mit hohen Blutglukosewerten der Mutter einhergingen. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem maternalen Blutzucker und dem Auftreten sowohl von Präeklampsie als auch von Schulterdystokie beobachtet werden. Folgestudien konnten zeigen, dass auch schon die Behandlung eines milden GDM einen positiven Effekt auf die Gesundheit des Neugeborenen hat. So war in mehr als 80% der Fälle eine Diät schon ausreichend, um das Auftreten von Makrosomie, neonatalem Fettanteil, Schulterdystokie, Präeklampsie und Kaiserschnitten zu vermindern [3, 4]. Aufgrund dieser Resultate übernahm auch die SGGG (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) die auf Basis der HAPO-Studie von der IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) festgesetzten Grenzwerte als Empfehlung für die Diagnose eines GDM in ihrem Expertenbrief Nr. 37 aus dem Jahr 2011. Weitere Studien haben gezeigt, dass auch im späteren Leben des Kindes das Risiko, an Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom zu erkranken, erhöht ist. Einen Erklärungsansatz hierfür kann die Epigenetik liefern, welche den Einfluss von Genexpressionszuständen auf den Phänotyp und deren Folgen erklärt. Selbst in eineiigen Zwillingen werden, obwohl ihr Erbgut identisch ist, Gene unterschiedlich stark exprimiert. Die epigenetischen Wirkmechanismen können grob in zwei Gruppen unterteilt werden. Ein Hauptmechanismus stellt die DNA-Methylierung dar. Durch das Anhängen bzw. Entfernen von Methylgruppen an Cytosin-Guanin-Dinucleotide können Gene «an- oder abgeschaltet» werden. Der zweite Mechanismus betrifft die Modi-

fikation von Histonen, wobei bestimmt wird, inwieweit die DNA für Enzyme ablesbar ist. Durch diese beiden Methoden ist es möglich, auch das Erbgut an geänderte Umweltbedingungen anzupassen. Ein menschlicher Embryo ist in ähnlichem Mass den Umweltbedingungen ausgesetzt, die auch Einfluss auf die Mutter nehmen. So erscheint es nicht allzu verwunderlich, dass die Ernährungsweise und die körperliche Verfassung der Mutter einen sehr grossen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben.

**Präeklampsie**

Die Präeklampsie stellt eine der am meisten gefürchteten Schwangerschaftskomplikationen dar. Ihre Diagnose ist eine grosse Herausforderung für den Gynäkologen und Geburtshelfer. Für die Patientin und das Ungeborene birgt sie ein lebensbedrohliches Risiko und weitreichende Spätfolgen. Oftmals bleibt als einzige Therapie, um das Leben der Schwangeren zu retten, die Entbindung, was somit zu einer Erhöhung der Frühgeborenenrate führt. Die Präeklampsie-Inzidenz beträgt ca. 3%, die Folgekosten für das Gesundheitswesen sind enorm. Die Risikofaktoren für eine Präeklampsie sind mannigfaltig: Primipara, chronischer Bluthochdruck, Alter der Mutter (<20 oder >35 Jahre), Mehrlingsschwangerschaft, BMI, Insulinresistenz, In-vitro-Fertilisation (IVF), chronische Nierenerkrankung, Anti-Phospholipid-Syndrom [5]. Ein hoher Blutdruck und Eiweiss im Urin sind ein starker Hinweis auf eine Präeklampsie. Da bei 10% aller Schwangerschaften ein hoher Blutdruck vorliegt, braucht es klassische Laborparameter oder auch die aktuellere Methode der Bestimmung der PLGF (placental growth factor) und sFlt-1(soluble fms-like tyrosine kinase)-Konzentrationen im zweiten Trimenon oder auch später, um eine Präeklampsie nicht nur klinisch, sondern auch labormedizinisch diagnostizieren zu können.

**Diabète gestationnel et pré-éclampsie**

Comme pour le diabète sucré de type 2 (DST2), le nombre de cas de diabète sucré gestationnel (DSG) est en hausse. Des études récentes montrent que cette affection ne représente pas seulement un risque pour la mère, mais exerce aussi une influence considérable sur la santé et le développement de l'enfant. Ainsi, il s'avérait d'autant plus important de mettre en place un dépistage standardisé et de fixer des valeurs limites pour le diagnostic. Sur la base de l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), des recommandations ont été élaborées; celles-ci ont également été reprises en 2011 par la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique (SSGO). Les études subséquentes ont pu montrer qu'une intervention médicalemente, ainsi qu'une modification de l'alimentation, avaient des conséquences positives pour la mère et l'enfant, même en cas de formes légères de DSG.

Le risque accru de pré-éclampsie constitue une complication du DSG, qui, avec une probabilité de survenue d'env. 3%, compte parmi les complications fréquentes et graves liées à la grossesse. La détermination de nouveaux paramètres biologiques, tels que PLGF (facteur de croissance placentaire) ou sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase), issus du sérum, permet un diagnostic plus sûr et donc une meilleure préparation aux complications fréquentes, telles qu'un accouchement prématuré, réduisant ainsi le risque pour la mère et l'enfant.

Bei den Ursachen für eine Präeklampsie kommt der mangelhaften fetalen Trophoblasteninvasion in die mütterlichen Spiralarterien eine grosse Bedeutung zu. Dieser Vorgang spielt sich während der 8. bis zur 16. SSW ab. Eine wichtige Rolle spielen die Angiogenese fördernden und hemmenden Faktoren PLGF und sFlt-1. Schwangere, die später eine Präeklampsie entwickeln, zeigen höhere sFlt-1-Konzentrationen und niedrigere PLGF-Konzentrationen als Schwangere mit normalen Schwangerschaften [7]. Die Bildung eines Quotienten macht diese Unterschiede noch deutlicher. Durch eine sichere Diagnose kann die Vorbereitung einer frühzeitigen Entbindung und aller damit nötigen Massnahmen ermöglicht werden.

Korrespondenz:  
Ute.Wiedemann@risch.ch

	Parameter	Material
Klassische PE-Laborparameter	GTP, GOT, LDH, Harnsäure	Serum
	Eiweiss im Urin Eiweiss/Kreatinin-Quotient	Spontanurin
	Thrombocytenzahl	EDTA-Blut
PE-Marker 2. und 3. Trim.	sFlt-1 und PLGF	Serum

Tabelle 1: Labordiagnostische Möglichkeiten zur Feststellung einer Präeklampsie.

**Literatur**

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter: [www.sulm.ch/pipette](http://www.sulm.ch/pipette) → Aktuelle Ausgabe (Nr. 4-2014).