

Diabetes mellitus und Schwangerschaft

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Diskussionsentwurf)

H.Kleinwechter¹, C.Bührer², W.HungerDathe³, F.Kainer⁴, A.KautzkyWiller⁵, B.Pawlowski⁶, H.Reiher⁷,
U.Schäfer-Graf⁸, M.Sorger⁹

Institutsangaben

¹diabetologikum kiel, Diabetesschwerpunktpraxis und Schulungszentrum, Kiel

²Abteilung für Neonatologie, Universitäts-Kinderspital, Basel

³Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena

⁴Perinatalzentrum Klinikum Innenstadt LMU, München

⁵Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin III, Abt. für Endokrinologie & Stoffwechsel, Wien

⁶Deutsche Diabetes-Klinik, Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf

⁷Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

⁸Vivantes Kompetenzzentrum Diabetes u. Schwangerschaft, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

⁹Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Erstveröffentlichung xx/2007

Geplante Überarbeitung xx/2009

Korrespondenzadressen

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

Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum, Vorsitzender der Kommission Leitlinien der DDG
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf,
WHO Collaborating Centre for Diabetes, European Training Centre in Endocrinology & Metabolism
Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf
Tel.0211/81-17810, Fax 0211/81-17860, E-Mail: scherbaum@uni-duesseldorf.de

Seite	Inhaltsverzeichnis
3	Vorbemerkung
3	1 Prävalenz
4	2 Stoffwechselziele
6	3 Beratung bei Kinderwunsch
6	3.1 Humangenetische Beratung
6	3.2 Abort- und Fehlbildungsrisiko
7	3.3 Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin
7	3.4 Folsäure u. Jodidsubstitution
8	4 Insulintherapie
8	4.1 Strategien der Insulintherapie
11	4.2 Wahl des Insulinpräparates
12	4.3 Diabetologische Notfälle
14	5 Komplikationen u. Begleiterkrankungen
14	5.1 Arterielle Hypertonie
18	5.2 Diabetische Retinopathie
21	5.3 Diabetische Nephropathie
24	5.4 Diabetische Neuropathie
25	5.5 Makroangiopathie
27	5.6 Schilddrüse und Schilddrüsenerkrankungen
29	6 Untersuchungen zur fetalen Zustandsdiagnostik
29	6.1 Ultraschalluntersuchungen
30	6.2 Dopplersonografie
31	6.3 Kardiotokografie
32	6.4 Wehenbelastungstest, Biophysikalisches Profil, Hormonbestimmungen, Fruchtwasserinsulin, Kindsbewegungen
33	7 Behandlung geburtshilflicher Komplikationen
33	7.1 Infektionen
33	7.2 Frühgeburtsbestrebungen
33	7.2.1 Wehenhemmung
34	7.2.2 Lungenreifeinduktion
34	7.3 Mütterliche Komplikationen u. Notfälle
35	7.4 Entbindung
35	7.4.1 Wahl der Entbindungsklinik
35	7.4.2 Geburtseinleitung und Sektioindikation
36	7.4.3 Stoffwechseleinstellung unter der Geburt
37	8 Perinatale Mortalität
38	9 Postnatale Aspekte
38	9.1 Stoffwechseleinstellung während Wochenbett und Stillzeit
39	9.2 Management des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt
39	9.3 Stillen und Impfen von Kindern diabetischer Mütter
40	10 Besonderheiten bei Typ-2-Diabetes
42	11 Qualitätskontrolle
43	12 Glossar
44	13 Literatur
57	14 Angaben über mögliche Interessenskonflikte
57	15 Danksagung und Suchstrategie

Vorbemerkung

Diese evidenzbasierte Leitlinie bearbeitet 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 Hebammen, Augenärzten und anderen Fachgebieten. Auf die Angabe von WHITE-Klassen (Hare J 1989 EK IV, Kleinwechter H 1991 EK IV) wird verzichtet, sie haben heute keine Bedeutung mehr für die individuelle, klinische Entscheidungsfindung. Der Gestationsdiabetes wird nach Publikation von Ergebnissen der „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)“-Studie in die nächste Bearbeitung im Jahr 2009 aufgenommen (HAPO Study Cooperative Research Group 2002 EK IIb). Bis dahin wird auf die Empfehlungen der DDG und der DGGG zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes aus dem Jahr 2001 (DDG 2001 [AWMF-Leitlinie 057/008] EK IV) hingewiesen. Ebenfalls nicht Bestandteil dieser Leitlinie sind Empfehlungen zur Kontrazeption bei Frauen mit Diabetes und nach Gestationsdiabetes (AWMF-Leitlinie [015/037] 2004 EK IV) und zur Versorgung der Neugeborenen diabetischer Mütter (AWMF-Leitlinie [024/006] EK IV).

1 Prävalenz

Die in Deutschland an 647.392 Schwangeren des Jahrgangs 2006 erhobenen Perinataldaten weisen eine absolute Zahl von 4.921 Frauen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes aus. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 0,76%. Gegenüber 2005 (0,75%) ist die Prävalenz bei vergleichbaren, leicht rückläufigen Geburtenzahlen gleich geblieben, nachdem seit 2002 ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen war (2002: 0,55%, 2003: 0,62%, 2004: 0,69%). Eine Differenzierung nach Typ-1- und Typ-2-Diabetes wurde bei der BQS-Bundesauswertung nicht vorgenommen (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung 2006 EK IIb). Der Anteil an Migrantinnen in der Gruppe der Frauen mit Diabetes wurde ebenfalls nicht publiziert.

Die umfangreichsten Daten für Schwangere mit Typ-2-Diabetes liegen für den Zeitraum 2002-2003 aus England, Wales und Nordirland vor. Das CEMACH-(Confidential Enquiry into Maternal and Child Health) Programm erfasste für den Zeitraum von einem Jahr von 3733 Schwangeren mit Diabetes aus 231 Krankenhäusern einen Anteil von 27,6% Schwangeren mit Typ-2- Diabetes. Regional schwankte der Anteil zwischen 13,3% in Wales und 44,5% in London (CEMACH 2005 EK IIb). Eine australische Erhebung an 10 Universitätskliniken des Jahrgangs 2003/2004 weist für den Typ-2-Diabetes einen Anteil von 55% aus (McElduff 2005 EK IV).

Der Anteil Schwangerer mit Typ-2-Diabetes wird in den Zentren der Expertengruppe auf mindestens 10 - 20% geschätzt. Die betreuten Fälle nehmen ständig zu (EK IV). Eine Differenzierung in Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist in Deutschland aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich.

2 Stoffwechselziele

Die kapillären Zielwerte der Blutglukose während der Schwangerschaft bei präkonzeptionell bekanntem Diabetes beruhen vorrangig auf Experten- und Konsensusmeinungen (DDG 1997 EK IV, ADA 2004 EK IV, ADIPS 2005 EK IV) und berücksichtigen die in der Schwangerschaft physiologisch niedrigeren prä- und postprandialen Werte und ein niedrigeres HbA1c-Niveau. Inzwischen sind zahlreiche Handmeßgeräte für die Blutglukose-Selbstkontrolle der Patienten auf Plasma kalibriert, dies muss bei der Zielwert-Beschreibung berücksichtigt werden (D'Orazio P 2005 EK IV).

Gesellschaft Jahr	präprandial (mg/dl mmol/l)	1 Stunde postprandial (mg/dl mmol/l)	2 Stunden postprandial (mg/dl mmol/l)	HbA1c
DDG* 1997 Kap. Vollblut	60-90 3,3-5,0	< 140 < 7,7	< 120 < 6,6	bis 20 SSW: obere Hälfte Normbereich ab 20 SSW: untere Hälfte Normbereich keine Angabe zum Meßabstand
ADA** 2004 Kap. Plasma	80-110 4,4-6,1	- -	< 155 < 8,6	< 1% oberhalb Normbereich alle 4-8 Wochen
ADIPS*** 2005 Kap. Vollblut	72-99 4,0-5,5	< 144 < 8,0	< 126 < 7,0	< 1% oberhalb Normbereich (7%) keine Angabe zum Meßabstand

*DDG=Deutsche Diabetes-Gesellschaft, **ADA=American Diabetes Association

***ADIPS=Australasian Diabetes in Pregnancy Society

In einer randomisierten Studie (Manderson J 2003 EK Ib) wurde der Schwangerschaftsausgang bei prä- versus postprandialer Selbstkontrolle mit einer „Treat-to-Target“-Strategie der kapillären Blutglukose ab 16 SSW verglichen. Die „postprandiale“ Gruppe hatte ein signifikant geringeres Präeklampsierisiko (3% vs. 21%), erreichte häufiger die vereinbarten Glukose-Zielwerte (50% vs. 30%) und die Neugeborenen wiesen eine geringere Triceps-Hautdicke auf. Bei Gestationsdiabetes wurde ein erhöhtes Risiko von SGA und LGA festgestellt, wenn eine MBG von 87 mg/dl unterschritten bzw. 104 mg/dl überschritten wurden (Langer O 1989 EK III). Es ist gerechtfertigt, diese Erkenntnisse auch auf den präkonzeptionell bekannten Diabetes zu übertragen.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Präkonzeptionell soll eine normnahe Stoffwechseleinstellung für mindestens drei Monate erzielt werden (Einzelheiten siehe 4). Auf unterschiedliche regionale Referenzbereiche der HbA1c-Methoden soll hingewiesen werden. Der HbA1c-Wert sollte präkonzeptionell nicht mehr als absolut 0,5-1% oberhalb des oberen Referenz-Grenzwertes der verwendeten Labormethode liegen (Härtegrad A).

(2) Die Blutglukose-Zielwerte (kapillär mit dem auf kapilläres Vollblut kalibrierten Handmessgerät der Schwangeren gemessen) nach Eintritt der Schwangerschaft lauten (Härtegrad A):

Zeit	mg/dl	mmol/l
nüchtern, präprandial	60-90	3,3-5,0
1 h postprandial	< 140	< 7,7
2 h postprandial	< 120	< 6,6
vor dem Schlafen	90-120	5,0 – 6,6
nachts 02:00-04:00 Uhr	> 60	> 3,3

(3) Mittlere Blutglukosewerte (MBG) eines Tages, bestehend aus sechs Werten (vor den Hauptmahlzeiten und 1 Stunde danach) sollen zwischen 85 mg/dl (4,7 mmol/l) und 105 mg/dl (5,8 mmol/l) liegen. Eine Verbesserung ohne mütterliche Hypoglykämie-Gefährdung sollte bei Überschreiten einer MBG von 105-110 mg/dl angestrebt werden (Härtegrad A).

(4) Die postprandialen Werte (nach ein oder zwei Stunden) sind für die fetale Prognose bedeutsam, hiernach sind die präprandialen Insulindosierungen zu adaptieren (Härtegrad A).

(5) Eine sofortige postprandiale Korrektur soll ab 200 mg/dl (11,0 mmol/l) vorgenommen werden (Härtegrad A).

(6) Der HbA1c-Wert sollte nach Diagnose der Schwangerschaft alle 4-6 Wochen bestimmt werden und im Referenzbereich für Gesunde liegen (Härtegrad B).

(7) Die Qualität der Blutglukose-Selbstmessung durch die Schwangere soll regelmäßig mit gerätespezifischen Kontroll-Lösungen überprüft werden (Härtegrad A). Bei Kalibrierung eines Handmeßgerätes auf Plasmaglukose müssen die kapillären Zielwerte mit einem definierten Faktor (1,11 bzw 11% nach IFCC) nach oben korrigiert werden, hierzu müssen entsprechende gerätespezifische Herstellerinformationen vorher eingeholt werden, im Zweifel sind auf kapilläres Vollblut kalibrierte Geräte zu bevorzugen (Härtegrad A).

3 Beratung bei Kinderwunsch

3.1 Humangenetische Beratung

Kinder von von Frauen mit Typ-1-Diabetes haben ein stark erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken. Die absoluten Zahlen scheinen von genetischen und Lebensstil-Faktoren bestimmt zu sein (USA 1984: 20-Jahre-Diabetes-Rate von Kindern von Frauen mit Typ-1-Diabetes 1,3% (Warram 1984, EK Iib) Deutschland 2004: 5-Jahres-Rate 0.8% (Bonifacio 2004, EK Iib) Finnland 2006: 20-Jahres-Rate 5,3% (Harjutsalo 2006, EK Iib). Das Risiko, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, liegt demgegenüber signifikant höher bei einer väterlichen Erkrankung an Typ-1-Diabetes, und steigt noch höher, wenn beide Eltern einen Typ-1-Diabetes haben (5-Jahres-Rate [Deutschland 2004] 10.9%) oder ein Elternteil und ein Geschwister betroffen sind (5-Jahres-Rate 11.8%). (Bonifacio 2004, EK Iib).

3.2 Abort- und Fehlbildungsrisiko

Frauen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für frühe Spontanaborte (Lorenzen 1999, EK IIB), das mit der Qualität der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert (Mills 1988, EK IIB; Sutherland 1987, EK IIB; Rosenn 1994, EK IIB). 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 – 11-fach (im Mittel rund 4-fach) über demjenigen stoffwechselgesunder Frauen, (Soler 1976 EK IIB; Becerra 1990 EK IIB; Sheffield 2002 EK IIB; Wren 2003 EK IIB; Dunne 2003 EK IIB; Jensen 2004 EK IIB; Evers 2004 EK IIB; Sharpe 2005 EK IIB; Wender-Ożegowska 2005 EK IIB; Nielsen 2005 EK IIB; Yang 2006, EK IIB). In absoluten Zahlen beträgt das Risiko zwischen 5,0 und 9,8% (im Mittel 8,8%). Das Risiko kindlicher Fehlbildungen für Schwangere mit bekanntem Typ-2-Diabetes liegt nicht niedriger als das von Frauen mit Typ-1-Diabetes (Becerra 1990 EK IIB; Macintosh 2006, EK IIB). Da für die Fehlbildungsrate die perikonzeptionelle Stoffwechseleinstellung entscheidend ist, ist in geplanten Schwangerschaften die Fehlbildungsrate niedriger als in ungeplanten (Evers 2004, EK IIB).

Das Spektrum der mit mütterlichem Diabetes assoziierten Fehlbildungen umfasst insbesondere konotrunkale Herzfehler (2,3-4%, 4-fach erhöht gegenüber Nichtdiabetikerinnen), Neuralrohrdefekte (1,2-2,5%, 2-3-fach erhöht), Skelettanomalien, Omphalocelen, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengangsatresien mit Milzanomalien. Häufig liegen multiple Fehlbildungen vor (Schaefer-Graf 2000, EK IIB), ohne dass sich ein eindeutiger Phänotyp einer diabetischen Embryopathie definieren ließe (Khoury 1989, EKIII). Das als typisch angesehene kaudale Regressionssyndrom, das knapp vierhundertmal häufiger in diabetischen als in nicht-diabetischen Schwangerschaften beobachtet wird (Mills 1982, EK IIB), macht aufgrund seines insgesamt seltenen Vorkommens (Prävalenz bei Diabetikerinnen 1,3/1000) nur einen kleinen Teil der schwerwiegenden Fehlbildungen bei diabetischer Schwangerschaft aus. Das Risiko numerischer Chromosomenaberrationen wird durch mütterlichen Diabetes mellitus nicht erhöht (Martinez-Frias 2002, EK IIB).

Es ist verschiedentlich versucht worden, Grenzwerte der Stoffwechseleinstellung zu definieren, unterhalb derer nicht mit einer erhöhten Fehlbildungsrate zu rechnen ist (Greene 1989, EK III; Rosenn 1994, EK III). Allerdings weisen bereits Frauen ohne bekannten Diabetes mellitus, aber mit Adipositas ein höheres kindliches Fehlbildungsrisiko für Neuralrohrdefekte auf (Shaw 1996, EK IIB; Hendricks 2001, EK IIB; Watkins 2003, EK IIB; Anderson 2005, EK IIB). Diabetische Frauen mit Mikroangiopathie haben ein viermal höheres Risiko für schwere kindliche Fehlbildungen als solche ohne Mikroangiopathie (Reece 1998, EK IIB). Das Risiko für kindliche Fehlbildungen bei Frauen mit Diabetes mellitus sinkt bei perikonzeptionell guter Stoffwechseleinstellung ($HbA1c < 7,5\%$) (Reece 1998, EK IIB; Temple 2002, EK IIB) und täglichen Blutzuckermessungen (Jensen 2004, EK IIB). Die kindliche Fehlbildungsrate bei Diabetikerinnen scheint zudem durch perikonzeptionelle Gabe von wasserlöslichen Vitaminen, insbesondere Folsäure, vermindert werden zu können (Correa 2003, EK III).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Frauen mit Typ-1-Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass ihre Kinder ebenfalls ein erhebliches Risiko haben, im Laufe des Lebens auch an Typ-1-Diabetes zu erkranken. Dies gilt insbesondere, wenn beide Eltern oder ein Elternteil und ein Geschwister an einem Typ-1-Diabetes erkrankt sind (Härtegrad A).
- (2) Patientinnen mit bekanntem Diabetes mellitus sind über das deutlich erhöhte Risiko für fetale Fehlbildungen unterschiedlichster Art, insbesondere Neuralrohrdefekte und Herzfehler, aufzuklären. Das erhöhte Fehlbildungsrisiko besteht gleichermaßen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes und korreliert im wesentlichen mit der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung (Härtegrad A), während fetale Chromosomenaberrationen bei Diabetes mellitus nicht gehäuft auftreten (Härtegrad B).
- (3) Frauen mit Diabetes und Kinderwunsch ist demzufolge eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung, die orale Einnahme von Folsäure und außerdem nach eingetretener Schwangerschaft eine qualifizierte Ultraschalldiagnostik anzuraten, deren Zeitpunkt je nach individuellem Risiko festzulegen ist (Härtegrad A).

3.3 Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin

Die Fertilität von Frauen mit Typ-1-Diabetes unterscheidet sich kaum im Vergleich zu der Fertilität stoffwechselgesunder Frauen (Kjaer K 1992 EK IIb). Zyklusstörungen normalisieren sich häufig bereits unter der intensivierten Insulintherapie. Aus dieser Sicht hat bei nicht erfülltem Kinderwunsch eine Stoffwechseleoptimierung zur Sterilitätsbehandlung einen hohen Stellenwert. Die Betreuung der Patientinnen sollte frühzeitig zur Klärung der Ätiologie der Sterilität gemeinsam mit einem Zentrum für Reproduktionsmedizin erfolgen (Briese V 1995 EK III). Vor der Sterilitätsbehandlung sollte eine Diagnostik und gegebenenfalls die Therapie bestehender Begleiterkrankungen erfolgen.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Diagnostik und ggf. Therapie des unerfüllten Kinderwunsches erfolgt nach den entsprechenden Empfehlungen für stoffwechselgesunde Frauen in Zusammenarbeit mit einem Zentrum für Reproduktionsmedizin. (Härtegrad B).
- (2) Vor der Therapie ist eine Diagnostik und ggf. eine Therapie von Begleiterkrankungen vorzunehmen (Härtegrad A).
- (3) Die präkonzeptionelle Stoffwechseleoptimierung ist der erste wesentliche Schritt in der Behandlung von Fertilitätsproblemen (Härtegrad A).

3.4 Folsäure- und Jodsubstitution

Die Empfehlungen zur Substitution von Folsäure und Jod in der Schwangerschaft bei Frauen mit Typ-1-Diabetes sind identisch mit den entsprechenden Empfehlungen bei stoffwechselgesunden Frauen, wie sie in der Leitlinie Nr. 022/009 des AWMF-Leitlinienregisters formuliert sind. (AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 022/009, EK IIb). Eine perikonzeptionelle Prophylaxe mit Folsäure von mindestens 0,4 mg/Tag bis zum Abschluss des 3. Schwangerschaftsmonats reduziert das Risiko für

Neuralrohrfehlbildungen um bis zu 60-70% (Griffith J, 2004, EK IIb). Bei erhöhtem anamnestischen Risiko (vorangehende Geburt eines Kindes mit einer Neuralrohrfehlbildung) wird eine zehnfache Dosis von 4,0 mg/Tag zur Sekundärprophylaxe empfohlen. Die Häufigkeit dieser Patientinnen mit belasteter Anamnese im Hinblick einer vorausgegangenen Geburt eines Kindes mit Neuralrohrdefekten liegt in der Gruppe der Frauen mit Typ-1-Diabetes erwartungsgemäß höher (Griffith J 2004, EK IIb). Weiterhin wird das Risiko für Lippen-Kiefer-Spaltbildungen mit und ohne Gaumenspalten durch Folsäuresubstitution > 400 µg/Tag in Kombination mit folatreicher Kost und Einnahme von Multivitaminen um ein Drittel gesenkt (Wilcox A 2007 EK III).

Die intrauterine fetale Entwicklung der Schilddrüse wird wesentlich durch ein ausreichendes mütterliches Jodangebot an das fetale Kompartiment beeinflusst. Die Empfehlungen zur Substitution von Jod bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch in der präkonzeptionellen Phase und in der Schwangerschaft unterscheiden sich nicht von denen für stoffwechselgesunde Frauen. Besondere Bedeutung erlangt diese Prophylaxe im Hinblick auf die erhöhte Inzidenz der autoimmunen Thyreoiditis bei Diabetikerinnen. Gravierender Jodmangel ist die Ursache für die hohe Prävalenz konnataler Strumen und für konnatale Hypothyreosen, besonders bei Kindern von Müttern mit Typ-1-Diabetes (Santini F 1997 EK IIb). In der Schwangerschaft und der Stillzeit steigt der tägliche Jodbedarf um etwa 30 Prozent auf 230 bis 260 µg pro Tag an. Neben der medikamentösen Jodprophylaxe mit mindestens 200 µg/Tag und einer Diätberatung mit Berücksichtigung jodreicher Nahrungsmittel wird die Verwendung jodierten Speisesalzes empfohlen (Mutterschaftsrichtlinien/1995; Arbeitskreis Jodmangel, Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie EK IV).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Bei Kinderwunsch soll eine perikonzeptionelle Folsäure-Prophylaxe mit einer Dosierung von 0,4 – 0,8 mg/Tag, beginnend mindestens vier Wochen vor der Konzeption bis zum Abschluss von 12 Schwangerschaftswochen durchgeführt werden (Härtegrad A).
- (2) Bei erhöhtem anamnestischem Risiko wird eine Erhöhung der Dosis auf 4,0 mg Folsäure/Tag notwendig (Härtegrad A).
- (3) 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 (Härtegrad A).

4 Insulintherapie

4.1 Strategien der Insulintherapie

Insulin ist derzeit die einzige medikamentöse Therapieoption bei diabetischen Schwangerschaften. Für Frauen mit Diabetes sind das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer normoglykämischen Stoffwechsellage vor und während der Gravidität bis zur Geburt entscheidend. Dazu muss die Insulintherapie laufend an die wechselnden Erfordernisse aufgrund einschneidender Veränderungen im Glukosestoffwechsel im Schwangerschaftsverlauf angepasst werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Graviden im Allgemeinen eine Stunde postprandial die mittleren

Blutglukosespitzen unter 120-140 mg/dl liegen (American College of Obstetrics/Gynecology 1994; Parretti E 2001, EK Iib). Dieser Grenzwert ist für die Adaptation der Insulintherapie von schwangeren Frauen mit Diabetes von entscheidender Bedeutung. Ein Zusammenhang zwischen mittleren Glukosespiegeln, HbA1c-Werten und einer Embryopathie sowie perinataler Mortalität ist bewiesen (Suhonen L 2000 EK III, Garner PR 1995 EK III, Rosenn BM 2005 EK III, Diabetes and Pregnancy Group France 2003 EK III, CEMACH 2005 EK III).

Deshalb ist eine sorgfältige Schwangerschaftsplanung bereits drei Monate präkonzeptionell mit dem Ziel einer stabilen normnahen Stoffwechsellage für Frauen mit Diabetes im konzeptionsfähigen Alter notwendig (Ray JG 2001, EK Ia). Dazu müssen Diabetikerinnen bei Kinderwunsch bereits präkonzeptionell im Umgang mit einer funktionellen Insulintherapie (ICT) oder CSII geschult und erfahren sein. Die Stoffwechselziele sind beim Diabetes Typ-1- oder Typ-2 ein HbA1c von unter 7%, idealerweise unter 6,5% (siehe Abschnitt 2). Diese Werte sollen unbedingt bereits bei Kinderwunsch erreicht werden, während der Schwangerschaft soll der HbA1c-Wert nach Möglichkeit im Referenzbereich für Gesunde der jeweils lokal verwendeten Labormethode liegen. Hieraus ergeben sich die unter Abschnitt 2 aufgeführten kapillären Blutglukose-Zielwerte. Blutglukose-Selbstmessungen sind zumindest als 6-Punkte-Tagesprofile (direkt vor und 1 Stunde nach den Hauptmahlzeiten), vor dem Schlafen gehen (ca. 22- 23 Uhr) sowie gelegentlich nächtlich zwischen 2 und 4 Uhr und zusätzlich bei Unsicherheiten, wie z.B. bei hypoglykämischen Symptomen indiziert. Es sind jedoch regelmäßig individuelle Zielvereinbarungen notwendig, da eine Anamnese mit schweren Hypoglykämien und eine eingeschränkte oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, aber auch besondere Lebensumstände (z.B. Trennung vom Partner), sowie das berufliche, soziale und kulturelle Umfeld berücksichtigt werden müssen. Nur eine exakte Stoffwechselkontrolle im schmalen Zielbereich mit einer mittleren Blutglukose bis höchstens 105-110mg/dl bei einem 6-Punkteprofil (3 prä- und 3 postprandiale Blutglukose-Messungen) ist mit optimalem Wachstum und Geburtsgewicht des Kindes verbunden (Langer O 1996, EK IIa). Eine zu strenge Stoffwechselkontrolle durch Überinsulinisierung ist mit einer Wachstumsretardierung, höhere Werte mit einem Anstieg der Rate an makrosomen Kindern verbunden. Ein Cochrane Review (Walkinshaw S 2003, EK Ia) kam zu dem Ergebnis, daß eine strengere Stoffwechselkontrolle mit einem höheren Hypoglykämie-Risiko (OR 26, CI: 4.9-137), jedoch nicht mit besseren perinatalen Resultaten assoziiert war.

Die intensivierte Insulintherapie (ICT; funktionelle Insulintherapie) oder die Therapie mit Insulinpumpen (CSII) stellen die optimalen Therapieformen dar, da unter diesen Bedingungen eine „normoglykämische Einstellung“ am häufigsten gelingt; beide Therapieformen sind als gleichwertig anzusehen (Colquitt J Cochrane Collaboration-protocol EK II). Bei Frauen mit Typ-2-Diabetes sind aufgrund von Sprachschwierigkeiten (hoher Anteil an Migrantinnen) oder sozialen Gründen öfter auch eine konventionell intensivierte Therapieform – ähnlich wie bei Frauen mit Gestationsdiabetes – die einzige Option. Diese besteht meist in einer getrennten Gabe von basalem und prandialem Insulin oder auch Mischinsulin mit einem ausreichenden Anteil kurzwirksamen Insulins.

Überprüfungen der Blutglukoseprofile mit begleitender Therapieanpassung sind engmaschig ambulant schon bei Schwangerschaftswunsch erforderlich und müssen nach erfolgter Konzeption

konsequent fortgeführt werden. Im ersten Trimenon wird beim Typ-1-Diabetes mit einem Bedarf von ca. 0,7 I.E. pro kg Körpergewicht gerechnet, im zweiten Trimenon mit einem Anstieg um ca. 50% und auf bis zu 70-100% im 3. Trimenon (Langer O 1988 EK III, Jovanovic L 2000, EK Iib). Bei der Umstellung von oraler antidiabetischer Therapie auf Insulintherapie bei Planung der Schwangerschaft kann als Orientierungshilfe mit 0,3-0,5 I.E./kg Körpergewicht als Gesamtinsulindosis begonnen werden. Unterdosierungen von Insulin sind zu vermeiden. Bei adipösen Schwangeren mit Typ-2-Diabetes kann der Bedarf vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte auch mehr als 2 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht betragen und muss individuell an Hand der Blutglukosetagesprofile ermittelt werden. Derzeit gibt es keine Hinweise dafür, dass die passagere Gabe hoher Insulindosen, wie bei massiver Insulinresistenz infolge Adipositas bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes im 3. Trimenon oft nötig, eine ungünstige Auswirkung auf Mutter oder Kind haben.

Eine Folge der notwendigen strikten glykämischen Kontrolle und möglicherweise auch einer vorübergehenden Zunahme der Insulinempfindlichkeit sind gehäuft Hypoglykämien in der 8.-15. SSW, weswegen in dieser Zeit oft eine vorsichtige Reduktion des Insulinbedarfs und besonders häufige Blutglukoseselbstmessungen erfolgen müssen. Die für die zweite Schwangerschaftshälfte charakteristische Insulinresistenz schützt hingegen meist vor schweren Hypoglykämien. Wichtig ist in diesem Zusammenhang der ab dem zweiten Trimenon zunehmende Insulinbedarf um 50-100% und dessen abruptes Absinken mit dem Eintreten der Geburt.

Am Tag der Entbindung wird wegen des vermehrten Glukoseverbrauchs mit Einsetzen der Wehentätigkeit und aufgrund des raschen Abfalls des Insulinbedarfs kein Basisinsulin mehr verabreicht, sondern nur kurzwirksames oder kontinuierlich intravenös Insulin bei ausreichender Flüssigkeitssubstitution und Glukoseinfusion je nach aktuellem Blutglukosewert gegeben. Die Pumpentherapie kann bis zum Ende der Geburt, auch bei operativer Entbindung, unter Anpassen der Basalrate fortgesetzt werden. Postpartal sind die Algorithmen der funktionellen Insulintherapie individuell neu anzupassen, wobei das Schema meist dem vor der Konzeption entspricht. Das bedeutet eine Reduktion der während des 3. Trimenons der Gravidität erforderlichen Gesamtinsulinmenge aufgrund der verbesserten Insulinempfindlichkeit um bis zu 50%.

In der DCCT-Studie konnte außerdem gezeigt werden dass durch eine intensivierete Insulintherapie auch bei Frauen mit Schwangerschaften weniger Spät komplikationen auftraten als unter der konventionellen Insulintherapie und eine Schwangerschaft per se oder die Anzahl der Graviditäten selbst keinen Einfluss auf die Progression der mütterlichen Langzeit-Komplikationen hatte (DCCT Research Group 2000 EK Ib,).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Eine möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung ist bereits vor der Konzeption bei Kinderwunsch und Schwangerschaftsplanung erforderlich. Als optimale Therapie gelten die ICT/funktionelle Insulintherapie oder die kontinuierliche subkutane Insulinfusion (CSII, „Pumpentherapie“). Beide Therapieformen können bei entsprechender Schulung als gleichwertig

bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse eingestuft werden, wesentlich sind eine perfekte Handhabung und im Zielbereich liegende Blutglukosewerte (Härtegrad A).

(2) Frauen mit Diabetes sollten bereits präkonzeptionell geschult und in der praktischen Anwendung bei einer Pumpentherapie einige Monate erfahren sein, bevor die Konzeption geplant wird (Härtegrad B).

(3) Im ersten Trimenon ist mit einer höheren Rate an schweren Hypoglykämien zu rechnen und bei Notwendigkeit das Einstellungsziel aus mütterlicher Indikation individuell zu verändern (Härtegrad A).

(4) Der Insulinbedarf steigt ab dem 2./3. Trimenon um 50-100%, bei adipösen Patientinnen mit Typ-2-Diabetes ist oft sogar ein noch größerer Anstieg zu erwarten. Die Algorithmen für die Insulindosis richten sich nach den Blutglukoseselbstmessungen, die nüchtern/präprandial sowie auch eine Stunde nach den Mahlzeiten, vor dem Schlafengehen und bei Unsicherheit durchgeführt werden sollen (Härtegrad A).

(5) Mit der Geburt sinkt der Bedarf drastisch auf Werte, die oft niedriger sind als die Insulindosis vor der Gravidität, es sind engmaschige Dosisanpassungen vorzunehmen, die sich am präkonzeptionellen Bedarf orientieren (Härtegrad A).

4.3 Wahl des Insulinpräparates

Humaninsulin ist das Medikament der Wahl, hiermit liegen seit mehr als 25 Jahren weltweit umfangreiche Erfahrungen vor. Keines der auf dem Markt befindlichen Insuline wurde für die Schwangerschaft spezifisch zugelassen.

Kurzwirksame Insulinanaloga: 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 (Plank J 2005 EK Ia). In keiner der analysierten Studien wurde während der gesamten Schwangerschaft mit kurzwirksamen Analoga behandelt. Unterschiede zwischen Insulin aspart und lispro bestanden nicht. Randomisierte Vergleiche bei der Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga mit langwirksamen Insulinanaloga vs. NPH-Insulin lagen nicht vor. In einer retrospektiven, offenen, multinationalen Studie (Wyatt J 2005 EK IIb) bei 533 Schwangerschaften von Frauen mit Typ-1- und Typ 2 Diabetes zur Frage von großen Fehlbildungen zeigte sich, dass die Fehlbildungsrate nicht höher war als in der Literatur für Schwangere mit Humaninsulin beschrieben und statistisch signifikant vom HbA1c-Wert bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft abhing (Typ-1-Diabetes: 5,4%, Typ-2-Diabetes: 6,7%). In dieser Studie musste gewährleistet sein, dass die Schwangeren mindestens vier Wochen vor der Konzeption bis zum Abschluß der Embryogenese mit Insulin lispro behandelt wurden. In einer systematischen Literaturanalyse wurde die Datenlage zum Einsatz von Insulin lispro in der Schwangerschaft als unzureichend beurteilt (Carr K 2006 EK IV). Diese Unsicherheit bezüglich aller verfügbaren kurzwirksamen Insulinanaloga bestätigt sich für Schwangere aller Diabetesklassen auch in einer weiteren Metaanalyse im Rahmen eines kanadischen HTA-Berichtes (Banerjee S 2007 EK Ia).

Eine in den Metaanalysen noch nicht aufgenommene europäisch-multizentrische, offen-randomisierte Studie mit 322 Schwangeren und Typ-1-Diabetes (Einschlusskriterium: HbA1c-Wert <

8%) bei Vergleich von Insulin aspart vs. Humaninsulin unter Beibehalten einer basalen Substitution mit NPH-Insulin (Mathiesen E 2007 EK Ib) zeigte trotz signifikant niedrigerer Blutglukose 90 Minuten nach dem Frühstück keine signifikanten Unterschiede bei der Hypoglykämierate, dem HbA1c-Verlauf, den Fehlbildungsraten (Insulin Aspart: 4,3%, Humaninsulin 6,6%) und den perinatalen Ergebnisdaten. Mit Insulin glulisin liegen keine Erfahrungen vor.

Langwirksame Insulinanaloga: Es gibt noch keine randomisierten Studien bei Schwangeren zum Einsatz der langwirksamen Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir vs. NPH-Insulin (Tschröder O 2005 EK Ia) Eine kleine Fall-Kontroll-Studie mit Pilotcharakter bei Frauen mit Typ-1-Diabetes, die Insulin glargin mit NPH-Insulin verglich (Price N 2007 EK III) zeigte keine Unterschiede bei den Verlauf- und Ergebnisdaten der Schwangerschaften. Die Autoren halten eine große, randomisierte Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin glargin vs. NPH-Insulin für gerechtfertigt. Die Frage des Risikos einer zusätzlichen Progression einer diabetischen Retinopathie durch die hohe IGF-1-Rezeptoraffinität von Insulin glargin ist noch ungeklärt (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2002 EK IV). Außerhalb der Schwangerschaft sind die Erkenntnisse zu frühen Progressionsveränderungen an der Netzhaut bei Therapie mit Insulin glargin vs. NPH aus vier randomisierten Studien auf Beobachtungszeiten von 28-52 Wochen beschränkt (Davis M 2007 EK Ib). Da in der Schwangerschaft das Progressionsrisiko der Retinopathie erhöht ist, ist dieser Aspekt auch weiterhin von großer Bedeutung. Die Ergebnisse einer 5-Jahres-Langzeitstudie stehen nach Auskunft der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft noch aus (Mitteilung an den Sprecher vom 19.04.2007).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Schwangere, die auf die kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin aspart oder lispro eingestellt sind, können diese nach entsprechender Aufklärung über die Stoffwechselziele weiter verwenden, da gegenüber Humaninsulinen keine Nachteile bekannt geworden sind; für das Fehlbildungsrisiko bleibt das erzielte perikonzeptionelle HbA1c-Niveau entscheidend; die Beweislage ist für Insulin aspart deutlich besser als für Insulin lispro (Härtegrad A).
- (2) Langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin und Insulin detemir) sollen in der Schwangerschaft mangels ausreichend kontrollierter Studien nicht eingesetzt werden. Eine bereits präkonzeptionelle Umstellung auf humane Basalinsuline (NPH) ist erforderlich. Anhaltspunkte für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko existieren bisher nicht. (Härtegrad B).
- (3) Bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes, die vor der Schwangerschaft orale Antidiabetika erhalten haben oder bei einer Neueinstellung von bisher diätetisch behandelten Frauen sollte primär auf Humaninsuline eingestellt werden (Härtegrad A).

4.3 Diabetologische Notfälle

Schwere Hypoglykämien der Schwangeren mit Notwendigkeit einer Glukose- oder Glukagoninjektion müssen primär aus mütterlicher Sicht vermieden werden. Durch eine präkonzeptionell stabile, normnahe Einstellung können hypoglykämische, adrenerge Warnzeichen zunehmend unterdrückt sein und schließlich durch unzureichende, hormonelle Gegenregulation ganz fehlen. Die noch weiter abgesenkten 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 (OR 3,0; Jovanovic 2005 EK III). Nachteilige fetale Auswirkungen durch einzelne, schwere Hypoglykämien sind nicht bekannt geworden, allerdings fehlen Nachbeobachtungen der Kinder bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung. Das Risiko der fetalen Wachstumsretardierung bei anhaltender, sehr niedriger Blutglukoseeinstellung mit einer MBG < 85 mg/dl (4,7 mmol/l) ist zu berücksichtigen.

Schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe wurden in 18-40% der Schwangerschaften bei Typ-1-Diabetes beobachtet (Kimmerle 1992 EK IIb, Howorka 2001 EK IIa). Die Mehrzahl der Hypoglykämien tritt bis auf wenige Ausnahmen vor 20 SSW auf und dann überwiegend nachts. Die Hypoglykämien sind über die Gruppe der untersuchten Schwangeren nicht gleichverteilt, sondern es zeigt sich eine Clusterbildung, d.h. die schweren hypoglykämischen Episoden treten gehäuft bei den gleichen Schwangeren auf. Bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes wurden Fälle mit schwerer Morbidität (Grand-Mal-Krämpfe, Hirnödem, Frakturen) und Verkehrsunfällen beschrieben (Steel J 1990 EK IIb) sowie Todesfälle durch gesicherte Hypoglykämien, ebenso wie das „Tod-im-Bett“-Syndrom, dem protrahierte Hypoglykämien zugrunde liegen können (Leinonen P 2001 EK IIb).

Bei einer genaueren Analyse des nächtlichen Blutglukoseverlaufs durch stündliche Blutentnahmen während des Schlafes hatten 37% der Schwangeren im 1. Trimenon Blutglukosewerte im venösen Plasma < 54 mg/dl (3 mmol/l) und 12% < 36 mg/dl (2,0 mmol/l); die höchste Prävalenz trat gegen 05:00 Uhr morgens auf, die Hypoglykämiedauer lag im Mittel bei 2,4 (1-7) Stunden (Hellmuth E 2000 EK IIb). Eine Blutglukose < 108 mg/dl (6,0 mmol/l) um 23:00 Uhr zeigte ein Risiko von 71% für eine nächtliche Hypoglykämie an, während bei einer Blutglukose > 108 mg/dl (6,0 mmol/l) nur in 17% eine nächtliche Hypoglykämie auftrat. Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Hypoglykämie im 1. Trimenon waren: Anamnese einer schweren Hypoglykämie vier Monate vor der Schwangerschaft (OR 9,2), Diabetesdauer länger als 10 Jahre (OR 1,6), HbA1c < 6,5% (OR 2,5) und eine um 0,1 I.E./kgKG höhere tägliche Insulindosis im Vergleich zu einer entsprechend niedrigeren Dosis (OR 5,4). Im 1. Trimenon stieg die Rate an Hypoglykämien von 25 auf 41%, die Episoden mit hypoglykämischen Koma von 9 auf 19% (Evers I 2002 EK IIb); die Rate an reduzierter Hypoglykämie-Wahrnehmung erhöhte sich von 16% präkonzeptionell auf 35% im 1. Trimenon. Bei Typ-2-Diabetes sind schwere Hypoglykämien nicht beobachtet worden (Clausen T 2006 EK IIb) oder wurden nicht berichtet (Hellmuth E 1997 EK IIb, Coetzee E 1980 EK IIb, Towner D 1995 EK IIa, Botta R 1997 EK IIb, Cundy T 2000 EK IIb, Hadden 2003 IIb, Dunne F 2003 EK IIb, Feig D 2002 EK IV, Hiéronimus S 2004 EK IIb, Dunne F 2004 IV); allerdings befanden sich in den Kollektiven auch schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes, die nur eine Ernährungstherapie oder orale Antidiabetika erhielten.

Die Plazentahormone, insbesondere das Plazentalaktogen (HPL) haben eine verstärkte lipolytische und ketogenetische Wirkung. Hierdurch besteht ein erhöhtes Ketoazidose-Risiko, das sich in der Schwangerschaft schneller und bei niedrigeren Blutglukosewerten entwickeln kann. Klinisch ist das Ketoazidose-Risiko erhöht bei Erbrechen, Infektionen, Non-Compliance und unzureichender

Stoffwechseleinstellung, Unterbrechen der Insulinzufuhr bei Insulinpumpentherapie (Steel 1985 EK IV), Gabe von β -Mimetika und/oder Glukokortikoiden bei der Therapie vorzeitiger Wehen und zur fetalen Lungenreifeinduktion sowie Manifestation eines Typ-1-Diabetes in der Schwangerschaft.

Die Ketoazidose bei diabetischer Schwangerschaft ist eine kritische Notfallsituation. Die Inzidenz beträgt bei Typ-1-Diabetes 2-22%, fetale Mortalitätsraten wurden mit 9-35% berichtet (Kamalkannan D 2003 EK IV). In jüngster Zeit wurden auch Ketoazidosen bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes beschrieben (Clausen T 2006 EK Iib). Die Höhe der Blutglukose allein reflektiert nicht den Schweregrad der Ketoazidose (Coma diabeticum). Der Begriff „diabetisches Koma“ wiederum ist nicht durch den Grad der Bewußtseins Einschränkung, sondern durch die Höhe der Ketonämie, den arteriellen pH-Wert und den Verbrauch der Blut-Alkalireserve (base excess) definiert.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Schwangere mit Typ-1-Diabetes müssen bezüglich Hypoglykämierisiken gut geschult sein. Außerdem muss der Partner oder ein anderer Angehöriger über Hypoglykämie-Risiken und Hypoglykämie-Symptome informiert und in die Anwendung des Glucagon-Notfallsets eingewiesen sein; die Information soll enthalten, dass die Mehrzahl der schweren Hypoglykämien im 1. Trimenon und dann überwiegend nachts auftritt (Härtegrad A).
- (2) Der wichtigste Risikofaktor für schwere Hypoglykämien im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist eine hierfür positive präkonzeptionelle Anamnese in den letzten vier Monaten (Härtegrad A).
- (3) Für die Beurteilung des nächtlichen Hypoglykämierisikos ist die Selbstmessung der Blutglukose um ca. 23:00 Uhr hilfreich: bei einem Ergebnis < 110 mg/dl ($< 6,1$ mmol) steigt das Risiko an. (Härtegrad A).
- (4) Bei diabetischer Ketoazidose (Coma diabeticum), die auch bei Typ-2-Diabetes vorkommen kann, ist nach Anlage eines peripheren Venenweges und Infusion von physiologischer Kochsalzlösung die sofortige stationäre Einweisung mit notärztlicher Begleitung in eine geeignete Klinik angezeigt. Bei Oberbauchschmerzen unklarer Genese sind neben einer Pseudoperitonitis diabetica auch das HELLP-Syndrom und vorzeitige Wehen in Betracht zu ziehen. Klinisch soll nach Diagnosesicherung unmittelbar die intensivmedizinische Komatherapie nach hausinternem Behandlungsschema begonnen werden und das weitere Vorgehen in enger Absprache zwischen Diabetologen, Geburtshelfern und Neonatologen erfolgen. Bis zum Beherrschen der Ketoazidose ist das mütterliche Mortalitätsrisiko vorrangig und ein aktives Geburtsmanagement kontraindiziert. (Härtegrad A).

5 Komplikationen und Begleiterkrankungen

5.1 Arterielle Hypertonie, Gestationshypertonie, Präeklampsie/Eklampsie

Zu unterscheiden sind Hochdruckformen mit bereits präkonzeptioneller Therapie und schwangerschafts-spezifische Hochdruckerkrankungen (Gestationshypertonie, Präeklampsie), die erst nach 20 SSW manifest werden. Für die Klassifikation, Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen existieren Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie

und Geburtshilfe und ein Statement der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) sowie aktualisierte Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. (Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2002 EK IV, Deutsche Hochdruckliga 2003 EK IV, Brown MA 2001 EK IV). Für die Behandlung von Frauen mit einem Diabetes mellitus können diese Leitlinien und Empfehlungen uneingeschränkt angewendet werden. Auf einige Besonderheiten wird im Folgenden eingegangen.

Die Gefährdung bei Patienten mit einer vorbestehenden (chronischen) Hypertonie besteht in einer Pfropfpräeklampsie, die die Prognose für Mutter und Kind verschlechtern kann.

Das Risiko einer Gestationshypertonie/ Präeklampsie liegt bei Frauen mit einem Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen deutlich höher (Inzidenz 20 - 45 % vs. nichtdiabetische Frauen 5 - 10%) (Cundy T 2002 EK III, Garner PR. 1990 EK IIa) wobei folgende Faktoren eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und/oder eine Präeklampsie zusätzlich begünstigen (Cundy T 2002 EK III, Ekblom P 2000 EK IIb, Garner PR 1990 EK EK III, Hanson U 1998 EK IIb, Hiilesmaa V 2000 EK IIa, Lindheimer MD 1987 EK IV, Sibai BM 2000 EK IIb):

- lange Diabetesdauer
- vorbestehende Mikroalbuminurie / Proteinurie bzw. neu aufgetretene Proteinurie in der Frühschwangerschaft
- manifeste diabetische Nephropathie mit einem Serumkreatinin > 1,5 mg/dl (>133 µmol/l)
- diabetische Retinopathie
- unzureichende glykämische Stoffwechsellage in der Frühschwangerschaft

Medikamentöse Blutdrucktherapie

Eine präkonzeptionelle, antihypertensive Therapie bei Frauen mit Diabetes mellitus erfolgt mit dem Ziel der Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen, wobei ein Zielblutdruck < 140/90 mm Hg und bei diabetischer Nephropathie möglichst < 130/80 mmHg angestrebt wird.

Nach gegenwärtigem Wissenstand ist nur eine mütterliche Indikation zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen gesichert. Die Indikation für die Einleitung einer medikamentösen Dauertherapie nach 20 SSW bleibt hinsichtlich der fetalen Entwicklung weiterhin problematisch und sollte daher erst ab Blutdruckwerten von > 160-170/100-110 mmHg begonnen werden, da bei zu frühzeitiger Therapie das Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung besteht (von Dadelszen P 2000 EK III, National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 EK IV, Kyle PM 1992 EK IV).

Ziel der Behandlung ist die Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 140 - 160 mmHg systolisch und 90 - 100 mmHg diastolisch. Bei klinischen Symptomen einer Präeklampsie, wie z.B. schwere Kopfschmerzen oder Sehstörungen, ist eine Therapie bei niedrigeren Blutdruckwerten erforderlich. Die primäre Therapieführung der schwangerschaftsspezifischen Hochdrucktherapie nach 20 SSW liegt beim Geburtsmediziner in enger Absprache mit dem Diabetologen. Bei diabetischer Nephropathie sind individuelle Therapieziele vorrangig, das Propf-Präeklampsierisiko wird durch straffe Blutdruckführung < 140/90 mmHg präkonzeptionell und vor 20 SSW reduziert.

ACE-Hemmer sind sowohl in der Frühschwangerschaft (erhöhtes Risiko für kongenitale Majorfehlbildung insbesondere des Herz-Kreislaufsystems [RR, 3.72; 95 % CI, 1.89 to 7.30] und des ZNS [RR 4.39; 95 % CI, 1.37 to 14.02]) als auch im 2. und 3. Trimester (Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung, neonatale Niereninsuffizienz und fetaler Tod) kontraindiziert. Der Effekt einer Therapie mit ATII-Rezeptorantagonisten während der Schwangerschaft ist unbekannt, jedoch sind ähnliche Auswirkungen wie bei ACE-Hemmereinnahme zu erwarten. Fertile Frauen müssen, auch wenn aktuell kein Kinderwunsch besteht, bei Einnahme eines ACE-Hemmers präkonzeptionell über das erhöhte fetale Risiko aufgeklärt werden. Bei Kinderwunsch sollte bereits präkonzeptionell auf, für die Schwangerschaft unbedenkliche Medikamente umgestellt werden (s.u.), wobei alpha-Methyldopa (Mittel der ersten Wahl) und β -Rezeptorenblocker zum Einsatz kommen sollten (Cooper W 2006 EK Iib, Tabacova S 2003 EK III, Shotan A 1994 EK III)

Für folgende Medikamente (die derzeit verfügbar sind) besteht hinsichtlich ihrer Sicherheit in der Schwangerschaft eine ausreichende, wenn auch unterschiedliche Beweislage:

- alpha-Methyldopa (Mittel der ersten Wahl)
- Metoprolol
- Nifedipin / Verapamil
- Dihydralazin

(Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza 1998 EK Ib, Brown MA 2000 EK IV, Easterling TR 2001 EK III, Gallery ED 1985 EK Ib, Gudmundsson S 1995 EK IIa, Houtzager BA 2006 EK Ib, Magee LA 1996 EK IIa, Magee LA 2005 EK IIa, Magee LA 2003 EK Ia, Oumachigui A 1992 EK Ib, Paulus WE 1999 EK IV, Schulz M 2001 EK Ib, Wacker J 1998 EK Ib)

Alpha-Methyldopa ist das Antihypertensivum der ersten Wahl, auch bei chronischer Hypertonie (z.B. Presinol®): Beginn mit einer einschleichende Dosierung mit 3 x 125 mg bis zu einer Dosis von 3x 500 mg/Tag (bis 1500 mg/Tag).

Kardioselektive Betablocker (z.B. *Metoprolol/Atenolol*) sind Mittel der zweiten Wahl. Ihre Anwendung ist in der Schwangerschaft grundsätzlich möglich wird aber zunehmend - vor allem bei intrauteriner Wachstumsretardierung (insbesondere Atenolol) - kritisch bewertet. Wegen der Möglichkeit einer neonatalen Bradykardie unter β -Blocker-Therapie soll der Neonatologe antenatal entsprechend informiert werden

Kalzium-Kanal-Antagonisten sind grundsätzlich anwendbar. Allerdings bestehen keine ausreichenden Langzeiterfahrungen, insbesondere auf die weitere Entwicklung der Kinder. Neueste Studien zeigten eine unauffällige kindliche Entwicklung in einem follow-up von 1,5-12 Jahren.

Diuretika können ein bereits vermindertes Plasmavolumen reduzieren und sollen in der Schwangerschaft nicht neu angesetzt werden. Eine schon präkonzeptionell begonnene Diuretikatherapie kann fortgesetzt werden; Thiaziddiuretika können eine normoglykämische Einstellung erschweren, eine Therapieanpassung kann erforderlich sein.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Es sollte präkonzeptionell die Umstellung der Medikamente auf schwangerschaftsverträgliche Substanzen erfolgen, vorzugsweise alpha-Methyldopa (alternativ z. B. Metoprolol), wobei

präkonzeptionell die Blutdruckwerte zuverlässig auf den Zielbereich < 140/90 mmHg gesenkt werden sollten (Härtegrad A).

(2) Eine Dosisreduktion oder ein Auslassversuch ist im 1. Trimenon bei sehr niedrigen Blutdruckwerten, insbesondere bei Hypotonie-assoziierten Symptomen, zu erwägen (physiologische Vasodilatation) (Härtegrad B).

(3) Während das Blutdruck-Therapieziel präkonzeptionell und bis 20 SSW mit < 140/90 mmHg verfolgt wird, liegt die Schwelle zur Blutdruck-Erstintervention in der Schwangerschaft nach 20 SSW höher: hier wird erst ab Werten von > 160-170/100-110 mmHg mit der Therapie begonnen, da bei zu frühzeitiger Therapie das Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung besteht. Bei klinischen Symptomen einer Präeklampsie ist eine Therapie bei niedrigeren Blutdruckwerten erforderlich (Härtegrad A).

(4) Bei diabetischer Nephropathie sind individuelle Therapieziele vorrangig, das Propf-Präeklampsierisiko wird durch straffe Blutdruckführung < 140/90 mmHg präkonzeptionell und vor 20 SSW reduziert (Härtegrad B).

Indikationen für eine stationäre Behandlung / hypertensiver Notfall

(Hutton JD 1992 EK III, Joint-National-Committee 1997 EK IV, Magee LA 1999 EK IV, Paterson-Brown S 1994 EK IIa, Probst BD 1994 EK IV, Wacker J 1998 EK Ib, Rath W 2000 EK IV, Scardo JA 1996 EK III, National High Blood Pressure Education Program Working 2000, EK IV)

Bei Vorliegen oder bei Verdacht auf die Entwicklung einer Präeklampsie (Hypertonie > 140/90 mmHg und Proteinurie (> 300 mg g/24 Stunden oder mehrfach mindestens ++ im Urinstix) oder Proteinurie und rasche Ödementwicklung oder Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche) sollte u.g. Befunde eine Krankenhauseinweisung erfolgen, da insbesondere bei einem Diabetes mellitus fulminante Verläufe möglich sind. Prinzipiell gilt, dass Blutdruckwerte > 160/100 mmHg nur kurzzeitig und nur unter stationärer Beobachtung zu tolerieren sind. Ein hypertensiver Notfall in der Schwangerschaft liegt vor, wenn stark erhöhte Blutdruckwerte mit einer hypertensiven Enzephalopathie (Sehstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfall, Bewusstseinsstörungen, neurologische Ausfallserscheinungen) oder einem Lungenödem einhergehen.

Der *hypertensive Notfall* erfordert eine akute medikamentöse Blutdrucksenkung, wobei folgende Medikamente in empfohlener Dosierung verabreicht werden sollten:

- 5-10 mg *Dihydralazin* i.v. (Wiederholung aller 20-30 Minuten) bzw. Perfusor-gesteuerte Dauerapplikation: 2-20 mg/Std. oder
- 6,25 -12,5 mg. *Urapidil* i.v. über 2 min. bzw. Perfusor-gesteuerte Dauerapplikation von Urapidil (Ebrantil®): 6-24 mg/Std. oder
- Initialtherapie mit 5 mg schnell resorbierbarem *Nifedipin* per os möglich
- Weitere mögliche Medikamente sind: Atenolol/Metoprolol, Ketanserin.

Bei *Krampfbereitschaft* sollte zusätzlich Magnesiumsulfat (4-6 g i.v. über 15-20 min., Erhaltungsdosen 1-2 g/Std.) oder Diazepam 5 - 10 mg i.v. und bei Lungenödem Furosemid i.v. verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Mit Beginn jeder antihypertensiven Therapie kann eine abrupte Blutdrucksenkung auftreten, die eine akute Verschlechterung der uteroplazentaren Perfusion und schwerwiegende Komplikationen für den Feten zur Folge haben kann (Paterson-Brown S 1994 EK IIa). Neben der kontinuierlichen Blutdruckkontrolle ist eine kardiotokegraphische Überwachung des Kindes notwendig.

Magnesiumsulfat kann die Wirkung von Kalziumantagonisten potenzieren und dadurch zu einer abrupten schweren Hypotonie führen. Daher sind Nifedipin, Verapamil und andere Kalziumantagonisten bei gleichzeitiger Therapie mit Magnesiumsulfat möglichst nicht anzuwenden. Dihydralazin, das bei der Akutbehandlung Anwendung findet, zeigte gegenüber Labetalol und Nifedipin eine erhöhte Komplikationsrate (vorzeitige Plazentalösung, mütterliche Oligurie, erhöhte Sectiorate, pathologisches CTG, niedrige APGAR-Werte). Aus diesem Grund wird es zunehmend nicht mehr als Mittel der ersten Wahl befürwortet (1995 EK Ib).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Bei Hinweisen auf eine Präeklampsie oder eine Proteinurie mit rascher Ödementwicklung oder Gewichtszunahme > 2 kg/Woche sollte bei Frauen mit einem Diabetes mellitus die Indikation für eine stationäre Behandlung geprüft werden (Härtegrad A)
- (2) Der hypertensive Notfall in der Schwangerschaft (vergleichbar der hypertensiven Krise) erfordert eine akute medikamentöse Blutdrucksenkung, wobei initial Nifedipin per os möglich ist (Härtegrad B).
- (3) Bei Krampfbereitschaft ist zusätzlich Magnesiumsulfat und bei Lungenödem Furosemid i.v. zu ergänzen (Härtegrad A).

5.2 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei diabetischen Schwangeren. Sie kann in der Schwangerschaft erstmals manifest werden; vorhandene Läsionen können sich verschlechtern (Klein BE 1990, EK IIa). Schwangerschaftshormone, insbesondere das Plazentalaktogen (HPL), beeinflussen die Entwicklung bzw. den Progress einer Retinopathie. (Horvat 1980, EK IIb; Klein BE 1990, EK IIb; Chew 1995, EK IIb; DCCT 2000, EK IIa)

5.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung/Progression einer DR

Status der Retinopathie prae conceptionem

Das Progressionsrisiko einer diabetischen Retinopathie in der Schwangerschaft ist abhängig vom perikonzeptionellen Ausgangsstatus. (Moloney 1982, EK IIb; Klein BE 1990, EK IIa; Chew 1995, EK IIb; Hellstedt 1997, EK IIb; DCCT 2000, EK IIa; Rosenn 2000, EK IV; Temple 2001, EK IIb; Loukovaara 2003, EK IIa).

5.2.1.1 Bei *initialem Normalbefund* oder *minimalen Fundusveränderungen* wird in 10-26 % das Auftreten bzw. die Zunahme von Fundusveränderungen im Schwangerschaftsverlauf beschrieben. (Klein BE 1990, EK IIa; Axer-Siegel 1996, EK IIb; DCCT 2000, EK IIa; Temple 2001, EK IIb)

5.2.1.2 *Nicht-proliferative Retinopathie (NPR)*

Eine milde nicht-proliferative Retinopathie kann in 10-20 % zur Zunahme der Fundusveränderungen, in 2-6 % zu einer proliferativen Retinopathie führen. Bei mäßiger bis schwerer NPR besteht in 30-54 % ein Progress-Risiko, in 7-29 % entwickelt sich eine proliferative Retinopathie. (Chew et al 1995, EK Iib; DCCT 2000, EK Iia; Temple 2001, EK Iib). Das Risiko für eine Verschlechterung steigt im Verlauf des 2. Trimenons. (DCCT 2000, EK Iia)

5.2.1.3 *Proliferative Retinopathie (PR)*

Bei initial proliferativer Retinopathie kommt es in 58 % zur Zunahme der Proliferationen; bei panretinaler Lasertherapie prae conceptionem besteht noch ein Progressionsrisiko bis 26 %. (Horvat 1980, EK Iib; Reece 1994, EK III; Temple 2001, EK Iib; Chen 2004, EK III)

Wird vor Eintritt der Schwangerschaft jedoch eine komplette Regression der proliferativen Retinopathie erreicht, so ist das Progressionsrisiko vernachlässigbar. (Sunness 1988, EK IV, Klein BE 1990, EK Iia; Axer-Siegel 1996, EK Iib). Die meisten Proliferationen treten im 3. Trimenon auf. (Soubrane 1985, EK IV; Hopp 1995, EK Iib) Bei Fortschreiten einer schweren nichtproliferativen oder proliferativen Retinopathie kann sowohl eine panretinale Lasertherapie als auch eine Vitrektomie in der Schwangerschaft bzw. unmittelbar postpartum durchgeführt werden.

5.2.1.4 *Hypertonie*

Chronische arterielle Hypertonien oder Schwangerschaftshypertonien sind mit der Entstehung bzw. einer Progression der diabetischen Retinopathie assoziiert. (Klein R. 1989, EK Iib; Rosenn 1992, EK Iib; Axer-Siegel 1996, EK Iib). Ein erhöhter diastolischer Blutdruck gilt als erhöhtes Progress-Risiko für eine diabetische Retinopathie. (Klein R. 1989, EK Iib, Klein BE 1990, EK Iia)

5.2.1.5 *Diabetische Nephropathie*

Eine manifeste Nephropathie ist gehäuft mit dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie verbunden. Bei persistierender Proteinurie vor der 20. SSW besteht ein signifikant häufigeres Progressionsrisiko. (Horvat 1980, EK Iib; Reece 1994, EK III; Hopp 1995, EK Iib; Star 1998, EK IV; DCCT 2001, EK Iia)

5.2.1.6 *Rauchen*

Nikotin ist mit dem Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen und der Entwicklung und Progression einer Retinopathie korreliert. (Chaturvedi 1995, EK III; Mühlhauser 1996, EK Iia;)

5.2.1.7 *Erhöhtes HbA1c perikonzeptionell*

Ein erhöhter perikonzeptioneller HbA1c-Wert ist assoziiert mit der Entwicklung bzw. signifikant korreliert mit dem Progressionsrisiko einer diabetischen Retinopathie im Verlauf der Schwangerschaft. (Klein BE 1990, EK Iia; Chew 1995, EK Iib; Axer-Siegel 1996, EK Iib; Lauszus 2000, EK II; Temple 2001, EK Iib; EURODIAB 2005, EK Iib)

5.2.1.8 Rapide Normalisierung der Hyperglykämie

Ebenso führt eine rapide, schnelle Absenkung der Blutglukose während der Schwangerschaft zu akuter Progression. (Laatikainen 1987, EK Ib; Elman KD 1990, EK IV; Rosenn 1992, EK IIB; Chew 1995, EK IIB; Star 1998, EK IV).

5.2.1.9 Diabetesdauer

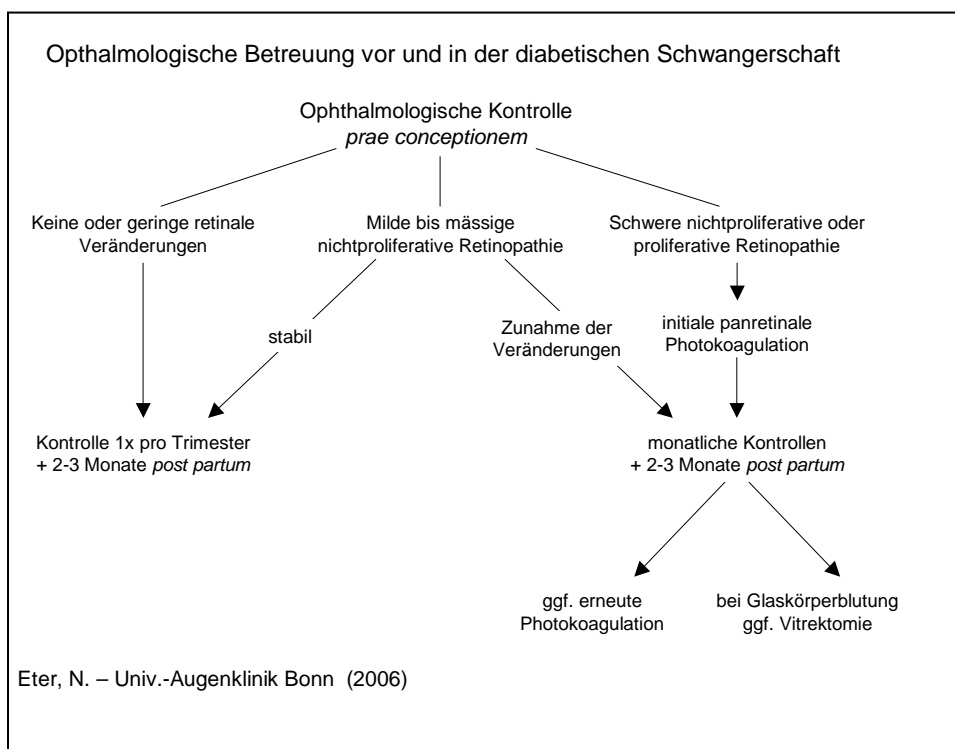
Ein signifikanter Risikofaktor für die Progression der diabetischen Retinopathie stellt die Diabetesdauer dar. Das Risiko steigt signifikant mit einer Diabetes-Dauer >10 Jahre. (Klein BE 1990, EK IIa; Chew 1996, EK IIB; Temple 2001, EK IIB; Axer-Siegel 1996, EK IIB; EURODIAB 2005, EK IIB)

5.2.1.10 Anämie

Eine Progression der diabetischen Retinopathie durch Schwangerschafts-Anämie wird postuliert. Möglicherweise verursacht ein erniedrigter Hämoglobinspiegel eine lokale Ischämie, welche die Gefäßveränderungen beschleunigt. (Axer-Siegel 1996, EK IIB).

5.2.2 Diabetische Makulopathie

Ein Makulaödem kann mit jedem Stadium einer Retinopathie assoziiert sein. Es entwickelt sich bei ca. 30 % der Schwangeren, wobei die Spontanremissionsrate ohne Lasertherapie nach der Schwangerschaft sehr hoch ist. Therapeutische Maßnahmen sind bei visusbedrohendem fokalen Makulaödem (klinisch signifikant) indiziert. Eine Lasertherapie bei ischämischer Makulopathie ist nicht sinnvoll (ETDRS 1991, EK Ib; DDG Praxis-LL DRP und MP 2006, EK IV)



Eine medikamentöse Mydriasis mit dem Parasympatholytikum Tropicamid ist auch in der Schwangerschaft möglich und erforderlich. (Funk 1997, EK IV)

5.2.3 Entbindung und Verlauf postpartum

Eine diabetische Retinopathie per se stellt keine Indikation zur Sektio dar. Der Gefäßdruck durch Valsalva-Manöver während der Geburt führt nicht zur Gefäßschädigung. Veränderungen bei proliferativer Retinopathie sind bedingt durch postkapillare Prozesse. (Sunness 1988, EK IV) ; Elman 1990, EK IV; Landau 1995, EK IIB; Kuba 1997, EK IV; Funk 1997, EK IV; Eter 1997, EK IV).

Geringere Veränderungen bilden sich meistens im ersten Jahr postpartum auf den Status vor der Schwangerschaft zurück. Bei nichtproliferativer Retinopathie kommt es auch ohne Lasertherapie in über 50 % zur Regression. (Moloney 1982, EK IIB; Sunness 1988, EK IV; Axer-Siegel 1996 EK IIB; Kaaja 1996, EK IIB; DCT 2000, EK IIA; EURODIAB 2005, EK IIB). Proliferative Veränderungen persistieren noch im ersten Jahr postpartum (Conway 1991, EK IV; Lauszus 2000, EK IIB; DCCT 2001, EK IIA; Chan 2004, EK IV). Ein schwangerschaftsbedingter Langzeiteffekt auf die Progression der diabetischen Retinopathie ließ sich jedoch nicht nachweisen (Kaaja 1995, EK IIB; DCCT 2000, EK IIA; Reece 2000, EK IV).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Bei Diagnose einer diabetischen Retinopathie vor der Konzeption und gleichzeitig erhöhtem HbA1c wird eine langsame Stoffwechsoptimierung über 4-6 Monate bis zur Planung der Schwangerschaft empfohlen (Härtegrad A).

(2) Besteht eine schwere nicht-proliferative oder eine proliferative Retinopathie, so ist parallel eine vollständige panretinale Lasertherapie anzustreben (Härtegrad A).

(3) Empfohlene augenärztliche Kontrollen (Härtegrad A):

- vor der geplanten Schwangerschaft
- sofort nach Diagnose der Schwangerschaft
- mit 20 - 24 SSW
- 4-6 Wochen vor dem errechneten Entbindungstermin
- bei Manifestation und/oder Progression der diabetischen Retinopathie
in der Schwangerschaft in Absprache mit dem Augenarzt

(4) Im ersten Jahr nach der Entbindung sind mehrfache augenärztliche Kontrolluntersuchungen und eine bedarfsangepasste Therapie notwendig, um die Gefahr persistierender retinaler Veränderungen zu minimieren (Härtegrad A).

5.3 Diabetische Nephropathie

Bei Typ-1-Diabetes entwickeln nach 7,3-18 Jahren Diabetesdauer 12,6-45% der Betroffenen eine klinisch fassbare Nephropathie (Parving H 1988, EK IIB, Chaturvedi N 2001 EK IIB, Hovind P 2004 EK IIB), im Bevölkerungsquerschnitt fand sich bei 3% der Frauen mit Typ-1-Diabetes eine Nephropathie (Connell F 1985 EK III). Ungeachtet einer Phase nichterkannten Typ-2-Diabetes, betragen die Prävalenzraten bei Typ-2-Diabetes zehn Jahre nach Diagnosestellung für eine Mikroalbuminurie 25%, für eine Makroalbuminurie 5% und für einen erhöhten Serumkreatininwert 0,8% (Adler A 2003, EK IIA). Daten zu Nephropathie und Schwangerschaften bei Typ-2-Diabetes liegen nur spärlich vor, z.B. 1,4% manifeste Nephropathien in Japan (Omory Y 1994 EK IIB) oder 13% Mikroalbuminurie/0% Makroalbuminurie in Dänemark (Clausen T 2005 EK IIA). Damit ergibt sich eine klinische Bedeutung für die Schwangerschaft ganz überwiegend für Frauen mit Typ-1-

Diabetes. Auch große klinische Zentren haben wegen des seltenen Vorkommens bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes über längere Zeiträume nur wenige Fälle (< 5/Jahr) mit fortgeschrittener Nephropathie beobachtet (Hopp 1995 EK II a, Kimmerle R 1995, EK IIa, Rossing K 2002, EK IIb).

In der Schwangerschaft kommt es zu ausgeprägten physiologischen Adaptierungen mit Absinken des Serum-Kreatinins sowie der Harnsäure und zu einem Anstieg der GFR, dies muß bei der Interpretation von Laborergebnissen berücksichtigt werden. Spezifische Referenzwerte in Leitlinien bezüglich Serum-Kreatinin und GFR für diabetische Schwangere konnten nicht gefunden werden.

Schwangerschaften oder die Anzahl der Geburten haben per se keinen langfristig nachteiligen Einfluß auf die Entwicklung oder Progression einer diabetischen Nephropathie bei Typ-1-Diabetes (DCCT Research Group 2000 EK IIa, V erier-Mine O 2005 EK II a). Daher können Frauen heute bei optimaler Stoffwechseleinstellung und ohne Hinweise auf eine Nephropathie oder eine andere mikrovaskuläre Komplikation ohne Bedenken schwanger werden und brauchen die Anzahl der Kinder nicht zu beschränken. Der Abfall der Kreatinin-Clearance bei Nephropathie und Schwangerschaft betrug in der Zeit nach der Schwangerschaft 3,2 ml/min/Jahr und unterschied sich mit 3,4 ml/min/Jahr nicht von Frauen ohne Schwangerschaft (Rossing K 2002 EK IIa). Neben den allgemein anerkannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie (Gross J 2005 EK IV) zeigten sich bei Frauen mit Typ-1-Diabetes Hinweise dafür, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva im Vergleich zur Nichteinnahme nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,7 Jahren (Bereich 1-24 Jahre) in 18% vs. 2% zur Entwicklung einer Makroalbuminurie führte (Ahmed 2005, EK IIa), korrigiertes RR 8,9 (95%-KI: 1,79-44,36, p=0,008).

Bei der Quantifizierung einer Albuminurie bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes (Justesen T 2006, EK IIb) zeigte der Mittelwert aus zwei (zu beliebiger Tageszeit gewonnenen) spontanen Urinproben bezüglich Normoalbuminurie eine sehr gute Korrelation mit dem Mittelwert aus zweimaliger Bestimmung aus 24-Stunden-Sammelurin (Sensitivität 83%, Spezifität 100%, PPW 100%, NPW 97%). Hierbei wurde die Spontanmessung als Albumin-Kreatinin-Ratio angegeben.

Folgende Bestimmungen der Urinalbumin-Konzentration sind in der Schwangerschaft möglich:

Methode	Normoalbuminurie	Mikroalbuminurie	Makroalbuminurie	Bewertung
24-h-Urin	<30 mg/24 h	30-300 mg/24 h	> 300 mg/24 h	Goldstandard: unzuverlässige Sammlung
Spontanurin: Albumin-Kreatinin- Ratio	< 30 mg/ g Kreatinin	30-300 mg/ g Kreatinin	> 300 mg/ g Kreatinin	Alternative: Mittelwert aus 2 Messungen zu beliebiger Tageszeit
Spontanurin	< 20 mg/l	20-200 mg/l	> 200 mg/l	Validität ungeklärt

Ein Nephropathiestadium 1a/1b ist mit einem erhöhten Präeklampsierisiko assoziiert. Eine Mikroalbuminurie vs. Normoalbuminurie war präkonzeptionell der beste Prädiktor für eine Präeklampsie (58% vs. 7%). Zusätzliche Messungen des ambulanten Blutdrucks oder eine 24-h-Blutdruckanalyse steigerten die Vorhersagbarkeit nicht (Ekblom P 2000, EK IIa). Die Rate an Frühgeburten war bereits bei Diagnose einer Mikroalbuminurie erhöht: Normoalbuminurie 35%, Mikroalbuminurie 62%, manifeste Nephropathie 91% (Ekblom P 2001, EK II a). Dies wurde auch für die Rate an SGA-Neugeborenen bestätigt (Normoalbuminurie: 2%, Mikroalbuminurie 4%, manifeste Nephropathie 45%); in dieser Studie waren die Präeklampsieraten wie folgt: bei Normoalbuminurie 6%, bei Mikroalbuminurie 42%, bei manifester Nephropathie 64%. Bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes und Mikroalbuminurie wurden Fälle eines sogenannten transitorischen nephrotischen Syndroms mit einer Proteinexkretion > 3 g/Tag im 3. Trimenon ohne Änderung der Nierenfunktionsparameter beschrieben, wobei sich die Eiweißausscheidung postpartal normalisierte (Biesenbach G 1989 EK III).

Ein Vergleich zweier Kohorten von Schwangeren mit Mikroalbuminurie nach Änderung der Behandlungsstrategie infolge hoher Frühgeburtenrate (Nielsen L 2006, EK II a) brachte einen signifikanten Rückgang der Frühgeburten vor 34 SSW von 23% auf 0%, begleitet von einem klinisch relevanten Rückgang der Präeklampsierate von 42% auf 20%, wenn schon vor 20 SSW auf Blutdruck-Zielwerte < 140/90 mmHg mit α -Methyl-Dopa eingestellt wurde. Die Progression einer diabetischen Nephropathie, gemessen an der Zunahme der Albuminausscheidung in der Schwangerschaft war ebenfalls mit einer erhöhten Frühgeburtenrate im Vergleich zu fehlender Progression assoziiert, OR 7,7 (95%-KI: 1,3-46,9, Lepercq 2004 EK IIb).

Fortgeschrittene Stadien einer Nephropathie sind mit hohen fetalen und neonatalen Schwangerschaftsrisiken assoziiert. Dies betrifft die Frühgeburtenrate (30%, Kimmerle R 1995 EK IIb), Wachstumsretardierungen, intrauterinen Fruchttod (Lauenborg J 2003, EK III) und die perinatale/neonatale Mortalität. In einer Nachbeobachtungs-Studie konnte im Mittel nach 4,5 Jahren (Bereich 0,4-10 Jahre) nachgewiesen werden, dass 22% der Lebendgeborenen von Müttern mit manifester Nephropathie psychomotorische Retardierungen aufwiesen, die in 11% als schwer eingestuft wurden (Kimmerle R 1995, EK IIb).

Hinzu kommen - neben den erhöhten Raten für Einleitungen und Sektio Geburten - weitere prognostisch bedeutsame Daten für die Mutter, die in die Beurteilung und Beratung einfließen müssen. Mütter mit Nephropathie waren im Mittel nach 16 Jahren (Bereich: 3-28 Jahre) zu 35% verstorben und 19% erreichten eine terminale Niereninsuffizienz (Rossing K 2002 EK IIb). Kimmerle 1995 (EK IIb) beobachtete eine Rate von 11% Todesfällen und 22% der Frauen wurden in das Dialyseprogramm aufgenommen. Die SGA-Rate der Neugeborenen lag bei 24% (Dunne 1999, EK IIb), davon betrug die Häufigkeit an Frühgeborenen < 37 SSW 57%, alle Kinder mussten intensivmedizinisch versorgt werden, die Sektiorate lag bei 95% (Bevölkerung: 20%, RR 4,5, 95%-KI: 3,4-5,0), die perinatale/neonatale Mortalität ergab 10%. Jede zehnte Patientin mit einer fortgeschrittenen Nephropathie entwickelte eine massive Proteinurie, nach vorzeitiger Entbindung wurden sie dialysepflichtig (Hopp 1995 EK II a).

Schwangerschaften bei diabetischen Frauen während Hämodialyse oder CAPD sind sehr selten (Rizzoni G 1992 EK III). Die Raten an Wachstumsretardierungen und Frühgeburten waren höher als nach Transplantation. Über Schwangerschaften bei Frauen mit Typ-1-Diabetes nach Nierentransplantation (Tagatz 1975, EK IV, Vinicor F 1984 EK IV, Rizzoni G 1992 EK III) und kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation wurde berichtet (Barrou B 1998 EK III, Baltzer J 1989 EK III). Nach Nierentransplantation lag die Frühgeburtenrate < 34 SSW bei 35%, die Häufigkeit der Fehlbildungen bei 5,4%. Nach kombinierter Transplantation (37 Frauen, 53 Schwangerschaften) betrug die mittlere Gestationsdauer 34 SSW und das mittlere Geburtsgewicht 2130 g, in 75% trat während der Schwangerschaft ein Hochdruck auf (Präeklampsie-Rate: 33%); die Anzahl der Lebendgeburten lag bei 80%, die Sectiorate bei 52% und innerhalb von zwei Jahren kam es in 17% der Fälle zum Transplantatverlust (McKay D 2006 EK IV). Frauen sollten mindestens zwei Jahre nach Transplantation mit einer Schwangerschaft warten (Davison J 1991 EK IV).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Die diabetische Nephropathie ist per se keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft (Härtegrad A).
- (2) Bei einem Serumkreatininwert ab 1,5 mg/dl (133 µmol/l), einer Nephropathie ab Stadium 3 nach KDOQI (GFR < 60 ml/min) oder medikamentös schwer regulierbarer arterieller Hypertonie mit fortbestehenden Blutdruckwerten > 140/90 mmHg sollte auf die besonders hohen mütterlichen und fetalen Risiken einer Schwangerschaft hingewiesen und ggf. von einer Schwangerschaft abgeraten werden (Härtegrad A).
- (3) Frauen mit schwerer Verlaufsform einer Nephropathie und Kinderwunsch, die sich im Stadium der Vorbereitung auf eine Dialyse befinden, sollten über Optionen nach Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantation durch einen Nephrologen und einen Transplantationsmediziner umfassend informiert werden (Härtegrad B).
- (4) Bei Kinderwunsch und nach Diagnose der Schwangerschaft soll die Albuminexkretion aus Spontanurin zur Abschätzung des Präeklampsie-Risikos wiederholt bestimmt werden (Härtegrad A).
- (5) Frauen mit Typ-1-Diabetes und Einnahme von oralen Kontrazeptiva sollten bei noch bestehendem Kinderwunsch bezüglich ihrer Albuminausscheidung und deren evt. Progression sorgfältig überwacht werden (Härtegrad B).
- (6) Schwangere mit Nephropathie, die einen Hochdruck vor 20 SSW neu entwickeln, sollen während der gesamten Schwangerschaft auf Zielwerte < 140/90 mmHg eingestellt werden (Härtegrad A).
- (7) Eine frühzeitige Therapie mit α-Methyl-Dopa kann auch bei Mikroalbuminurie ohne Hochdruck von Vorteil bezüglich der Vermeidung von Frühgeburten vor 34 SSW sein (Härtegrad B).

5.4 Diabetische Neuropathie

Über die Prävalenz der peripheren diabetischen Neuropathie bei diabetischen Schwangeren liegen keine zuverlässigen Daten vor. Bei Langzeitdiabetikerinnen wird die Häufigkeit der autonomen Neuropathie in der Schwangerschaft mit 8,5%-30% angegeben. [Djelmis J 2003 EK Iib, Airaksinen KEJ 1993 EK III] Sie ist gegenüber nicht schwangeren Diabetikerinnen offensichtlich nicht erhöht.

Die Schwangerschaft an sich ist kein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung oder Verschlechterung einer diabetischen Neuropathie. [Verier-Mine O 2005 EK IIb, Airaksinen KEJ 1993 EK III, Lapolla A 1998]. Die kardiovaskuläre Anpassung an die Schwangerschaft kann bei Frauen mit autonomer Neuropathie gestört sein. [Macleod AF 1990 EK IV, Steel JM 1989 EK IV, Mabie WC 2005 EK IV]

Zur Frage der Hypoglykämiewahrnehmung und der geänderten Schwelle für die Freisetzung von gegenregulatorischen Hormonen im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie ist auf die Richtlinien der DDG [Haselbeck M. 2004., www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Evidenzbasierte-Leitlinien/Neuropathie] zu verweisen. Ein Sekretionsdefizit der Katecholamine kann nur durch entsprechende Funktionstests außerhalb und nicht während einer Schwangerschaft in Speziallaboratorien diagnostiziert werden.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte bei Frauen mit Langzeitdiabetes (Diabetesdauer > 10 Jahre) untersucht werden, ob es Hinweise auf eine autonome Neuropathie gibt, denn eine eventuell bestehende Gastroparese oder orthostatische Hypotonie können den Verlauf einer Schwangerschaft komplizieren. Das Vorliegen einer schweren Gastroparese kann bedeuten, der ratsuchenden Frau wegen des unvorhersehbaren Verlaufes von einer Schwangerschaft abzuraten (Härtegrad A).
- (2) Bei Frauen mit Diabetes und bereits bestehender Polyneuropathie sollte ein Monitoring des Blutdrucks bei Lagewechsel durchgeführt werden, um eine aufgetretene oder progrediente orthostatische Hypotonie zu erkennen und gegebenenfalls zu behandeln (Härtegrad B).
- (3) Die Diagnostik richtet sich nach den Leitlinien der DDG (Härtegrad A)

5.5 Makroangiopathie

Frauen mit Diabetes haben ein dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Insbesondere diabetische Frauen mit Nephropathie und/oder arterieller Hypertonie scheinen für eine koronare Herzkrankheit (KHK) gefährdet (Gordon MC 1996 EK, Review; Nathan DM 1993, EK IIb).

Frauen mit Diabetes und KHK haben ein hohes Schwangerschaftsrisiko, das sich durch die hämodynamischen Veränderungen mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch und myokardialen Stress in der Gravidität, sowie Flüssigkeits-Veränderungen und deutlichem Anstieg des Schlagvolumens und der Auswurfsfraktion peripartal erklärt. Außerdem können sich Hypoglykämien gerade bei diesen Frauen durch Anstieg von Katecholaminen mit Tachykardie und möglicher Auslösung von gefährlichen Arrhythmien ungünstig auswirken. Insgesamt sind kardiovaskuläre Komplikationen in der Gravidität selten. In einem Übersichtsartikel wurden zwischen 1953 und 1998 nur 20 Diabetikerinnen mit einem Myokardinfarkt (MI) vor, während oder kurz nach einer Schwangerschaft beschrieben (Rosenn BM 2000 EK). Die Mortalitätsrate lag aber bei Frauen mit MI während der Gravidität oder im Wochenbett über 50%. Eine KHK galt deshalb bisher als Kontraindikation für eine Schwangerschaft, insbesondere für Frauen mit Diabetes. Die Resultate

haben sich in den letzten 10 Jahren durch bessere Diagnostik und Interventionsmöglichkeit (PTCA, Thrombolyse, antithrombotische Therapie, Stents, Bypass) einerseits und bessere glykämische Kontrolle und Monitoring andererseits deutlich gebessert. Eine Populations-basierte Untersuchung in Kalifornien von 1991 bis 2000 ergab eine Inzidenz für MI vor, während oder bis einschließlich 6 Wochen postpartal von 1 zu 35.700 Entbindungen, wobei über die Jahre ein Anstieg zu verzeichnen war (Ladner H 2005, EK III). Die mütterliche Mortalitätsrate betrug 7,3% und lag somit deutlich niedriger als frühere Recherchen (19-37%). Sie betraf außerdem nur Frauen mit MI vor oder während der Entbindung. In einer multivariaten Analyse waren die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für einen akuten MI eine chronische arterielle Hypertonie [OR 24.5(95%CI:14.8-40.3)], ein Diabetes [OR 4.3 (95%CI: 2.3-7.9)], und ein höheres Alter.

In einer weiteren, retrospektiven Kohorten-Analyse aus Kanada im selben Beobachtungszeitraum wurden 0,01 MI per 1000 Geburten mit einer Mortalität von 6,5% beschrieben (Wu Wen S 2005, EK Iib). Bei Frauen mit relevanten Komorbiditäten vor der Gravidität, wobei ein Diabetes mit 1,29 per 1000 Geburten die häufigste war, war das Risiko deutlich höher.

Für Frauen mit Diabetes bei einer KHK und Kinderwunsch empfiehlt es sich, mindestens ein Jahr nach Infarkt bzw. Revaskularisation zu warten, wenn das Risiko für eine neuerliche Ischämie und/oder Restenose geringer sind. Bei guter Linksventrikelfunktion und fehlenden Ischämiezeichen dürfte die Prognose für eine geplante Schwangerschaft relativ günstig sein (Bagg W 1999, EK III). Bezüglich Nutzen/Risiko-Abwägung von Sekundärpräventionsmaßnahmen (Antikoagulation mit Aspirin, Clopidogrel, Therapie mit Statinen, etc.) liegen keine Studien vor. Beta-Blocker sind möglicherweise mit Wachstumsretardierung (insbes. Atenolol), ACE-Hemmer bewiesenermaßen mit kardialen Anomalien oder Neuralrohrfehlbildungen assoziiert. Eine Abklärung des kardialen Risikos vor Schwangerschaftsplanung und engmaschige Überwachung während der Gravidität durch einen Kardiologen sind indiziert. In jedem Fall sollte eine Nikotinabstinenz und eine gute Blutdruckeinstellung erfolgen.

EMPFEHLUNGEN:

(1) Frauen mit Diabetes haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko verglichen mit stoffwechselgesunden Frauen. Mutter und Kind sind besonders durch einen Myokardinfarkt in der Schwangerschaft und unter der Geburt gefährdet, der absolut betrachtet aber selten auftritt. Höhere Risiken bestehen vor allem bei Frauen mit präkonzeptionell bekannter KHK, arterieller Hypertonie, Nephropathie, Raucherinnen sowie bei Vorliegen einer langen Diabetesdauer und eines höheren Lebensalters (Härtegrad A).

(2) Das Risiko ist durch verbesserte Diagnostik und Interventionsmöglichkeiten im letzten Jahrzehnt gesunken. Es empfiehlt sich in jedem Fall bei bereits vorhandener kardiovaskulärer Erkrankung der Ausschluss einer KHK bei Schwangerschaftsplanung bzw. eine Therapieoptimierung und Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Situation vor der Konzeption und engmaschige Überwachung durch einen Kardiologen in der Gravidität und im Wochenbett (Härtegrad A).

5.6 Schilddrüse und Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmunthyreopathie

Für schwangere Frauen mit Typ-1-Diabetes, insbesondere im Alter > 30 Jahren besteht eine hohe Prävalenz für eine Autoimmunthyreoiditis (16 % vs. 5,2 % in einer regionalen Vergleichspopulation). Eine unzureichende Schilddrüsenhormonreserve während der Schwangerschaft erhöht das perinatale Mortalitätsrisiko (OR 4,4; 95 % CI 1.9-9.5) und kann einen schädigenden Einfluss auf die psychomotorische und intellektuelle Entwicklung des Kindes nehmen. In Kenntnis der hohen Prävalenz einer asymptomatischen Autoimmunthyreoiditis in der Frühschwangerschaft, die aus fetaler Indikation bereits bei subklinischer Hypothyreose therapiepflichtig ist, ist bei allen Frauen mit Typ-1-Diabetes ein Screening präpartal bzw. spätestens bei Bekanntwerden der Schwangerschaft durch eine TSH-Bestimmung zu empfehlen (Allan WC 2000 EKIIa, Barca MF 2000. EK IIa, Dietlein M 2003 EK IV, Gallas PR 2002 EK IIb, Gharib H 2005 EK IV, Haddow JE 1999 EK IIb, Kuijpers JL 1998 EK IIb, Pop VJ 1999 EK IIb, Sakaiharu M 2000 EK IV).

Bei erhöhtem oder erniedrigtem TSH-Spiegel soll die Diagnostik vervollständigt werden (Dietlein M 2003 EKIV):

- Bestimmung von fT4 im Serum
- Bestimmung von TPO-AK (bei Autoimmunthyreoiditis in ca. 90 % der Fälle erhöht)
- Durchführung einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung.

Bei normalem TSH ist eine zusätzliche Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone für weitere Entscheidungen nicht erforderlich.

Die Jodidgabe während und nach der Schwangerschaft kann auch bei erhöhtem TPO-AK-Titer vorgenommen werden, eine Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ wird hierdurch weder induziert noch verschlimmert (Nohr S 2000 EK Ib).

Postpartale thyreoidale Dysfunktion

(Alvarez-Marfany M 1994 EK III, Azizi F 2004 Barca MF 2000 EK IIa, Canaris GJ 2000 EK IIb, Gallas P 2002, EK IIb, Hollowell JG 2002 EK III, Konrady A 1995 EK III, Kuijpers JL 1998 EK III, Nohr SB 2000 EK Ib, Sakaiharu M 2000 EK III)

Eine postpartale thyreoidale Dysfunktion ist eine autoimmune Störung, die durch eine passagere Hyperthyreose und häufiger durch eine Hypothyreose oder in Kombination von beidem während der ersten sechs Monate postpartum auftreten kann, wobei auch hier Frauen mit einem Typ-1-Diabetes eine höhere Prävalenz aufweisen (Typ-1-Diabetes: 16 -25 % vs. nichtdiabetische Population 5-7%). Prädiktive Faktoren für eine postpartale Schilddrüsendysfunktion sind neben dem Alter > 30 Jahren autoimmuntypische Sonographiebefunde und ein erhöhter TPO-AK-Titer bereits in der Frühschwangerschaft, wobei die Titerhöhe mit der Schwere und der Dauer der Erkrankung korreliert und. Die Analyse der TRAK ist nur bei V.a. eine Basedow-Hyperthyreose sinnvoll.

Eine postpartale Schilddrüsendysfunktion ist nur im Falle einer manifesten Hypothyreose bzw. einer Basedow-Hyperthyreose therapiepflichtig. Bei allen Frauen ist bis zum Erreichen normaler Schilddrüsenhormonspiegel postpartum der TSH-Spiegel zu kontrollieren.

Ein generelles Screening mit TPO-AK und Schilddrüsenultraschall in der Frühschwangerschaft ist nach derzeitiger Datenlage nicht erforderlich.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Eine fehlende Schilddrüsenhormonreserve während der Schwangerschaft kann einen schädigenden Einfluss auf die psychomotorische Entwicklung des Kindes nehmen (Härtegrad A).
- (2) Aus der hohen Prävalenz einer subklinischen Schilddrüsendysfunktion im Rahmen einer chronischen Autoimmunthyreoiditis, die bereits im ersten Trimenon nachzuweisen ist und bei der Mehrzahl der Frauen postpartum persistiert, lässt sich ein generelles Screening des TSH-Spiegels ableiten. Dieses Screening sollte präpartal bei Kinderwunsch bzw. spätestens im ersten Trimenon erfolgen. Bei normalem präpartalen TSH-Spiegel sollte eine Kontrolle im ersten Trimenon erfolgen (Härtegrad A).
- (3) Bei pathologischem TSH-Spiegel ist eine Bestimmung von fT₄, der TPO-AK und eine Schilddrüsenultraschall indiziert (Härtegrad A).
- (4) Bereits bei einer subklinischen Hypothyreose soll mit L-Thyroxin substituiert werden (Härtegrad A).
- (5) Bei euthyreoter Stoffwechsellage kann unabhängig vom TPO-AK-Titer eine Jodidgabe erfolgen (Härtegrad A).
- (6) In Kenntnis der dreifach höheren Inzidenz einer postpartalen Autoimmunthyreopathie sollte in den ersten 3-12 Monaten postpartal der TSH-Wert analysiert werden. Bei postpartaler thyreoidaler Dysfunktion sollten TPO-AK bestimmt und eine Schilddrüsenultraschall durchgeführt werden (Härtegrad A).

Hyperthyreose

Bei einer hyperthyreoten Stoffwechsellagen in der Schwangerschaft muss zwischen einer Schwangerschaftshyperthyreose, die im Allgemeinen keiner Behandlung bedarf, einer fokalen Autonomie und einer immunogenen Hyperthyreose unterschieden werden. Die Bestimmung von TSH-R-AK, TPO-AK und die Schilddrüsenultraschall sind bei der Differentialdiagnose richtungsweisend. Als Therapieprinzipien ergeben sich bei einer immunogenen Hyperthyreose in der Schwangerschaft (American Association of Clinical Endocrinologists 2002 EK IV, Atkins P 2000 EK IV, Glinoe D 2003 EK IV, Konrady A. 1995. EK III, Miehle K 2003 EK IV, Pfannenstiel P 1999 EK IV, Phoojaroenchanachai M 2001 EK III, Schumm-Draeger PM 2003 EK Iib, Wing DA 1994 EKIIa) folgende

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Aus klinischer Erfahrung ergibt sich keine Präferenz für Thiamazol oder Propylthiouracil (Härtegrad B).
- (2) Die Erhaltungsdosis soll so niedrig wie möglich gewählt werden, da Thyreostatika die Plazenta passieren (Härtegrad A)
- (3) Es ist immer eine Monotherapie, d.h. keine Kombination mit Levothyroxin anzuwenden. Jodid ist bei Hyperthyreose kontraindiziert (Härtegrad A)

(4) Auf Grund der Änderung der Immunlage in der Schwangerschaft sind 2 - 4 wöchentliche Kontrollen der Schilddrüsenparameter erforderlich. Ein Therapieauslassversuch ist im 2. Trimenon möglich (Härtegrad A)

(5) Während des Stillens (Laborkontrollen weiterhin notwendig) sind niedrig dosierte Thyreostatika unbedenklich (z.B. Thiamazol bis 15 mg/Tag, Proylthiouracil bis 150 mg/Tag) (Härtegrad A)

(6) Bestimmung der TSH-R-AK im Verlauf der Schwangerschaft ist sinnvoll, da Schilddrüsen-AK die Placenta passieren und die Titer-Höhe mit dem kindlichen Hyperthyreoserisiko korreliert. Der Pränataldiagnostiker sollte über die mütterliche Schilddrüsenerkrankung informiert werden (Härtegrad A)

(7) In der Gravidität und Stillzeit sind die Durchführung einer Radiojodtherapie oder einer Schilddrüsenszintigraphie kontraindiziert (Härtegrad A).

(8) Bei schweren Verlaufsformen von Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft soll frühzeitig ein Schilddrüsen-Zentrum zu Rate gezogen werden (Härtegrad A).

6 Untersuchungen zur fetalen Zustandsdiagnostik

6.1 Ultraschalluntersuchungen

Zusätzlich zu den Ultraschalluntersuchungen nach den Mutterschaftsrichtlinien (Mutterschaftsrichtlinien Deutschland 1999 EK IV) mit 8 - 12 SSW, 19 - 22 SSW und 29 - 32 SSW sind aufgrund des erhöhtes Risikos von fetalen Komplikationen (missed abortion, kongenitale Fehlbildungen, Makrosomie, Wachstumsrestriktion) weitere Ultraschalluntersuchungen bei der Erstuntersuchung in der Schwangerschaft und im III. Trimenon in 2 bis 4 wöchigem Abstand zu empfehlen.

I. Trimenon:

Bei dem nach den Mutterschaftsrichtlinien im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchzuführenden ersten Ultraschallscreening (8+0 bis 11+6 kpl. SSW) sollten wegen des erhöhten Fehlbildungsrisikos die körperliche Integrität der Frühschwangerschaft überprüft werden. Hierzu zählt nach den Empfehlungen der DEGUM:

- der Nachweis von vier Gliedmaßenknospen,
- der Ausschluss eines generalisierten Hydrops,
- der Nachweis einer geschlossenen Schädelkalotte (ab 10 kompletten SSW),
- der Ausschluss von zystischen Raumforderungen intraabdominell von 2,0 cm Durchmesser und mehr.

Nackentransparenzmessung (zwischen 11 und 14 SSW):

Die Nackentransparenz (NT) ist bei Feten mit Chromosomenanomalien sowie Herzfehlbildungen erhöht. Bei Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen, jedoch kein erhöhtes Risiko für Chromosomenanomalien. Die Schwangere ist über die Möglichkeit der Risikoabschätzung von Fehlbildungen mittels der NT-Messung aufzuklären.

Invasive Diagnostik

Da die Rate an Chromosomenanomalien nicht durch eine diabetische Stoffwechsellage beeinflusst wird, besteht bei Diabetikerinnen keine besondere Indikation zur Chromosomenanalyse durch Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie.

II. Trimenon

Mit 19-22 SSW erfolgt eine differenzierte Organdiagnostik, dabei ist vor allem auf diabetes-assoziierte Fehlbildungen zu achten. Aufgrund des erhöhten anamnestischen Risikos ist aus medizinischen und forensischen Gründen eine Ultraschalluntersuchung angeraten, die den Anforderungen der DEGUM-Stufe II entspricht (Ratzel 1999 EKIV).

III. Trimenon

Eine Biometrie erfolgt in 2 bis 4 wöchigen Abständen, bei auffälligem Wachstumsverhalten in entsprechend kürzerem Intervall. Dabei ist vor allem der Abdomenumfang ein wichtiger Parameter zur Erfassung einer diabetogenen Makrosomie, insbesondere bei einem für das Gestationsalter zu großem Abdomenumfang, jedoch normalen Maßen für Kopf und Femur. Ein normaler Abdominalumfang schließt einen schweren fetalen Hyperinsulinismus weitestgehend aus (Kainer F 2003 EK III, Schaefer-Graf U 2003 EK Ib).

Als sonografische Hinweiszeichen für eine diabetesspezifische Makrosomie gelten:

- Zunahme des Abdomenumfangs > 90. Perzentile (Hadlock)
- Zunahme des Abdomenumfanges von > 1,2 cm pro Woche ist ab 32 SSW als ein Hinweis für ein beschleunigtes fetales Wachstum.

Die Messung des subkutanen Fettgewebes (Wade, Wange, Oberschenkel, Bauchdecke) ist aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit der Messwerte für die Routine noch nicht einsetzbar. (Larciprete G EK III).

Fruchtwassermenge: Ein Polyhydramnion kann ein Hinweis für eine diabetogene Fetopathie sein. Die Variationsbreite der Fruchtwassermenge ist aber so groß, dass der Parameter für die klinische Überwachung keine wesentliche Rolle spielt.

Vor der Entbindung sind die Erhebung eines Schätzwichtes und die Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen und Kopf empfehlenswert. Bei der Entscheidung für klinische Konsequenzen wie einer primären Sectio muss berücksichtigt werden, dass bei diabetesbedingter Makrosomie das Gewicht des Kindes häufig überschätzt wird, da das Fettgewebe leichter als fettfreies Gewebe ist. (Bernstein I 1992 EK IIa).

EMPFEHLUNG:

(1) Zusätzlich zu den Ultraschallkontrollen entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien sind bei schwangeren Frauen mit Diabetes weitere Ultraschalluntersuchungen zur frühzeitigen Erfassung von fetalen Wachstumsrestriktionen oder einer fetalen Makrosomie einzusetzen. (Härtegrad A)

6.2 Dopplersonographie

Es gibt keine über die üblichen Kriterien hinausgehende Indikation für eine Dopplersonografie bei Schwangerschaften von Frauen mit Diabetes. Es besteht keine Korrelation zwischen den fetoplazentaren Dopplerindices und den maternalen Blutglukose-Werten (Fadda G 2001 EK III). Da es in allen Studien auch bei normalen Dopplerbefunden zum Auftreten eines IUFT oder einer erhöhten perinatalen Morbidität kommen kann, wird eine routinemäßige Dopplersonografie als nicht obligat eingeschätzt (Goffinet F 2001 Ib). Bei Wachstumsrestriktion ist die Dopplersonografie als zusätzliche Überwachungsmethode indiziert (Ratzel R 1996 EK IV). Die Persistenz eines beidseitigen Notches der Uterinadurchblutung > 24 SSW ist ein Hinweis für das Auftreten einer Präeklampsie (Papageorghiou A 2001 EK IIa).

Eine Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, daß sich durch Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag bei dopplersonographisch nachweisbarem Notch in der A.uterina die Inzidenz einer Präeklampsie im Sinne einer Primärprävention verringern lässt (Coomarasamy A 2001 EK Ia, Duley 2006 EK IV). Auch eine weitere Metaanalyse randomisierter Studien zeigte positive ASS-Effekte auf die Schwangerschafts-Ergebnisse (Duley L 2001 EK Ia) ebenso wie eine systematische Übersicht und Metaanalyse bezüglich der Präeklampsie-Prävention bei anamnestischen Risiken, hierunter Diabetes (Coomarasamy A 2003 EK Ia). Die ASS-Einnahme sollte vor Abschluß der Trophoblasteninvasion vor 12 bis spätestens 20 SSW begonnen und zur Vermeidung von Blutungsrisiken spätestens mit 34 SSW abgesetzt werden. Ein hohes individuelles Risiko haben Schwangere mit Typ-1-Diabetes und Nephropathie mit und ohne arterielle Hypertonie. Eine generelle Primärprävention mit ASS bei allen Schwangeren mit Diabetes ist nicht gerechtfertigt. Die hochdosierte Gabe der Vitamine C und E ist ohne Vorteile für die Präeklampsie-Prävention (Rumbold A 2006 EK Ib) und führt bei der Subgruppe von Frauen mit Diabetes zu fetaler Wachstumsretardierung (Poston L 2006 EK Ib).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Es gibt derzeit keine ausreichende Evidenz für eine routinemäßige Doppleruntersuchung bei schwangeren Diabetikerinnen (Härtegrad B)
- (2) Bei Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion oder im Rahmen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung ist eine Dopplersonografie der maternofetoplazentaren Gefäße indiziert. (AWMF 015/019. Leitlinie der DGGG 2002, Standards in der Perinatalmedizin, Dopplersonografie in der Schwangerschaft, Härtegrad A)
- (3) Bei Schwangeren, die als Hochrisiko-Kandidatinnen für die Entwicklung einer Präeklampsie durch die Geburtsmediziner eingestuft werden, ist eine Primärprävention mit niedrig dosierter ASS zu empfehlen (Härtegrad A).
- (4) Die hochdosierte Gabe der Vitamine C und E ist zur Präeklampsie-Prävention kontraindiziert (Härtegrad A).

6.3 Kardiotokographie (CTG)

Über die Häufigkeit und den Beginn regelmäßiger CTG-Kontrollen gibt es keine ausreichenden evidenzbasierten Daten. In einer prospektiven Studie an mehr als 2000 Schwangeren mit Diabetes kam es innerhalb von vier Tagen nach einem CTG zu keinem intrauterinen Fruchttod (Kjos S 1995

EK IIB). In einer Studie von Lavrey kam es in drei Fällen zum Fruchttod innerhalb von 4-7 Tagen nach CTG-Kontrolle (Lavrey J 1982 EK III). Meta-Analysen von Studien mit CTG-Kontrollen 1x/Woche zeigen eine erhöhte Rate an IUFT (Barrett J 1981 EKIII). Daraus leitet sich die Empfehlung ab, ab 32 SSW zweimal wöchentlich CTG-Kontrollen durchzuführen (DDG u. DGGG 1999 EK IV, Landon M 1996 EK IV Brecher A 2002 EK IIa).

EMPFEHLUNG:

(1) Bei guter Stoffwechselführung wird eine CTG-Kontrolle ab 32 Schwangerschaftswochen empfohlen. Bei Verdacht auf eine fetale Beeinträchtigung ist eine CTG-Überwachung ab der Lebensfähigkeit des Feten sinnvoll. Die Häufigkeit der Kontrollen sollte in jedem Fall dem individuellen fetalen und maternalen Risiko angepasst werden. (Härtegrad A)

6.4 Wehenbelastungstest, Biophysikalisches Profil, Hormonbestimmungen, Fruchtwasserinsulin, Kindsbewegungen

Für die Durchführung eines Wehenbelastungstestes gibt es keine validen Daten und er sollte daher nicht routinemäßig eingesetzt werden. Auch über die Bedeutung des Biophysikalischen Profils liegen keine ausreichenden Daten aufgrund von prospektiven Untersuchungen bei Diabetikerinnen vor und die Durchführung ist daher in der klinischen Routine nicht angezeigt (Alfirevix Z 2000 EK Ia). Die Bestimmung von Östriol und des Plazentalaktogens für die Überwachung der Plazentafunktion gilt als obsolet.

Die Bestimmung von Fruchtwasserinsulin ist ein geeigneter Parameter für die Erfassung eines fetalen Hyperinsulinismus. Aufgrund der Invasivität des Eingriffes (Amniozentese erforderlich) und der nur an wenigen Zentren möglichen Labordiagnostik ist der Parameter jedoch derzeit nicht für die klinische Routine geeignet.

Die Überwachung des fetalen Zustandes durch tägliches Zählen der Kindsbewegungen (> 10 Kindsbewegungen, „count to ten“) ist durch objektive Überwachungsmaßnahmen (Ultraschall, CTG, Dopplersonografie) ersetzt worden und hat keinen klinischen Stellenwert (Mangesi L 2007 EK IIB Gomez L 2007 EK IIa). Die Selbstüberwachung der Kindsbewegungen kann in Einzelfällen (z.B. in ländlichen Regionen) die frühzeitige Erfassung fetaler Risiken im häuslichen Milieu verbessern helfen, wenn Sonographie/Doppler-Sonographie und CTG nicht orts- und zeitnah zur Verfügung stehen.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Eine Routineeinsatz des Wehenbelastungstests oder der Bestimmung des biophysikalischen Profils ist nicht erforderlich, Hormonanalysen zur Analyse der Plazentafunktion sind überholt (Härtegrad A).
- (2) Die Messung des Fruchtwasserinsulins kann bei individuellen Fragestellungen hilfreich sein (Härtegrad B).
- (3) Selbstüberwachung der Wehentätigkeit der Schwangeren kann in Einzelfällen technische Methoden ergänzen, ohne diese zu ersetzen (Härtegrad B).

7 Behandlung geburtshilflicher Komplikationen

7.1 Infektionen

Die Häufigkeit von Infektionen im Bereich des Urogenitaltraktes ist bei Frauen mit Typ-1-Diabetes erhöht. Im Hinblick auf den ungünstigen Einfluß auf die Schwangerschaft (erhöhte Frühgeburtenhäufigkeit) wird bei bestehendem Kinderwunsch eine regelmäßige Kontrolle und gegebenenfalls Behandlung empfohlen. Hier ist nach den Empfehlungen zur Frühgeburtenprophylaxe zu verfahren (Saling E 1994 EK III, Hoyme U 2000 EK III) Es wird die Diagnostik im 1. Trimenon (ca. 8. SSW) mit Abstrichen (Vagina) und Urinkultur empfohlen.

EMPFEHLUNG:

(1) Eine regelmäßige und sorgfältige Diagnostik und ggf. Behandlung von urogenitalen Infektionen zur Frühgeburtenprävention ist angezeigt (Härtegrad A)

7.2 Frühgeburtsbestrebungen

7.2.1 Wehenhemmung

Die Behandlung vorzeitiger Wehen in der Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetikerinnen mit dem Ziel der Tragzeitverlängerung, u. a. zur Nutzung für eine fetale Lungenreifeinduktion besitzt einen hohen Stellenwert im Hinblick auf das „fetal outcome“. Hierbei gelten die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie der Gesellschaft für Perinatalmedizin. Die Indikation zur Tokolyse wird stets vom Schwangerschaftsalter wesentlich beeinflusst. Eine orale Magnesiumsulfattherapie zur vollendeten 24. Schwangerschaftswoche in Kombination mit Bettruhe ist laut einer jüngeren Cochrane - Analyse nicht erfolgreich. Die bewährten drei Säulen der Behandlung - Verminderung körperliche Aktivität, Tokolyse und Lungenreifeinduktion - haben einen ungünstigen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Die Bettruhe beeinflusst den Stoffwechsel aufgrund der verminderten Muskelaktivität, die Anwendung von β -Sympathikomimetika aufgrund der glykogenolytischen Wirkung und schließlich die Lungenreifeinduktion unter Verwendung von Kortikosteroiden aufgrund der glukoneogenetischen Wirkung. Eine orale Tokolyse mit β -Sympathikomimetika ist obsolet. Sowohl eine Tokolyse als auch die Lungenreifeinduktion sollten daher nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Voraussetzung ist die engmaschige, ggf. in der Initialphase stündliche Blutglukosemessung mit konsekutiver aktuell angepasster intensivierter Insulintherapie, um auch unter diesen Umständen eine normoglykämisch orientierte Stoffwechselführung aufrechtzuerhalten.

Die Anwendung des Oxytocinantagonisten Atosiban erlangt für die Behandlung vorzeitiger Wehen bei Diabetikerinnen wegen der fehlenden ungünstigen Beeinflussung des Glukosestoffwechsels eine zunehmende Bedeutung, wobei derzeit die hohen Behandlungskosten zu berücksichtigen oder ggf. limitierend sind (Romero R EK Ib). Spezielle Studienergebnisse hierzu liegen derzeit nicht vor (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/025, EK Iib; Rath W, 2005, EK Iib). Die Anwendung von Adalat zur Wehenhemmung bei

Diabetikerinnen findet zunehmend Verbreitung, es liegen z. Z. nur klinische Erfahrungen, jedoch noch keine ausreichenden Studienergebnisse vor.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Die Behandlung vorzeitiger Wehen in der Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetes erfolgt mit dem Ziel der Gestationszeit-Verlängerung, u. a. zur Nutzung für eine fetale Lungenreifeinduktion (Härtegrad A).
- (2) Die Magnesiumsulfattherapie bis zur vollendeten 24. Schwangerschaftswoche in Kombination mit Bettruhe ist nicht erfolgreich (Härtegrad A).
- (3) Die Tokolyse mit einem β -Mimetikum hat einen erheblichen Einfluß auf den Stoffwechsel. Engmaschige Blutglukose-Kontrollen mit angepaßter Intensivierung der Insulintherapie und Absprachen zwischen Geburtsmedizinern und Diabetologen sind erforderlich, um Stoffwechsel-Entgleisungen zu vermeiden (Härtegrad A).
- (4) Die Anwendung des Oxytocinantagonisten Atosiban und des Calciumantagonisten Adalat erlangt für die Behandlung vorzeitiger Wehen von Schwangeren mit Diabetes wegen der fehlenden ungünstigen Beeinflussung des Glukosestoffwechsels eine zunehmende Bedeutung, Atosiban ist hierbei das i.v.-Tokolytikum der Wahl (Härtegrad B).

7.2.2 Lungenreifeinduktion

Verschiedene Studien konnten bei Patientinnen mit Typ-1-Diabetes ein deutlich (1,5 – 7fach, im Mittel 4,5 fach) erhöhtes Frühgeburtsrisiko belegen (Mimouni 1988, III; Evers 2004, III; Lepercq 2004, Iib; Jensen 2004, III). Gleichzeitig wirkt sich ein fetaler Hyperinsulinismus durch Eingriff in die enzymatischen Vorgänge bei der Bildung von Surfactant factor in den fetalen Pneumozyten negativ auf die Lungenreife aus, so dass auch reife oder fast reife Neugeborene nach diabetischer Schwangerschaft ein Atemnotsyndrom entwickeln können (Robert 1976, III). Bei drohender Frühgeburt vor einem Gestationsalter vor 34 SSW ist deshalb eine fetale Lungenreifeinduktion sinnvoll (Betamethason 2 x 12 mg i.m. im Abstand von 24 h). Nach Beginn der fetalen Lungenreifeinduktion durch Glucocorticosteroide steigt der Insulinbedarf ab der 5.-6. Stunde für ca. vier bis fünf Tage um 20-40% an (Mathiesen 2002, EK III).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Bei drohender Frühgeburt vor einem Gestationsalter von 34 Schwangerschaftswochen sollte eine fetale Lungenreifeinduktion nach üblichem Schema durchgeführt werden (Härtegrad A).
- (2) Dabei ist der vorübergehend erhöhte mütterliche Insulinbedarf möglichst durch vorausplanende Insulindosisanpassung zu berücksichtigen (Härtegrad A).

7.3 Mütterliche Komplikationen und Notfälle

Die Behandlung geburtsmedizinischer Notfälle während der Schwangerschaft bei Frauen mit Typ-1-Diabetes unterliegt im Wesentlichen den Zielstellungen der Behandlung bei stoffwechselgesunden Frauen. Grundsätzlich ist die Gefahr für die Mutter in Relation zum Risiko für das Ungeborene unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters und der Prognose im Hinblick auf die perinatale Mortalität und neonatale Morbidität in die Therapiekonzepte einzubeziehen. Besondere Bedeutung erlangt in den Notsituationen das engmaschige Stoffwechselmonitoring. Blutungen in der

Schwangerschaft gehören in Abhängigkeit von der Blutungsstärke zu den Notfällen und werden nach den geburtsmedizinischen Richtlinien, unabhängig vom Diabetes mellitus der Schwangeren behandelt.

Die Indikation zur Klinikeinweisung sollte bei der Risikoschwangerschaft insulinbehandelter Diabetikerinnen großzügig gestellt werden. Sie ist bei allen genannten geburtshilflichen Komplikationen, die per se eine klinische Behandlung erfordern, gegeben. Hinzu kommt die ambulant nicht beherrschbare Stoffwechsellage, möglicherweise als Folge schwerer Begleiterkrankungen/Infektionen. Die Einweisung am errechneten Geburtstermin zur Geburtseinleitung/Schwangerschaftsbeendigung ist obligat.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Die Behandlung geburtsmedizinischer Notfälle während der Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetes entspricht den Zielen bei der Behandlung stoffwechselgesunder Frauen (Härtegrad A).
- (2) Die Gefahr für die Mutter in Relation zum Risiko des Ungeborenen ist in die geburtsmedizinischen Therapiekonzepte einzubeziehen. Hierbei erlangen das Schwangerschaftsalter und die Prognose im Hinblick auf die perinatale Mortalität und neonatale Morbidität besondere Bedeutung (Härtegrad A).

7.4 Entbindung

7.4.1 Wahl der Entbindungsklinik

Schwangere mit Diabetes sollten frühzeitig in der Geburtsklinik vorgestellt werden. Die AWMF Leitlinie zur Betreuung Neugeborener diabetischer Mütter (AWMF 2003: Nr. 024/006.) fordert die Entbindung in einer Geburtsklinik mit Neonatologie. Ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom September 2005 sieht zudem die Entbindung einer Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes in einem Perinatalzentrum Level 2 vor (BAnz, Nr. 205, S. 15684 vom 28.10.2005). Eine stationäre Aufnahme vor Entbindung ist nur bei zusätzlichen geburtshilflichen oder metabolischen Komplikationen indiziert. Bei Gefährdung des Kindes ist eher die vorzeitige Entbindung anzustreben.

7.4.2. Einleitung und Sectioindikation

Die Indikationen zur Einleitung unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen stoffwechselgesunder Schwangerer. Um das Risiko des IUFT zu verringern, wurde früher bei präexistentem Diabetes die Schwangerschaft nach Erreichen der Lungenreife frühzeitig beendet. Verbesserte Möglichkeiten der geburtshilflichen Überwachung und der Stoffwechseleinstellung erlauben heute bei Fehlen zusätzlicher Risikofaktoren eine Entbindung um den ET. Der ET sollte jedoch nicht überschritten werden. Der Nutzen einer Einleitung vor dem Termin bei ultrasonografisch erhobenen Verdacht auf Makrosomie bzw. einer elektiven primären Sectio zur Reduktion des Risikos für Schulterdystokie und Plexusparese werden kontrovers diskutiert. Die Stärke der sonografischen Gewichtsschätzung bei Schwangerschaften mit Diabetes liegt in der Ausschlussdiagnose für ein Geburtsgewicht > 4000g, der positive prädiktive Wert ist eher gering. Eine Metanalyse ergab einen positiv prädiktiven Wert im Median von 67% und eine Sensitivität von

62% (Sacks D, 2000 EK Ia) Eine Metaanalyse von Studien, die das neonatale Outcome und die Sectorate bei Abwarten von spontaner Wehentätigkeit versus Einleitung untersuchten, kommt zu dem Ergebnis, dass Einleiten zu einer höheren Sectorate führt ohne signifikante Verringerung der Inzidenz von vaginal operativen Entbindungen, Schulterdystokie oder 5-Minuten Apgar < 7 (Sanchez-Ramos L, 2002 EK Ia) Die einzige randomisierte Studie bei Schwangerschaften von Diabetikerinnen, kommt bei einem Kollektiv von Gestationsdiabetikerinnen zu dem Ergebnis, dass bei Einleitung mit 38 Schwangerschaftswochen bei identischer Sectorate die Rate an Makrosomie geringer ist, jedoch die Rate an Schulterdystokie nicht signifikant niedriger ist im Vergleich zu abwartendem Verhalten. (Kjos, SL 1993, EK Ib) Diabetes ist per se keine Indikation zur primären Sectio. Bei einem Schätzwert von über 4500 g ist jedoch wegen des hohen Risikos für eine Schulterdystokie eine primäre Sectio zu erwägen. (American College of Obstetricians and Gynecologists 2005 EK IV)

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. Die Frage des Entbindungsmodus bei Retinopathie wird kontrovers diskutiert. Es gibt keine Studien zur Frage des Risikos für Einblutungen in den Glaskörper durch spontane Entbindung mit Valsalva- Manöver bei Retinopathie. Eine Entbindung per Sectio ist daher nicht indiziert. Eine Entbindung durch Vakuumextraction oder Forceps zur Erleichterung der Austreibungsperiode kann erwogen werden, wenn bei aktiv proliferativer Retinopathie die Lasertherapie weniger als 6 Wochen zurückliegt. Es muss davon ausgegangen werden, dass die durch die Koagulation von Gewebe bewirkte Reduzierung der IGF-Konzentration erst nach sechs Wochen einen ausreichenden Effekt auf die Rückbildung der Gefäßproliferation hat.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Die Indikation zur Einleitung und zur Sectio sollten nach geburtshilflichen Kriterien erfolgen, die Schwangerschaft sollte jedoch nicht über den ET hinausgehen (Härtegrad A).
- (2) Bei der Entscheidung zur frühzeitigen Einleitung bei Makrosomie sollte die Ungenauigkeit bei der ultrasonografischen Bestimmung des Schätzwertes und das erhöhte Risiko für eine Sectio ohne signifikante Verringerung der Schulterdystokierate bedacht werden. Ab einem Schätzwert von 4500g wird die primäre Sectio empfohlen (Härtegrad A)
- (3) Bei Retinopathie mit Lasertherapie in zeitlich kurzem Abstand zur Entbindung ist eine Vakuumextraction zu erwägen (Härtegrad B).

7.4.3 Stoffwechseleinstellung unter der Geburt

Während Einleitung und Entbindung sollten Blutzuckerwerte zwischen 70 und 110 mg/dl angestrebt werden. Mütterliche Hyperglykämien können unter der Geburt die Stimulation der fetalen Insulinproduktion sowie das Risiko für eine subpartale Azidose und neonatale Hypoglykämie steigern. Eine Hypoglykämie der Mutter kann zum Nachlassen der Wehentätigkeit führen.

Bei geplanter Sectio wird am Vorabend die gewohnte Menge an Basalinsulin für die Nacht gespritzt. Insulinpumpen können am Oberarm befestigt werden und während der Sectio mit auf 50 % reduzierter Basalrate weiterlaufen.

Am Morgen der Einleitung sollte bei intensivierter Insulintherapie (ICT) kein langwirksames Insulin gespritzt werden. Das gilt auch für die Zeit der gesamten Einleitung. Die Blutzucker sollten kurzfristig kontrolliert und mit kurzwirksamem Insulin korrigiert werden. Bei Insulinpumpen-Therapie sollte die Basalrate auf ca. zwei Drittel der vorangegangenen Insulindosis abgesenkt werden.

Unter der Geburt sollte die Blutglukose 1-2-stündlich kontrolliert werden. Aus den Ergebnissen müssen sofort Konsequenzen gezogen werden. Die Steuerung des Stoffwechsels intrapartal soll vom Geburtshilfeteam verantwortet werden. Zur Blutglukosekorrektur sub partu können unterschiedliche Schemata angewandt werden, entweder kurzwirksames Insulin subkutan, oder intravenös über Insulinperfusor oder subkutan als Zusatzraten über die Insulinpumpe jeweils in Kombination mit einer Infusion mit Glucose 5% (100-150 ml/h über Volumenzähler, angepasst an den aktuellen Blutglukosewert). Die Basalrate der Insulinpumpe wird auf 50% der vorangegangenen Dosierung reduziert. Es sollte ein klinikinterner, verbindlicher Standard als Orientierung für das Personal existieren (schriftlich festgelegtes und interdisziplinär autorisiertes Behandlungsschema). 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 auch weiterhin niedrig-dosiert fortgesetzt (Richtdosis bei CSII: ca. 0,2-0,3 E/Std) in Kombination mit kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten oder einer kontinuierlichen Glukoseinfusion.

EMPFEHLUNG:

(1) Bei Einleitung und Entbindung sollte nur kurzwirksames Insulin (subkutan oder intravenös) zum Einsatz kommen, um Zielwerte zwischen 70-110 mg/dl stabil zu erreichen. Größere Stoffwechselschwankungen, plötzliche Blutglukosespitzen oder hypoglykämische Episoden sollen vermieden werden. Nach der Entbindung ist bei erhöhtem Hypoglykämierisiko in den ersten postpartalen Stunden die weitere Therapie individuell kurzfristig anzupassen (Härtegrad B).

8 Perinatale Morbidität und Mortalität

Auch in Abwesenheit von Fehlbildungen haben neugeborene Kinder einer diabetischen Mutter eine Vielzahl von Problemen, die häufig eine Verlegung auf eine neonatologische Station erforderlich machen. Die bei Diabetikerinnen erhöhte Frühgeburtlichkeitsrate (Mimouni-F; Obstet Gynecol 1988, IIB; Greene-MF, AJOG 1989, IIB; Evers-IM, BMJ 2004, IIB; Jensen-DM 2004, IIB) steigt bei schlechter Stoffwechseleinstellung drastisch an: In einer französischen Multicenterstudie stieg bei Patientinnen mit präexistentem Diabetes mellitus die Frühgeburtlichkeitsrate von 25% (6 mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung) bei guter Stoffwechseleinstellung im ersten Schwangerschaftsdrittel (HbA1c < 8%) auf 58% (14fach höher als in der allgemeinen Bevölkerung) bei schlechter Stoffwechseleinstellung (HbA1c > 8%) an (Lepercq-J, Diabetes Care 2004, Level

I Ib). Typische neonatale kindliche Komplikationen sind Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie, transiente hypertrophe Kardiomyopathien, Atemstörungen und Makrosomie (Robert-MF, New Engl J Med 1976, III; Evers-IM, BMJ 2004, I Ib; Wylie-BR, Am J Perinatol 2002, III; Väärasmäki-M, Diabet Med 2002, III, Dunne-F, Diabet Med 2003, I Ib; Yang-J, Obstet Gynecol 2006, I Ib).

Die gesamt-perinatale Mortalität (alle Todesfälle zwischen einem Gestationsalter von mehr als 22 Schwangerschaftswochen und den ersten 7 Lebenstagen) ist bei Typ-1-Diabetes (2.8%, Streubreite 1,4-6,6 %) und bei Typ-2-Diabetes (2,5%, Streubreite 2,5-6,7%) nicht signifikant unterschiedlich (Temple-RM, BMJ 2002, I Ib; Väärasmäki-M, Diabet Med 2002, I Ib; Penney-GC, BJOG 2003, I Ib; Lepercq-J, Diabetes Care 2003, I Ib; Dunne-F, Diabet Med 2003, I Ib; Evers-IM, BMJ 2004, I Ib; Jensen-DM, Diabetes Care 2004, I Ib; Clausen-TD, Diabetes Care 2005, I Ib; Yang-J, Obstet Gynecol 2006, I Ib; Macintosh -MCM, BMJ 2006, I Ib). Das relative Risiko für einen Tod des Kindes bei präexistentem mütterlichem Diabetes ab einem Gestationsalter von 22 Schwangerschaftswochen bis zur Vollendung des 7. Lebenstages beträgt das 4-6 fache (Streubreite 2,2-9,4) gegenüber der allgemeinen Bevölkerung. Ätiologisch sind Fehlbildungen, Geburtskomplikationen, Folgen der Frühgeburtlichkeit, Atemstörungen und unerklärter intrauteriner Fruchttod (infans mortuus) in ähnlichen Prozentsätzen beteiligt (Väärasmäki-M, Diabet Med 2002, I Ib). Infolge intensivmedizinischer Behandlung kommt es zunehmend zu einer Verlagerung von Todesfällen in die post-perinatale Periode (Todesfälle zwischen dem 7. Lebenstag und dem Ende des ersten Lebensjahres)(Väärasmäki-M, Diabet Med 2002, I Ib).

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Bei Neugeborenen diabetischer Mütter werden häufig Komplikationen beobachtet, die die Entbindung in einem Perinatalzentrum ab Level 2 geraten erscheinen lassen (Härtegrad B).
- (2) Ausnahmen sind pränatal diagnostizierte Fehlbildungen, bei denen die Entbindung in einem Perinatalzentrum mit direkter Verbindung zu chirurgischen Spezialdisziplinen (Neurochirurgie, Kinderkardiologie, Kinderchirurgie) erfolgen muss (Härtegrad A)

9. Postnatale Aspekte

9.1 Stoffwechseleinstellung während Wochenbett und Stillzeit

In den ersten 24 Stunden nach der Entbindung sollte die Applikation von langwirksamen Insulin zurückhaltend erfolgen, da ein hohes Hypoglykämierisiko besteht. Als Orientierung wird die Insulindosierung vor der Schwangerschaft minus 20% oder der Bedarf vor der Entbindung minus 50% genommen. Ein schriftlich vorhandenes, klinikinternes Standardvorgehen für Blutglukosekontrollen und Insulindosis-Anpassungen belegt eine adäquate Prozessqualität.

Nach der Entbindung sollte ein Diabetologe konsiliarisch zur Beratung der Frau hinzugezogen werden können. Blutglukosekontrollen sollten alle 4-6 Stunden erfolgen (auch nachts), um rechtzeitig die Trends der Blutglukosewerte zu erfassen.

Bei Einsetzen der Milchproduktion kommt es häufig zum weiteren Abfall des Insulinbedarfes. Bei stillenden Frauen muss damit gerechnet werden, dass bis zu 25% weniger Insulin benötigt wird.

Bei Müttern mit Diabetes wird Stillen ausdrücklich empfohlen, es sollte auch während der Stillzeit eine optimale Stoffwechseleinstellung erzielt werden. Es wird diskutiert, dass ein hoher Energiegehalt der Milch über eine Stimulation des kindlichen Pankreas zu einer Aktivierung von Autoimmunprozessen führen kann („accelerator hypothesis“).

Es existiert zur Zeit nur eine Studie bezüglich des Transfers von Glibenclamid in die Muttermilch, die Substanz wurde bei drei voll stillenden Frauen nicht in der Muttermilch nachgewiesen, die Plasmaeiweißbindung beträgt 99% (Feig D 2005 EK III). Metformin wird in kleinen Mengen in die Muttermilch sezerniert. In einer Studie mit sieben Frauen wird die relative Dosis mit 0,1-0,7% angegeben (Briggs 2005 EK III). In keiner Studie wurden Hypoglykämien der Kinder beobachtet. Zu anderen oralen Antidiabetika sind keine Daten vorhanden. Wegen der sehr limitierten Datenlage ist bei Frauen mit Typ-2-Diabetes die Fortsetzung der Insulintherapie während der gesamten Stillzeit ratsam, sofern eine pharmakologische Therapie des Diabetes erforderlich ist.

EMPFEHLUNGEN:

- (1) Der Insulinbedarf nach der Entbindung liegt um circa 20% unter dem vor der Schwangerschaft. Die Insulinanpassung sollte wegen des Hypoglykämierisikos insbesondere nach Einsetzen der Milchproduktion behutsam und unter engmaschiger Blutzuckerkontrolle erfolgen (Härtegrad A).
- (2) In der Stillzeit ist weiterhin eine optimale Stoffwechseleinstellung anzustreben. Bei stillenden Frauen mit Typ-2-Diabetes ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika zu vermeiden, reicht eine Ernährungstherapie nicht aus, ist Insulin die Therapie der Wahl (Härtegrad A).

9.2 Management des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt

Diesbezügliche Empfehlungen finden sich in der AWMF-Leitlinie 24/006 „Betreuung der Neugeborenen diabetischer Mütter“ EK IV (siehe Vorbemerkung).

9.3 Stillen und Impfen von Kindern diabetischer Mütter

Bei Frauen mit Typ-1-Diabetes senkt längeres Stillen das Wiederholungsrisiko für einen Typ-1-Diabetes (Visalli N 2003, EK III; Sadauskaitė-Kuehne V 2004; EK III), während frühes Zufüttern von glutenhaltiger Zusatznahrung bei Kindern von Müttern mit Typ-1-Diabetes mit einer höheren Prävalenz von Insulinantikörpern verbunden ist (Schmidt S 2004, EK III). Dennoch scheinen Mütter mit Typ-1-Diabetes tendenziell kürzer zu stillen als gesunde Mütter (Hummel 2007, EK III).

Stillen reduziert insgesamt das Risiko für späteres Übergewicht (Harder 2005, EK III; Owen 2005, EK III; Mayer-Davis 2006, EK III). Ähnlich wie bei Kindern stoffwechselgesunder Frauen weist die begrenzte Datenlage auch bei Kindern von Diabetikerinnen eher auf einen protektiven bzw. neutralen Effekt des Stillens als auf die Entstehung von Übergewicht und diabetischer Stoffwechsellaage hin (Pettit, 1998, EK IIB; Kerssen 2004, EK IIB)

Die erste Lebenswoche scheint eine Phase erhöhter Vulnerabilität für eine metabolische Programmierung zu sein. So weisen formula-ernährte Kinder, die in der ersten Lebenswoche besonders viel Gewicht zugenommen haben, oder Kinder diabetischer Mütter, die in der ersten Lebenswoche besonders viel Muttermilch bekommen haben, später ein erhöhtes Risiko für

Übergewicht auf (Stettler 2005, EK III; Rodekamp 2005, EK III)). Die aufgenommen Milchmenge zu einem späteren Zeitpunkt und die Dauer des Stillens scheinen hingegen keinen Einfluss auf die spätere Entwicklung einer kindlichen Adipositas zu haben (Rodekamp 2005, EK III).

Das Risiko, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, steigt durch reguläre Impfungen nicht an (Hviid- 2004, EK III), möglicherweise sind diese sogar protektiv (Šipetić-S, 2003, EK III, Altobelli 2003, EK III).

EMPFEHLUNG:

(1) Kinder von Diabetikerinnen sollten wie andere Kinder auch gestillt und geimpft werden. Dies gilt besonders für Kinder von Typ-1-Diabetikerinnen (Härtegrad B).

10 Besonderheiten bei Typ-2-Diabetes

Die Häufigkeit des präkonzeptionell bekannten Typ-2-Diabetes mellitus kann nur geschätzt werden, da verlässliche Erhebungen in Deutschland hierzu nicht existieren. Aus den betreuten Schwangerschaften in den Zentren der Autoren wird ein Anteil von mindestens 10-20% von Schwangeren mit präkonzeptionell bekannten Typ-2-Diabetes mellitus von allen präkonzeptionell bekannten Fällen geschätzt. In Studien europäischer Ländern mit einem hohen Anteil einer nichtkaukasischen Population liegt der Anteil eines präkonzeptionell bekanntem Typ-2-Diabetes mellitus bei 13 - 44 % aller Geburten von Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus, wobei eine steigende Tendenz zu verzeichnen ist (Acolet D 2005 EK Iib, Boulot P 2003 EK III, Hunger-Dathe W 2005 EK III). Der Typ-2-Diabetes mellitus ist 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 (Acolet D 2005 EK Iib, Boulot P 2003 EK III, Chaudhry T 2004 EK III, Clausen TD 2005 EK III, Cundy T 2000 EK III, Dunne F 2003 EK III, Roland JM 2005 EK III, Schaefer-Graf UM 2000 EK Iib, Verheijen EC 2005 EK III, Watson D 2003 EK III).

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 ((Ray JG 2001 EK III). Die Probleme einer Schwangerschaft bei Frauen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus ergeben sich aus der im Folgenden aufgezeigten Datenlage (Garcia-Patterson A 1997 EK Iib, Gunton JE 2002 EK III, Ray JG 2001 EK III, Roland JM 2005 EK III, Willhoite MB 1993 EK III). Bis zu 50 % der Frauen im fertilen Alter werden mit oralen Antidiabetika behandelt, die während der Schwangerschaft nicht zugelassen sind. Auf Grund einer Hypertonie und dem Risiko vaskulärer Begeleiterkrankungen werden Frauen mit einem Typ-2-

Diabetes nicht selten mit ACE-Hemmern behandelt. 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.

Orale Antidiabetika

Die Datenlage, die einen Zusammenhang zwischen Einnahme oralen Antidiabetika während der Organogenese bei gut eingestelltem Diabetes mellitus aufzeigt, ist spärlich. Nicht selten fehlen in Studien, die kindliche Fehlbildungen unter Einnahme von oralen Antidiabetika der Mutter aufzeigen, detaillierte Angaben zum HbA1c-Wert bzw. zu Blutglukosewerten (Clausen TD 2005 EK III, Hadden DR 2003 EK III, Hellmuth E 2000 EK III; Hunger-Dathe W 2005 EK III, Roland JM 2005 EK III, Verheijen EC 2005 EK III).

Auf Grund der diaplazentaren Passage von oralen Antidiabetika besteht die Möglichkeit einer fetalen Teratogenität und einer prolongierten neonatalen Hypoglykämie (Garcia-Bournissen F 2003 EK III). Wegen der unzureichenden Beweislage für eine erfolgreiche Therapie und der Nichtzulassung bzw. Kontraindikation der oralen Antidiabetika in Deutschland für die Therapie des Typ-2-Diabetes während der Schwangerschaft ist eine präkonzeptionelle Umstellung von oralen Antidiabetika auf eine Insulintherapie angezeigt.

Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die schwanger werden möchten, sollen präkonzeptionell eine normnahe Stoffwechseleinstellung erreichen. Hier werden die gleichen Behandlungsziele wie bei Frauen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus angestrebt. Eine Kontrazeption sollte bis zum Erreichen des HbA1c-Therapiezieles beibehalten werden (Gunton JE 2002 EK III). Eine Umstellung der oralen Antidiabetika auf eine intensive Form der Insulintherapie sowie die diabetologische Mitbetreuung sollten bereits bei Schwangerschaftswunsch, d.h. immer präkonzeptionell erfolgen (Garcia-Patterson A 1997 EK III, Willhoite MB 1993 EK III). Bei suboptimaler Stoffwechseleinstellung müssen die Frauen über das mögliche kongenitale Fehlbildungsrisiko aufgeklärt werden.

Nehmen Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die bereits schwanger sind Metformin und weisen diese Frauen eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung auf, so können sie bei fehlenden Hinweisen für eine teratogene Wirkung von Metformin beruhigt werden. Jedoch ist auch hier bei Bekanntwerden der Schwangerschaft eine Umstellung auf eine Insulintherapie erforderlich (Gilbert C 2006 EK III, Hellmuth E 2000 III, Hughes RC 2006 EK III). Eine Folsäuresupplementation sollte bereits präkonzeptionell empfohlen werden (Roland JM 2005; EK III).

EMPFEHLUNGEN:

(1) Schwangerschaften bei Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus sind mit den gleichen Risiken wie bei Typ-1-Diabetes assoziiert und dürfen nicht bagatellisiert werden (Härtegrad A).

- (2) Zusätzliche Schwangerschaftsrisiken bzw. Einflussfaktoren für eine erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität sind ein höheres Alter, Übergewicht bzw. Adipositas, eine chronische Hypertonie verbunden mit asymptomatischen vaskulären Begleiterkrankungen aber auch die ethnische Zugehörigkeit (Härtegrad A).
- (3) Eine präkonzeptionelle Schulung und Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin sowie eine diabetologische Mitbetreuung ist notwendig (Härtegrad B).
- (4) Die Stoffwechselziele entsprechen denen des Typ-1-Diabetes (Härtegrad A).

11 Qualitätskontrolle

In Deutschland wurden in den Jahren 2005 und 2006 ca. 5000 Frauen mit einem präkonzeptionell bekannten Diabetes entbunden. Damit handelt es sich um ein seltenes Ereignis bei einer Hochrisikosituation. Im ambulanten Bereich sah von ca. 1000 zugelassenen Diabetes-Schwerpunktpraxen (Siegel E 2006 EK IV) ein spezialisierter Diabetologe im Mittel weniger als 5 Schwangere pro Jahr, von ca. 15.800 ambulant tätigen Gynäkologen (Bundesärztekammer 2007 EK IV) jeder im Mittel nur einen Fall alle drei bis vier Jahre. Im stationären Bereich kommen zurzeit auf 1000 Geburten durchschnittlich weniger als acht Schwangere mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Valide Daten, die ein Mengen-Qualitätsverhältnis für ambulante oder stationäre Betreuung an klinisch relevanten Endpunkten begründen lassen, existieren aktuell nicht. Die besten Daten zur perinatalen Mortalität haben bisher spezialisierte klinische Zentren für den Typ-1-Diabetes vorgelegt (z.B. Johnstone F 2006 EK Iib, Mølsted-Pedersen L 1986 EK Iib). Die ambulante Behandlung im Vergleich zu stationärer Behandlung in der Hand von Expertenteams von Schwangerschaften bei Typ-1-Diabetes verschlechtert nicht die neonatalen Ergebnisdaten (Vääräsmäki M 2000 EK Iib). Bezüglich der mütterlichen Risiken zeigten Beobachtungen aus Finnland bei 972 Entbindungen von Frauen mit Typ-1-Diabetes der Jahre 1975-1997 eine mehr als 100-fach gesteigerte antepartale und postpartale Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (0,51% vs. 0,0047%) und eine 3,4-fach gesteigerte Mortalitätsrate im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes (Leinonen P 2001 EK Iib).

Als Qualitätskontrolle sollte angestrebt werden, alle Schwangerschaften mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes einheitlich auf einem Berichtsbogen zentral zu erfassen. Der Abgleich der Prozess- und Ergebnisdaten sollte mit der Perinatalstatistik erfolgen und Grundlage für eine Gesundheitsberichtserstattung der zuständigen Arbeitsgemeinschaften über die wissenschaftlichen Fachgesellschaften DDG und DGGG sein.

Zur Weiterentwicklung der *Strukturqualität* werden folgende Empfehlungen abgegeben:

Diabetologie: Information, Beratung und Betreuung durch Fachärzte für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Diabetologie (übergangsweise Diabetologen DDG), die in ihrer ambulanten Einrichtung die erforderliche Strukturqualität vorhalten und eine Mindest-Betreuungsquote von 5 Fällen pro Jahr anstreben (Härtegrad A)

Gynäkologie/Geburtshilfe: Information, Beratung und Betreuung durch Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe, die in ihrer ambulanten Einrichtung die erforderliche Strukturqualität vorhalten, und eine Mindest-Betreuungsquote von 5 Fällen pro Jahr anstreben (Härtegrad A)

Entbindungskliniken: Perinatalzentrum LEVEL 2 oder LEVEL 1 bei Insulintherapie, bei diätetischer Therapie einer Schwangeren mit Typ-2-Diabetes Entbindungsklinik mit perinatalem Schwerpunkt, sofern keine erheblichen Begleiterkrankungen vorliegen (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2005 EK IV, Härtegrad A)

12 Glossar

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADIPS	Australasian Diabetes in Pregnancy Society
AT	Angiotensin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Medizinisch Wissenschaftlichen Fachgesellschaften
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
CAPD	Continuous Ambulant Peritoneal Dialysis
CEMACH	Confidential Enquiry in Maternal and Child Health
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
DR	Diabetische Retinopathie
EK	Evidenzklasse
ET	Entbindungstermin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAPO	Hyperglycemia and Pregnancy Outcome
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (HELLP ist eine mit dieser Symptom-Kombination einhergehende Komplikation der Präeklampsie)
HTA	Health Technology Assessment
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (mit multiplen Injektionen und Trennung von Basalinsulin und Mahlzeiteninsulin)
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGA	Large for Gestational Age (Überschreiten der 90. Perzentile nach Gestationsalter und Geschlecht)
MBG	Mittlere Blutglukose
MI	Myokardinfarkt
NPH	Neutral Protamin Hagedorn (Akronym zur Kennzeichnung der von Christian Hagedorn/Kopenhagen eingeführten Insulin-Resorptionsverzögerung durch Protaminsulfat)
NPR	Nichtproliferative (diabetische) Retinopathie
NT	Nackentransparenz

OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis von Fällen mit Zielereignis vs. Fällen ohne Zielereignis, nicht zu verwechseln mit RR)
PR	Proliferative (diabetische) Retinopathie
RR	Relatives Risiko (Prozentualer Anteil der Fälle mit Zielereignis an der Grundgesamtheit aller Fälle mit und ohne Zielereignis)
SGA	Small for Gestational Age (Unterschreiten der 10. Perzentile nach Gestationsalter und Geschlecht)
SSW	Schwangerschaftswoche
WHITE	Von Priscilla White, Boston, vor mehr als 50 Jahren eingeführte Klassifizierung diabetischer Schwangerschaften nach Manifestationsalter, Diabetesdauer und mütterlichen Komplikationen, ursprünglich um den Entbindungszeitpunkt festzulegen; danach mehrfach von ihr und anderen modifiziert, um Patientinnen verschiedener Institutionen vergleichbar zu machen
ZNS	Zentralnervensystem

13 Literatur

1. Acolet D, Fleming K, Macintosh M, Modder J. Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes 2002–2003. London, Backer Street 188, CEMACH, Chiltern Court 2005: 1-98
2. A Desktop Guide to Type 1 (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus: European Diabetes Policy Group 1998, International Diabetes Federation, European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:240-69
3. Adler A, Stevens R, Manley S, Bilous R, Cull C, Holman R, and UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-232
4. AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft AG Materno Fetale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). *Frauenarzt* 2001; 42:691-699
5. Ahmed S, Hovind P, Parving H, Rossing P, Price D, Laffel L, Lansang C, Stevanovic R, Fisher N, Hollenberg N. Oral Contraceptives, Angiotensin-Dependent Renal Vasoconstriction, and Risk of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1988-1994
6. Airaksinen K, Salmela P. Pregnancy is not as Risk Factor for a Deterioration of Autonomic Nervous Function in Diabetic Women. *Diab Med* 1993; 10:540-542
7. Alfrevic Z, Nielson P. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. In *Cochrane database of systematic reviews, issue 4 Oxford Update Software* 2000
8. Allan W, Haddow J, Palomaki G, Williams J, Mitchell M, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7:127-130
9. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:425-430
10. Alvarez-Marfany M, Roman S, Drexler A, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:10-16
11. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism, *Endocr Pract* 2002; 8: 4557-4569
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus, *Practical bulletin* No. 60. *Obstet Gynecol* 2005; 105:675-684
13. American College of Obstetrics/Gynecology. Diabetes in pregnancy. *Technical Bulletin*. No 200. Washington, DC, ACOG 1994
14. Anderson J, Waller D, Canfield M, Shaw G, Watkins L, Werler M. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005; 16:87-92
15. Atkins P, Cohen S, Phillips B. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf* 2000; 23:229-244

16. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/025, „Empfehlungen zur Tokolyse“.
17. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, Yassur Y. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996; 103:1815-1819
18. Azizi F. Age as a predictor of recurrent hypothyroidism in patients with post-partum thyroid dysfunction. *JEndocrinol Invest* 2004; 27:996-1002
19. Bagg W, Henley P, Macpherson P, Cundy T, Aust NZ. Pregnancy in women with diabetes and ischaemic heart disease. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1999; 39:99-102
20. Baltzer J, Kürzl R, Schramm T, Land W, Landgraf R, Eigler J, Gurland H, Kuhlmann H, Lipowsky G. Schwangerschaften bei Frauen nach Nieren- bzw. Pankreastransplantation. *Geburtsh Frauenheilk* 1989; 49:769-775
21. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: metaanalysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness (Technology Report no 87) Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007
22. Barca M, Knobel M, Tomimori E, Cardia M, Medeiros-Neto G. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Sao Paulo, Brazil. *Clin Endocrinol* 2000; 53:21-31
23. Barrett J, Salyer S. The nonstress test. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:153-158
24. Barrou B, Gruessner A, utherland D, Gruessner R. Pregnancy after pancreas transplantation in the cyclosporine era: report from the International Pancreas Transplant Registry. *Transplantation* 1998; 65:524-527
25. Becerra J, Khoury M, Cordero J, Erickson J. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85:1-9
26. Bernstein I, Catalano P. Influence of fetal fat on the ultrasound estimation of fetal weight in diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 79:561-563
27. Biesenbach G, Zazgornik J. Incidence of transient nephrotic syndrome during pregnancy in diabetic women with and without pre-existing microalbuminuria. *BMJ* 1989; 299:366-367
28. Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler A. IDDM and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2695-2700
29. Botta R. Congenital malformations in infants of 517 pregestational diabetic mothers. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33:307-311
30. Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2990-2993
31. BQS (2006) BQS- Outcome. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach §91 SGB V. BQS Düsseldorf, <http://www.bqs-outcome.de>
32. Brecher A, Tharakan T, A W, Baxi L. Perinatal mortality in diabetic patients undergoing antepartum fetal evaluation: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:423-427
33. Briese V, Müller H. Diabetes mellitus – Epidemiologische Studie zur Fertilität, Kontrazeption und Sterilität. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 55:270-274
34. Briggs G, Ambrose P, Nageotte M, et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1437-1441
35. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:X-XIV
36. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB Abs.7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen nach § 137 Abs.1 Satz 3 Nr.2 SGB V. 2005;BANz 205: 15 684
37. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-534

38. Carr K, Lindow S, Mason E. The potential for the use of insulin lispro in pregnancy complicated by diabetes. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2006; 19:323-329
39. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, Knox FA, McCance D, Best RM. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004; 18: 826-32.
40. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers R, Fuller J. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60:219-227
41. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. 1995; 18:785-92
42. Chaudhry T, Ghani AM, Mehrali TH, Taylor RS, 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
43. Chen YJ, Kuo, HK, Huang HW. Retinal outcomes in proliferative diabetic retinopathy presenting during and after pregnancy. *Chang Gung Med J* 2004; 27:678-683
44. Chew EY et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1079-1084
45. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB. Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy. *Diabetes Care* 1995; 18:631-637
46. Clausen T, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen P, Damm P. Poor Pregnancy Outcome in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:323-328
47. Coetzee E, Jackson W. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 5:281-287
48. Coetzee E, Jackson W. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J* 1980; 15:795-802
49. Colquitt J, Green C, Sidhu M, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *HTA* 2004; 8:1-171
50. Conell F. Epidemiologic approaches to the identification of problems in diabetes care. *Diabetes Care* 1985; 8 Suppl 1:82-86
51. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health England, Wales, and Northern Ireland. Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002-03. CEMACH. London, 2005.
52. Conway M, Baldwin J, Kohner EM, Schulenburg WE, Cassar J. Postpartum progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14:1110-1111.
53. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan K. Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Women With Historical Risk Factors: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1319-1332
54. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan K. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia in Women With Abnormal Uterine Artery Doppler: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98:861-866
55. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354:2443-2451
56. Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson J. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics* 2003; 111:1146-1151
57. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley P, MacPherson P, Roberts A. Perinatal mortality in Type 2 Diabetes mellitus. *Diab Med* 2000; 17:33-39
58. Cundy T, Slee F, Gamble G, Neale L. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diab Med* 2002; 19:482-489
59. D'Orazio P, Burnett R, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, K lpmann W, Larsson L, Lewenstam A, Maas A, Mager G, Naskalski J, Okorududu 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
60. Davis M, Beck R, Home P, Sandow J, Feris F. Early Retinopathy Progression in Four Randomized Trials Comparing Insulin Glargine and NPH Insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:240-243

61. Davison J. Dialysis, transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 27:127-132.
62. DCCT Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000; 23:1084-1091
63. DDG Praxis-Leitlinie Diabetische Nephropathie 2006. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Nephropathie_Leit-015.pdf
64. DDG Praxis-Leitlinie: Diabetische Retinopathie und Makulopathie 2006. AWMF-online LL-Register 057/006K
65. Deutsche Diabetes-Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. *Frauenarzt* 2003; 44:439-441
66. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dt. Gesellschaft für angewandte Endokrinologie, Dt. Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Empfehlungen zur Kontrazeption bei Frauen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie Frauen nach Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes. *Frauenarzt* 2004; 45:769
67. Diabetes and Pregnancy Group France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2990-2993
68. Dietlein M Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur Schilddrüsendiagnostik. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/031-001.htm> 2003.
69. Djelmis J, Ivanisevic M, Reljanovic M, Ilijic M, Bljajic D, Tuzovic L. Cardiovascular neuropathy in pregnant women with type 1 diabetes. *Acta Med Croatica* 2003; 57:275-280
70. Duley L. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *The Lancet* 1995; 345:1455-63
71. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322:329-333
72. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006; 332:463-468
73. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diab Med* 2003; 20:734-738
74. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003; 20:734-738
75. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Type 2 diabetes and pregnancy. *Sem Fet Neonat Med* 2005; 10:333-339
76. Dunne F, Chowdhury T, Hartland A, Smith T, Brydon P, McConkey C, Nicholson H. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *Q J Med* 1999; 92:451-454
77. Easterling TR, Carr DB, Brateng D, Diederichs C, Schmucker B. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001; 98:427-433
78. Ekbohm P, Damm P, Nørgaard K, Clausen P, Feldt-Rasmussen U, Feldt-Rasmussen B, Nielsen L, Mølsted-Pedersen L, Mathiesen E. Urinary albumin excretion and 24-hour blood pressure as predictors of pre-eclampsia in Type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43:927-931
79. Ekboom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Mølvig J, Mathiesen E. Pregnancy Outcome in Type 1 Diabetic Women With Microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001; 24:1739-1744
80. Elman KD, Welch RA, Frank RN, Goyert GL, Sokol RJ. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol*; 75:119-127
81. ETDRS. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group, *Ophthalmology* 1991; 98:739-840
82. Eter N Spitznas M. Die diabetische Retinopathie in der Schwangerschaft. *Ophthalmologe* 1997; 94:689-697

83. EURODIAB Prospective Complications Study: Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? *Diabet Med* 2005; 22:1503-1509
84. Evers I, deValk H, Visser GH. Risk of pregnancy in women with type 1 diabetes: a nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2001; 328:915
85. Evers I, de Valk H, Visser G. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328:915
86. Evers I, Braak E, de Valk H, van der Schoot B, Janssen N, Visser G. Risk Indicators Predictive for Severe Hypoglycemia During the First Trimester of Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2002; 25:554-559
87. Fadda G, Cherchi P, D'Antona D. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus without hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51:173-177
88. Feig D, Briggs G, Kraemer J, et al. Transfer of glyburide and glypizide into breastmilk. *Diabetes Care* 2005; 28:1851-1855
89. Feig D, Palda V. Type 2 Diabetes in pregnancy: a growing concern. *The Lancet* 2002; 359:1690-1692
90. Funk J. Auge und Schwangerschaft. *Ophthalmologie* 1997; 94:53-63
91. Gallas P, Stolk R, Bakker K, Endert E, Wiersinga W. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:443-451
92. Gallery ED, Ross MR, Gyory AZ. Antihypertensive treatment in pregnancy: analysis of different responses to oxprenolol and methyldopa. *Br Med J* 1985; 291:563-566.
93. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:303-313
94. Garcia-Patterson A, Corcoy R, Rigla M, Caballero A, Adelantado JM, Altirriba O, de Leiva A. Does preconceptional counselling in diabetic women influence perinatal outcome? *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33:333-336
95. Garner PR. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *The Lancet* 1995; 346:157-161
96. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:505-508
97. Gharib H, Tuttle R, Baskin H, Fish L, Singer P, McDermott M. Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid* 2005; 15:24-28
98. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86:658-663
99. Glinioer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13:45-54
100. Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, Breart G. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG* 2001; 108:510-518
101. Gomez L, De la Vega G, Padilla L, Bautista F, Villar A. Compliance with a fetal movement chart by high-risk obstetric patients in a Peruvian hospital. *Am J Perinatol* 2007; 24:89-93
102. Gordon M, Landon M, Boyle J, Stewart K, Gabbe S. Coronary artery disease in insulin dependent diabetes mellitus of pregnancy (class H): a review of the literature. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 51:437-444
103. Greene M, Hare J, Cloherty J, Benacerraf B, Soeldner J. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39:225-231
104. Greene M, Hare J, Krache M, Phillippe M, Barss V, Saltzman D, Nadel A, Younger M, Heffner L, Scherl J. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:106-11
105. Griffith J, Conway D. Care of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 31:243-256
106. Gross J, De Azevedo M, Silveiro S, Canani L, Caramori M, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:176-188

107. Grunewald C, Divon M, Lunell N. Doppler velocimetry in last trimester pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:804-809
108. Gudmundsson S, Gennser G, Marsal K. Effects of hydralazine on placental and renal circulation in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:415-418
109. Gunton JE, Morris J, Boyce S, Kelso I, McElduff A. Outcome of pregnancy complicated by pre-gestational diabetes--improvement in outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42:478-481
110. Hadden D, Cull C, Croft D, Holman R. Poor pregnancy outcome for women with Type 2 diabetes. *Diab Med* 2003; 20:506-507
111. Haddow J, Palomaki G, Allan W, Williams J, Knight G, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555
112. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:620-624
113. HAPO Study Cooperative Research Group: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 78:69-77
114. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:397-403
115. Hare J. Gestational Diabetes. *Diabetes Complicating Pregnancy. The Joslin Clinic Method.* New York: Alan Liss, 1989:16
116. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes* 2006; 55:1517-1524
117. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D., Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Aktualisierte und zusammengefasste Version der Leitlinien Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen und der sensomotorischen diabetischen Neuropathie auf den Webseiten der DDG „www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de“/Evidenzbasierte Leitlinien/Neuropathie. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.). Mai 2004
118. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Petersen L. Maternal and fetal complications in pregnancies of women with pregestational NIDDM. *Int J Diabetes* 1997; 5:79-84
119. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17:507-511
120. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L, Bendtson I. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:958-962
121. Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K, Immonem I. The effect of pregnancy on mild diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:437-441
122. Hendricks K Nuno O, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 2001; 12:630-635
123. Hiéronimus S, Fénelichel P. Pregnancy in women with type 2 diabetes: an uncertain prognosis. *Diabetes Metab* 2004; 30:281-284
124. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43:1534-1539
125. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, Hannon W, Gunter E, Spencer C, Braverman L. SerumTSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-499
126. Hopp H, Vollert W, Ebert A, Weitzel H, Glöckner E, Jährig D. Diabetische Retinopathie und Nephropathie – Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 55:275-279
127. Horvat M et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:398-403

128. Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN, Samsom JF, van Geijn HP, et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *Bjog* 2006; 113: 324-331
129. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen B, Graae M, Torp I, Binder C, Parving H. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328:1105-1110
130. Howorka K, Pumplra M, Gabriel A, Feiks A, Schlusche C, Nowotny C, Schobert E, Waldhoer T, Langer M. Normalization of pregnancy outcome in pregestational diabetes through functional insulin treatment and modular out-patient education adapted for pregnancy. *Diabet Med* 2001; 18:965-972
131. Hoyme U, Möller U, Saling E. Ergebnisse und mögliche Konsequenzen der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62:257-263
132. <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Aerztestatistik2006.pdf> (Zugriff am 14. April 2007)
133. Hughes RC, Rowan JA. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome?. *Diabet Med* 2006; 23:318-322.
134. Hummel S, Winkler C, Schoen S, Knopff A, Marienfeld S, Bonifacio E, Ziegler A. Breastfeeding habits in families with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:671-676
135. Hunger-Dathe W, Köhn B, Kloos C, Müller UA, et al. Prävalenz kindlicher Fehlbildungen bei Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65:1147-1155
136. Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CW. Management of severe pre-eclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:554-556
137. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1398-1404
138. Jensen D, Damm , Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard J, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27:2819-2823
139. Johnstone F, Lindsay R, Steel J. Type 1 Diabetes and Pregnancy. Trends in Birth Weight Over 40 Years at a Single Clinic. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1297-1302
140. Joint-National-Committee: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446
141. Jovanovic L. Medical nutritional therapy in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. *J Matern- Fetal Med* 2000; 9:21-28
142. Jovanovic L, Knopp R, Kim H, Cefalu W, Zhu X, Lee Y, Simpson J, Mills J for the Diabetes in Early Pregnancy Study Group. Elevated Pregnancy Losses at High and Low Extremes of Maternal Glucose in Early Normal and Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2005; 28:1113-1117
143. Justesen T, Petersen J, Ekblom P, Damm P, Mathiesen E. Albumin-to-Creatinine Ratio in Random Urine Samples Might Replace 24-h Urine Collections in Screening For Micro- and Macroalbuminuria in Pregnant Woman With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:924-925
144. Kaaja R, Sjöberg L, Hellsted T, Immonen I, Sane T, Teramo K. Long-term Effects of Pregnancy on Diabetic Complications. *Diabet Med* 1996; 13:165-169
145. 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* 1997; 113-121
146. Kamalkannan D, Baskar V, Barton D, Abdu T. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med* 2003; 79:454-457
147. Kerksen A, Evers I, de Valk H, Visser G. Effect of breast milk of diabetic mothers on bodyweight of the offspring in the first year of life. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1429-1431
148. Khoury M, Becerra J, Cordero J, Erickson J. Clinical-epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics* 1989; 84:658-665
149. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A, Berger M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type I diabetic women. *Diabetes Care* 1992; 15:1034-1037

150. Kimmerle R, Zaß R, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowski B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38:227-235.
151. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Infertility and pregnancy outcome in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1412-1418
152. 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* 1993:611-615
153. Kjos S, Leung A, Henry O, Victor M, Paul R, Medearis A. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1532-1539
154. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13:34-40
155. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149:2427-2432
156. Kleinwechter H. Diabetes und Schwangerschaft – aus internistischer Sicht. *Diabetes heute – Prävention, Alltagsprobleme, Folgekrankheiten*. Hamburg: Dreyer M, Dammann H, 1991:71
157. Konrady A. Treatment of Basedow-Graves disease in pregnancy. *Orv Hetil* 1995; 136:2721-2725
158. Kuba B, Kroll P. Geburtsleitung und Indikationen zur Interruptio und Sectio caesarea bei Augenerkrankungen – eine Übersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211:349-353
159. Kuijpers J, Pop V, Vader L, Drexhage H, Wiersinga W. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? . *Eur J Endocrinol* 1998; 139:36-43
160. Kyle PM, Redman CW. Comparative risk-benefit assessment of drugs used in the management of hypertension in pregnancy. *Drug Saf* 1992; 7: 223-234
161. Laatikainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, Koivisto V, Pelkonen R. A controlled study of the influence of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Med Scan* 1987; 221:367-37
162. Ladner H, Danielssen B, Gilbert W. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population based study. *Obstet Gynecol* 2005; 105:480-484
163. Landau D, Seelenfreund MH, Tadmor O, Silverstone BZ, Diamant Y. The effect of normal childbirth on eyes with abnormalities predisposing to rhegmatogenous retinal detachment. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:598-600
164. Landon M, Gabbe S. Fetal surveillance and timing of delivery in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North America* 1996; 23:109-123
165. Langer O. Is normoglycemia the correct threshold to prevent complications in the pregnant diabetic patient ? . *Diabetes Reviews* 1996, 4, Diabetes and pregnancy- part 2: 2-10
166. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L. Pregestational diabetes: Insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:616-62
167. Langer O, Levy L, Brustman A, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight ist tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:646-653
168. Lapolla A, Cardone C, Negrin P, Midena E, Marini S, Gardelli C, Bruttomesso D, Fedele D. Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve dysfunction in insulin-dependent diabetic women. *J Diabetes Complications* 1998; 12:74-80
169. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, et al. Fetal subcutaneous tissue thickness in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:591-597
170. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard J, Ekbom P, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Audit on Stillbirths in Women With Pregestational Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1385-1389
171. Lauszus F, Klebe JG, Bek T. Diabetic retinopathy in pregnancy during tight metabolic control. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:367-70
172. Lavery J. Nonstress fetal heart rate testing. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:689-694

173. Leinonen P, Hiilesmaa V, Kaaja R, Teramo K. Maternal Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1501-1502
174. Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose; 2002, Nr. 015/018 <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II-na/015-018htm>
175. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. (Deutsche Hochdruckliga) 2003; Nr. 046/001 http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/II_046htm
176. 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
177. Lindheimer MD, Katz AI. Gestation in women with kidney disease: prognosis and management. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1987; 1:921-937
178. Lorenzen T, Pociot F, Johannesen J, Kristiansen O, Nerup J. 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. *Diab Med* 1999; 16:472-476
179. Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, Immonen I. Retinal Blood Flow in Diabetic Pregnancy IOVS 2003; 44:1486-149
180. Mabie W. Peripheral Neuropathy during pregnancy. *Clin. Obstet Gynecol* 2005; 48:57.
181. Macintosh M, Fleming K, Bailey J, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333:177
182. Macleod A, Smith S, Sönksen P, Lowy C. The problem of autonomic neuropathy in diabetic pregnancy. *Diabet Med* 1990; 7:80-82
183. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:955-960:955-960
184. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002863. 2003
185. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2005; 193:153-163
186. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332-1336
187. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:823-828
188. Manderson J, Patterson C, Hadden D, Traub A, Ennis C, McCance D. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:507-512
189. Mangesi L, Hofmeyr GJ. . Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004909
190. Martinez-Frias M, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112:335-337
191. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel S, Heller S, McCance D, Duran S, Nellaire S, Raben A On Behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30:771-776
192. Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:835-839
193. Mayer-Davis E, Rifas-Shiman S, Zhou L, Hu F, Colditz G, Gillman M. Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 2006; 29:2231-2237

194. McElduff A, Cheung W, McIntyre D, Lagström J, Oats J, Ross G, Simmons D, Walters B, Wein P. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *MJA* 2005; 183:373-377
195. McElduff A, Ross G, Lagström J, Champion B, Flack J, Lau S, Moses R, Seneratine S, McLean M, Cheung N. Pregestational Diabetes and Pregnancy. An Australian experience. *Diabetes Care* 2005; 28:1260-1261
196. McKay D, Josephson M. Pregnancy in recipients of Solid Organs – Effects on Mother and Child. *N Engl J Med* 2006; 354:1281-1293
197. Miehle K, Paschke R. Therapy of hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:305-318
198. Mills J. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25:385-394
199. Mills J Simpson J, Driscoll S, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons J, Metzger B, Bieber F, Knopp R, Holmes L. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319:1617-1623
200. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Berk MA, Wittekind C, Tsang R. High spontaneous premature labor rate in insulin-dependent diabetic pregnant women: an association with poor glycemic control and urogenital infection. *Obstet Gynecol* 1988; 88:175-80
201. Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:745-756
202. Mølsted-Pedersen L, Kuhl L. Obstetrical management in diabetic pregnancy: the Copenhagen experience. *Diabetologia* 1986; 29:13-16
203. Mühlhauser I, Bender R, Bott U, Jörgens V, Grusser M, Wagener W, Overmann H, Berger M. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13:536-543
204. Nathan D. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:1676-85
205. Nielsen G, Norgard B, Puho E, Rothman K, Sorensen H, Czeizel A. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diab Med* 2005; 22:693-696
206. Nielsen R, Müller, C Damm P, Mathiesen E. Reduced prevalence of early delivery in women with Type 1 diabetes and microalbuminuria – possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diab Med* 2006; 23:426-431
207. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718-722
208. Nohr S, Jorgensen A, Pedersen K, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? . *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3191-3198
209. Omory Y, Minei S, Testuo T. Current status of pregnancy in diabetic women: a comparison in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24:S273-S278
210. Oumachigui A, Verghese M, Balachander J. A comparative evaluation of metoprolol and methyl dopa in the management of pregnancy induced hypertension. *Indian Heart* 1992; 44:39-41
211. Owen C, Martin R, Whincup P, Davey-Smith G, Gillman M, Cook D. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1298-1307
212. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:441-449
213. Parretti E, Mecacci F, Papini M et al. Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non-diabetic pregnancies. Correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001; 24:1319-132
214. Parving H, Hommel E, Mathisen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P Lauritzen E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1988; 296:156-160

215. Paterson-Brown S, Robson SC, Redfern N, Walkinshaw SA, de Swiet M. Hydralazine boluses for the treatment of severe hypertension in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:409-413
216. Paulus WE. Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. *Ther Umsch* 1999; 56:602-607
217. Penney G, Mair G, Pearson D; Scottish Diabetes in Pregnancy Group. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003; 110:315-318
218. Pettitt D, Knowler W. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; Suppl. 2:138-141
219. Pfannenstiel P, Hotze L, Schaller B. . Berlin H. *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie.* Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH 1999
220. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonamsiri V, Vichayanrat A. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:365-370
221. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber T. Systematic Review and Meta-analysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Int Med* 2005; 165:1337-1344
222. Pop V, Kuijpers L, van Baar L, Verkerk G, van Son M, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:149-155
223. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A, for the Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and Vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2006; 367:1145-1154
224. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargin during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007; 114:453-547
225. Primäre Prävention - Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie, AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 022/009, EK IIB
226. Probst BD. Hypertensive disorders of pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12:73-89
227. Rath W, Bartz C. Medikamentöse Wehenhemmung – aktueller Stand. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65:570-579
228. Rath W, Heilmann L, Faridi A. Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose: Empfehlungen für Diagnostik und Therapie bei Bluthochdruck in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 2000; 41:139-142
229. Ratzel R. Auswirkungen der Effizienzbewertung der Untersuchungen in der Schwangerschaft auf die Aufklärung. *Gynäkologe* 1996; 29:590-593
230. Ray JG, O'Brian 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
231. Reece E, Sivan E, Francis G, Homko C. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998; 15:549-555
232. Reece EA, Lockwood CJ, Tuck S, Coulehan J, Homko C, Wiznitzer A, Puklin J. Retinal and pregnancy outcomes in the presence of diabetic proliferative retinopathy. *J Reprod Med* 1994; 39:799-804
233. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22
234. Rizzoni G, Ehrich J, Broyer M. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrol Dialysis Transpl* 1992; 7:279-287
235. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294:357-360
236. Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen J, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005; 28:1457-1462
237. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med* 2005; 22:1774-1777

238. Romero R, Sibai B, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1191-1199
239. Rosenn B, Miodovnik M, Combs C, Khoury J, Siddiqi T. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994; 84:515-520
240. Rosenn BM, Miodovnik M. Medical Complications of diabetes mellitus in pregnancy. Review. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:17-31
241. Rosenn BM, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, Siddiqi TA, Lipman MJ. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1214-1218
242. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, Parving H. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45:36-41
243. Rumbold A, Crowther C, Haslam R, Dekker G, Robinson J for the ACTS Study Group. Vitamin C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *N Engl J Med* 2006; 354:1796-1806
244. Sacks D, Chen W. Estimating fetal weight in the management of macrosomia *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:229-332
245. Sadauskaitė-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Ž, Jašinskienė E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:150-157
246. Sakaiharu M, Yamada H, Kato E, Ebina Y, Shimada S, Kobashi G, Fukushi M, Fujimoto S. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 487-492
247. Saling E, Raitsch S, Placht A, Fuhr N, Schumacher G. Frühgeburten-Vermeidungsprogramm und Selbstvorsorge- Aktion für Schwangere. *Frauenarzt* 1994; 35:84-92
248. Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz A. Expectant Management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002; 100:997-1002
249. Santini F, Chiovato L, Rocchi R, Marino M, Pinchera A. Influences of thyroid diseases in diabetic pregnant women. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33:441-445
250. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:336-338
251. Schaefer-Graf U, Buchanan T, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos S. 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
252. Schaefer-Graf U, Kjos S, Bühling K, et al. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabetic Med* 2003; 20:349-354
253. Schmid S, Buuck D, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler A. BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. *Diabetologia* 2004; 47:1130-1131
254. Schulz M, Wacker J, Bastert G. Effect of Urapidil in antihypertensive therapy of preeclampsia on newborns. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123:529-533
255. Schumm-Draeger P, Muller O. Therapy of hyperthyroidism. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128:500-502
256. Sharpe P, Chan A, Haan E, Hiller J. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73:605-611
257. Shaw G, Velie E, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996; 275:1093-1096
258. Sheffield J, Butler-Koster E, Casey B, McIntire D, Leveno K. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100:925-930
259. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med Genet* 1994; 96:451-456

260. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:364-369
261. Siegel E. Strukturen der flächendeckenden Diabetikerversorgung. Deutsche Diabetes-Union. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2007. Kirchheim Verlag, Mainz 2007:29-40
262. Sipetic S, Vlajinac H, Kocev N, Radmanovic S. The belgrade childhood diabetes study: association of infections and vaccinations on diabetes in childhood. *Ann Epidemiol* 2003; 13:645-651
263. Soler N, Walsh C, Malins J. Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Q J Med* 1976; 45:303-313
264. Soubrane G, Canivet J, Coscas G. Influence of pregnancy on the evolution of background retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1985; 8:249-55
265. Star J, Carpenter MV. The effect of pregnancy on the natural history of diabetic retinopathy and nephropathy. *Clin Perinatol* 1998; 25:887-916
266. Steel J. Autonomic Neuropathy in pregnancy. *Diabetes Care* 1998; 12:170
267. Steel J, Johnstone F, Hepburn D, Smith A. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301:1070-1074
268. Steel J, West C. Intrauterine death during continuous subcutaneous infusion of insulin. *BMJ* 1985; 290:1787
269. Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft f Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die ärztliche Betreuung der Schwangeren Diabetikerin. *Frauenarzt* 1999; 40 Nr 12:1475-1477
270. Stettler N, Stallings V, Troxel A, Zhao J, Schinnar R, Nelson S, Ziegler E, Strom B. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005; 111:1897-1903
271. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43:79-8
272. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32:219-238
273. Sutherland H, Pritchard C. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 1:135-138
274. Tabacova S, Little R, Tsong Y, Vega A, Kimmel CA. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:633-646
275. Tagatz G, Arnold N, Goetz F, Najarian J, Simmons R. Pregnancy in a juvenile diabetic after transplantation (class T diabetes mellitus). *Diabetes* 1975; 24:497-501
276. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. Effect of Pregnancy on Macrovascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23:1084-1091
277. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based stud. *BMJ* 2002; 325:1275-1276
278. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18:573-577
279. Towner D, Kjos S, Leung B, Montoro M, Xiang A, Mestman J, Buchanan T. Congenital Malformations in Pregnancies Complicated by NIDDM. Increased risk from poor maternal metabolic control but not from exposure to sulfonylurea drugs. *Diabetes Care* 1995; 18:1446-1451
280. Tschritter O, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H. Langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Eine Zusammenfassung der klinischen Studien und Metaanalysen. *Diabetes Stoffwechsel* 2005; 14:375-382
281. Tuffnell DJ, West J, Farrar D. The Cochrane library. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes (protocol)2005

282. UAW-Datenbank" Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft "Aus der. Glaskörper- und Retinablutungen unter Insulin glargin. Dtsch Arztebl 2002; 99:A875
283. Väärasmäki M, Gissler M, Ritvanen A, Hartikainen A. Congenital anomalies and first life year surveillance in Type 1 diabetic births. Diabet Med 2002; 19:589-93.
284. Väärasmäki M, Hartikainen, A, Anttila M, Pirttiäho H. Out-patient management does not impair outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes. Diab Res Clin Pract 2000; 47:111-117
285. Verheijen EC, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. BJOG 2005; 112:1500-1503
286. Vérier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fullert J and The EURODIAB Prospective Complications Study Group. The EURODIAB Prospective Complications Study. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? Diabet Med 2005; 22:1503-1509
287. Vinocor F, Golichowski A, Filo R, Smith E, Maxwell D. Pregnancy following renal transplantation in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1984; 7:280-284
288. Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E, Conte A, De Cicco AL, D'Elia R, Manfrini S, Pozzilli P; IMDIAB Group. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. Arch Dis Child 2003; 88:695-8
289. von Dadelszen P, Ornstein M, Bull S, Logan A, Koren G, Magee L. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. The Lancet 2000; 355:87-92
290. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:318-325
291. Walkinshaw SA .Very tight versus tight control for diabetes in pregnancy. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software 2003
292. Warram J, Krolewski A, Gottlieb M, Kahn C. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. N Engl J Med 1984; 311:149-52
293. Watkins M, Rasmussen S, Honein M, Botto L, Moore C. Maternal obesity and risk for birth defects. Pediatrics 2003; 111:1152-1158
294. Watson D, Rowan J, Neale L, Battin MR. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43:429-432
295. Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, Pietryga M, Szczapa J, Biczysko R. Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy -prediction of fetal malformations. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:17-25
296. Wilcox A, Tewrje R, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey R, Åbyholm D, Vindenes H, Vollset S, Drevon C. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ 2007
297. Willhoite MB, Bennert HW, Jr., Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR, Spear NH. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. The experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. Diabetes Care 1993; 16:450-455
298. Wing D Millar L, Koonings P, Montoro M, Mestman J. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:90-95
299. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart 2003; 89:1217-1220
300. Wu Wen S, Huang L, Liston R, Heaman M et al., for the Maternal Health Study Group, Canadian Perinatal Surveillance System. Severe Maternal morbidity in Canada, 1991-2001. CMAJ 2005, 173 (7). DOI: 101503/cmaj.04515
301. Wyatt J, Frias L, Hoyme H, Jovanovic L, Kaaja R, Brwon F, Garg S, Lee-Paritz, A, Seely E, Kerr L, Mattoo V, Tan M and the IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. Diabet Med 2005; 22:803-807
302. Wylie B, Kong J, Kozak S, Marshall C, Tong S, Thompson D. Normal perinatal mortality in type 1 diabetes mellitus in a series of 300 consecutive pregnancy outcomes. Am J Perinatol 2002; 19:169-176

14 Angaben über mögliche Interessenskonflikte

Der Sprecher der Expertengruppe hat dem Ausschuss „conflict of interest“ der DDG seine Angaben über mögliche Interessenskonflikte mitgeteilt. Für die Erstellung dieser Leitlinie liegen keine Interessenskonflikte vor. Die Arbeit der Expertengruppe erfolgt ehrenamtlich.

15 Suchstrategie und Danksagung

Wir danken Herrn Priv.-Doz.Dr.B.Richter und Frau Dr.K.Bergerhoff vom Cochrane-Zentrum Düsseldorf für die konstruktive Hilfe bei der Festlegung der Suchstrategie und bei der Zusammenstellung der abstracts. Die Literatursuche wurde von Frau Dr.K.Bergerhoff, Düsseldorf, wie unten stehend durchgeführt und durch eigene Recherchen der Experten über Literaturdatenbanken, Analyse von Literaturverzeichnissen in Originalarbeiten, Kontakt mit Erstautoren, öffentlichen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie ergänzt.

Search Strategy:

Database: EMBASE <1988 to 2004 Week 36>

Leitlinie: Diabetes und Schwangerschaft

Typ 1 diabetes mellitus und Schwangerschaft

- 1 "Review"/
- 2 *Practice Guideline/
- 3 Randomized Controlled Trial/
- 4 Meta Analysis/
- 5 *diabetes mellitus, insulin depend/
- 6 *diabetic ketoacidosis/
- 7 IDDM.tw.
- 8 (insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$).tw.
- 9 ((typ\$ 1 or typ\$ I) adj diabet\$).tw.
- 10 (earl\$ adj diabet\$).tw.
- 11 ((juvenil\$ or child\$ or keto\$ or Labil\$ or brittl\$) adj diabet\$).tw.
- 12 ((auto?immun\$ or sudden onset) adj diabet\$).tw.
- 13 (insulin\$ defic\$ adj absolut\$).tw.
- 14 or/5-13
- 15 exp diabetes insipidus/
- 16 diabet\$ insipidus.tw.
- 17 15 or 16
- 18 exp Diabetes, Gestational/
- 19 diabet\$ gestational.tw.
- 20 gestational diabet\$.tw.
- 21 GDM.tw.
- 22 or/18-21
- 23 *PREGNANCY/
- 24 *Pregnancy, High-Risk/
- 25 *Pregnancy Complications/
- 26 *Delivery, Obstetric/
- 27 *Metabolism, Inborn Errors/
- 28 *Fetal Macrosomia/
- 29 *Pregnancy Outcome/
- 30 *Obstetrical Nursing/
- 31 *Prenatal Exposure Delayed Effects/
- 32 *Preconception Care/
- 33 *Pregnancy in Diabetics/
- 34 *OBSTETRICS/
- 35 fetal outcome\$.tw.
- 36 maternal outcome\$.tw.
- 37 *Pregnancy Maintenance/
- 38 *Fetal Monitoring/
- 39 *Preconception Care/
- 40 *Breast Feeding/
- 41 *PUERPERIUM/
- 42 *REPRODUCTION/
- 43 *Genetic Counseling/
- 44 *"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital"/
- 45 or/23-44

- 46 14 not 17
- 47 45 and 46
- 48 47 not 22
- 49 *Diabetic Nephropathies/
- 50 *Diabetic Neuropathies/
- 51 *Diabetic Retinopathy/
- 52 *Diabetic Angiopathies/
- 53 CSII.tw.
- 54 *INSULIN/dt [Drug Therapy]
- 55 or/49-54
- 56 45 and 55
- 57 56 not 22
- 58 48 or 57
- 59 limit 58 to human Gesamtzahl Embase
- 60 1 and 59
- 61 2 and 59
- 62 3 and 59 RCT's / CCT's
- 63 4 and 59
- 64 60 or 61 or 63 Meta-analysis/ reviews/ guidelines
- 62 or 64
- 59 not 65 nicht einzuordnen

Search Strategy:

Database: EMBASE <1988 to 2004 Week 36>

Leitlinie: Diabetes und Schwangerschaft

Typ 2 diabetes mellitus und Schwangerschaft

- 1 *PREGNANCY/
- 2 *Pregnancy, High-Risk/
- 3 *Pregnancy Complications/
- 4 *Delivery, Obstetric/
- 5 *Metabolism, Inborn Errors/
- 6 *Fetal Macrosomia/
- 7 *Pregnancy Outcome/
- 8 *Obstetrical Nursing/
- 9 *Prenatal Exposure Delayed Effects/
- 10 *Preconception Care/
- 11 *Pregnancy in Diabetics/
- 12 *OBSTETRICS/
- 13 fetal outcome\$.tw.
- 14 maternal outcome\$.tw.
- 15 *Pregnancy Maintenance/
- 16 *Fetal Monitoring/
- 17 *Breast Feeding/
- 18 *PUERPERIUM/
- 19 *REPRODUCTION/
- 20 *Genetic Counseling/
- 21 *"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital"/
- 22 or/1-21
- 23 impaired glucose toleranc\$.tw.
- 24 glucose intoleranc\$.tw.
- 25 insulin\$ resistanc\$.tw.
- 26 (obes\$ adj diabet\$.tw.
- 27 (MODY or NIDDM).tw.
- 28 (non insulin\$ depend\$ or noninsulin\$ depend\$ or noninsulin?depend\$ or non
insulin?depend\$.tw.
- 29 ((typ\$ 2 or typ\$ II) adj diabet\$.tw.
- 30 ((keto?resist\$ or non?keto\$) adj diabet\$.tw.
- 31 ((adult\$ or matur\$ or late or slow or stabl\$) adj diabet\$.tw.
- 32 (insulin\$ defic\$ adj relativ\$.tw.
- 33 pluri?metabolic\$ syndrom\$.tw.
- 34 *diabetes mellitus, non-insulin-dependent/
- 35 *insulin resistance/
- 36 *obesity in diabetes/
- 37 or/23-36
- 38 exp Diabetes Insipidus/
- 39 diabet\$ insipidus.tw.
- 40 38 or 39
- 41 37 not 40
- 42 22 and 37
- 43 exp Diabetes, Gestational/
- 44 gestational diabet\$.tw.
- 45 diabet\$ gestational.tw.
- 46 GDM.tw.

- 47 or/ 43-46
- 48 42 not 47
- 49 limit 48 to human
- 50 *METFORMIN/
- 51 *Sulfonylurea Compounds/
- 52 glibenclamid\$.tw.
- 53 glinid\$.tw.
- 54 glitazon\$.tw.
- 55 CSII.tw.
- 56 impaired fasting glucos\$.tw.
- 57 *GLYBURIDE/
- 58 *INSULIN/dt [Drug Therapy]
- 59 *Alpha Glucosidase Inhibitor/
- 60 or/50-59
- 61 22 and 60
- 62 61 not 47
- 63 limit 62 to human
- 64 49 or 63 Embase gesamt
- 65 review\$.pt.
- 66 review\$.sh.
- 67 meta-analy\$.sh.
- 68 guideline\$.sh.
- 69 exp Practice Guideline/
- 70 or/65-69
- 71 64 and 70 Meta-analysis/ reviews/ guidelines
- 72 Randomized Controlled Trial/
- 73 64 and 72 RCT's/ CCT's
- 78 71 or 73
- 79 64 not 78 nicht einzuordnen

Search Strategy:

Database: Ovid MEDLINE(R) <1966 to August Week 4 2004>

Typ 1 Diabetes mellitus und Schwangerschaft

*PREGNANCY/
*Pregnancy, High-Risk/
*Pregnancy Complications/
*Delivery, Obstetric/
*Metabolism, Inborn Errors/
*Fetal Macrosomia/
*Pregnancy Outcome/
*Obstetrical Nursing/
*Prenatal Exposure Delayed Effects/
*Preconception Care/
*Pregnancy in Diabetics/
*OBSTETRICS/
fetal outcome\$.tw.
maternal outcome\$.tw.
*Pregnancy Maintenance/
*Fetal Monitoring/
*Breast Feeding/
*PUERPERIUM/
*REPRODUCTION/
*Genetic Counseling/
*"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital"/
or/1-21
*diabetes mellitus, insulin depend/
*diabetic ketoacidosis/
IDDM.tw.
(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$).tw.
((typ\$ 1 or typ\$ I) adj diabet\$).tw.
(earl\$ adj diabet\$).tw.
((juvenil\$ or child\$ or keto\$ or Labil\$ or brittl\$) adj diabet\$).tw.
((auto?immun\$ or sudden onset) adj diabet\$).tw.
(insulin\$ defic\$ adj absolut\$).tw.
or/23-31
exp diabetes insipidus/
diabet\$ insipidus.tw.
33 or 34
32 not 35
exp Diabetes, Gestational/
diabet\$ gestational.tw.
gestational diabet\$.tw.
GDM.tw.

or/37-40
22 and 36
42 not 41
*Diabetic Nephropathies/
*Diabetic Neuropathies/
*Diabetic Retinopathy/
*Diabetic Angiopathies/
*INSULIN/tu [Therapeutic Use]
CSII.tw.
or/44-49
22 and 50
51 not 41
43 or 52
limit 53 to human
Aufteilung nach Studiendesign:
limit 54 to meta analysis
limit 54 to (guideline or overall or practice guideline or "review" or review, academic or "review literature" or review, multicase or "review of reported cases" or review, tutorial)
limit 54 to (controlled clinical trial or randomized controlled trial)
55 or 56 or 57
54 not 58

Search Strategy:

Database: Ovid MEDLINE(R) <1966 to August Week 4 2004>

Typ 2 Diabetes mellitus und Schwangerschaft

1 *PREGNANCY/
2 *Pregnancy, High-Risk/
3 *Pregnancy Complications/
4 *Delivery, Obstetric/
5 *Metabolism, Inborn Errors/
6 *Fetal Macrosomia/
7 *Pregnancy Outcome/
8 *Obstetrical Nursing/
9 *Prenatal Exposure Delayed Effects/
10 *Preconception Care/
11 *Pregnancy in Diabetics/
12 *OBSTETRICS/
13 fetal outcome\$.tw.
14 maternal outcome\$.tw.
15 *Pregnancy Maintenance/
16 *Fetal Monitoring/
17 *Breast Feeding/
18 *PUERPERIUM/
19 *REPRODUCTION/
20 *Genetic Counseling/
21 *"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital"/
22 or/1-21
23 impaired glucose toleranc\$.tw.
24 glucose intoleranc\$.tw.
25 insulin\$ resistanc\$.tw.
26 (obes\$ adj diabet\$).tw.
27 (MODY or NIDDM).tw.
28 (non insulin\$ depend\$ or noninsulin\$ depend\$ or noninsulin?depend\$ or non
insulin?depend\$).tw.
29 ((typ\$ 2 or typ\$ II) adj diabet\$).tw.
30 ((keto?resist\$ or non?keto\$) adj diabet\$).tw.
31 ((adult\$ or matur\$ or late or slow or stabl\$) adj diabet\$).tw.
32 (insulin\$ defic\$ adj relativ\$).tw.
33 pluri?metabolic\$ syndrom\$.tw.
34 *diabetes mellitus, non-insulin-dependent/
35 *insulin resistance/
36 *obesity in diabetes/
37 or/23-36
38 exp Diabetes Insipidus/
39 diabet\$ insipidus.tw.
40 38 or 39
41 37 not 40
42 22 and 41
43 exp Diabetes, Gestational/
44 gestational diabet\$.tw.
45 diabet\$ gestational.tw.
46 GDM.tw.
47 or/43-46

48 42 not 47
49 limit 48 to human
50 *METFORMIN/
51 *Sulfonylurea Compounds/
52 *alpha-Glucosidases/ai [Antagonists & Inhibitors]
53 glibenclamid\$.tw.
54 glinid\$.tw.
55 glitazon\$.tw.
56 *INSULIN/tu [Therapeutic Use]
57 CSII.tw.
58 impaired fasting glucos\$.tw.
59 *GLYBURIDE/
60 or/50-59
61 22 and 60
62 61 not 47
63 limit 62 to human
64 49 or 63
Aufteilung nach Studiendesign
65 review\$.pt.
66 review\$.sh.
67 meta-analy\$.pt.
68 meta-analy\$.sh.
69 guideline\$.pt.
70 guideline\$.sh.
71 or/65-70
72 64 and 71
73 randomized-controlled trial\$.pt.
74 randomized-controlled trial\$.sh.
75 controlled clinical trial\$.pt.
76 controlled clinical trial\$.sh.
77 or/73-76
78 64 and 77
79 72 or 78
80 64 not 79