

I. Einleitung

I.1. Diabetes Mellitus

I.1.1. Allgemeines

Der Diabetes mellitus umfasst eine heterogene Gruppe von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die im Nüchternzustand und postprandial zu einer Hyperglykämie führen. Unter den endokrinen Störungen steht er an erster Stelle, mit unterschiedlicher Prävalenz der einzelnen Diabetesformen in Abhängigkeit vom Lebensstil, den Ernährungsgewohnheiten oder der ethnischen Zugehörigkeit. Insgesamt zählt der Diabetes mellitus zu den am häufigsten vorkommenden Krankheiten. 1995 wurde die Zahl der Diabetiker weltweit mit 135 Millionen angegeben, bis zum Jahr 2025 rechnet man mit 300 Millionen erkrankten Menschen.¹⁰⁹

Entsprechend der Ätiologie und Pathogenese unterscheidet man verschiedene Formen, denen eine Hyperglykämie und ein absoluter oder relativer Insulinmangel gemein sind. Folgende Klassifikation hat sich durchgesetzt⁵¹:

- Primärer Diabetes mellitus
 - Typ I: Insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)
 - Typ II: Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM)
 - a) Normalgewichtige
 - b) Übergewichtige
 - c) MODY = maturity-onset-diabetes of the young
 - Gestations-Diabetes mellitus (GDM): Schwangerschaftsdiabetes
- Sekundärer Diabetes mellitus
 - Pankreaserkrankungen, endokrine Erkrankungen, medikamentös induzierte Hyperglykämien, malnutritionsbedingter Diabetes mellitus etc.
- Eingeschränkte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance = IGT)

Der Diabetes mellitus wird polygen-multifaktoriell vererbt, mit unterschiedlicher Penetranz der diabetogenen Gene.⁵¹

Ein nicht oder nur unzureichend behandelter Diabetes kann eine Vielzahl von Folgeerkrankungen nach sich ziehen, wobei es sich hauptsächlich um eine Makro- und Mikroangiopathie mit den typischen Komplikationen einer Glomerulosklerose, Retinopathie, Neuropathie, Gangrän oder small vessel disease handelt. Außerdem kann der Diabetes zu einer Resistenzminderung, einer Hypertriglyzeridämie und Fettleber sowie im Extremfall auch zu einem Coma diabeticum führen.⁵¹

Die Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Ziel der Blutzuckernormalisierung (Euglykämie) basiert, in Abhängigkeit vom vorliegenden Typ, auf zwei Grundprinzipien: Der nicht-medikamentösen Therapie, die eine Diät, vermehrte körperliche Aktivität beziehungsweise eine Gewichtsreduktion einschließt und der medikamentösen Therapie, mit der Gabe von Insulin oder oralen Antidiabetika.

I.1.2. Schwangerschaftsdiabetes

I.1.2.1. Definition und Epidemiologie

Ein besonderes Problem stellt der Diabetes in der Schwangerschaft dar. Dabei kann es sich sowohl um einen bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus Typ I oder II, als auch um einen Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) handeln.

Zirka 90% der Frauen mit einem Diabetes in der Schwangerschaft haben einen Schwangerschafts- oder Gestationsdiabetes³¹, der bei insgesamt 3-5% aller Schwangeren auftritt.⁵⁵ In Abhängigkeit von der Häufigkeit des Typ-II-Diabetes in der Bevölkerung, dem methodischen Vorgehen oder den unterschiedlichen Bewertungskriterien, variieren die Häufigkeitsangaben international sogar zwischen <1 und 20%.³

Laut Definition der „American Diabetes Association“² stellt der Schwangerschaftsdiabetes eine Glukoseintoleranz jedweden Schweregrades mit Beginn oder Erstdiagnose während der Schwangerschaft dar und zwar unabhängig

davon, ob mit Insulin behandelt wird oder ob der Zustand nach der Schwangerschaft weiter besteht. Diese Definition schließt die Möglichkeit nicht aus, dass die Glukoseintoleranz unentdeckt möglicherweise schon vor der Schwangerschaft bestanden haben könnte.

Die verminderte Toleranz für Kohlenhydrate, speziell Glukose, tritt unter Belastung auf und führt zu einer konsekutiven Hyperglykämie, die meist erst nach der 20. Schwangerschaftswoche diagnostiziert wird.

I.1.2.2. Pathogenese

In der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Veränderungen im Glukosestoffwechsel des mütterlichen Organismus. Die insulinsensiblen Gewebe, speziell Leber und Muskulatur, entwickeln in der 2. Schwangerschaftshälfte eine zunehmende Resistenz gegenüber der Wirkung des Insulins. So sind gesunde Schwangere nur ein Fünftel so sensibel auf Insulin wie nichtschwangere Frauen.⁷⁷ Diese „normale Insulinresistenz“ führt zu einer verminderten Toleranz des Körpers gegenüber Glukose und ermöglicht, durch die daraus resultierende verzögerte Glukoseclearance aus dem Blut, einen konstanten Nährstofftransport zum Fetus. Die gesunde pankreatische β -Zelle ist in der Lage, genügend Insulin zu sezernieren, um diese periphere Insulinresistenz zu kompensieren, so dass es nicht zur Entstehung eines hyperglykämischen Milieus für Mutter und Fetus kommt. Die Folge ist ein physiologischer Hyperinsulinismus während der Schwangerschaft.

Beim Schwangerschaftsdiabetes ist die physiologische periphere Insulinresistenz derart gesteigert, dass die β -Zellen, trotz einer normalen oder verstärkten Insulinproduktion, nicht in der Lage sind, den erhöhten Insulinbedarf zu decken. Das Resultat ist ein relativer Insulinmangel mit einer konsekutiven Hyperglykämie, wie er auch beim Diabetes Typ II auftritt. Die Insulinresistenz der Leber mit der daraus resultierenden hepatischen Überproduktion von Glukose ist verantwortlich für die Hyperglykämie im nüchternen Zustand, wohingegen die postprandiale Hyperglykämie auf einer ungenügenden insulinvermittelten Glukoseaufnahme nach den Mahlzeiten beruht.⁶⁸

Die Pathogenese der Insulinresistenz ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, jedoch scheint gesichert, dass eine verminderte Bindungsaffinität des Insulinrezeptors sowie ein Postrezeptordefekt mit einer gestörten Glukoseverwertung in der Zelle zu ihrer Entstehung beitragen.⁶⁶ Als weiterer Faktor spielt das diabetogene Potenzial der in der Schwangerschaft erhöhten Hormone (Kortisol, Progesteron, HPG, Prolaktin, Estradiol) eine Rolle.⁷⁷ Wenn diese Hormone im 3. Schwangerschaftsdrittel ihren höchsten Blutspiegel erreichen, besteht das größte Risiko für die Entstehung eines Schwangerschaftsdiabetes. Die kontrainsulinären Hormone (STH, ACTH, Glukagon, Adrenalin, Thyroxin) tragen ebenfalls zur Dekompensation des Stoffwechsels bei, indem sie auf der mütterlichen Seite zu einer exzessiven Versorgung mit Nährstoffen führen, die nicht metabolisiert werden können.⁷⁷ Dadurch kommt es vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte, neben einer Hyperlipidämie, einer verstärkten Ketonkörperbildung und Laktatanhäufung, auch zu einer Hyperglykämie mit Entstehung einer sekundären diabetischen Stoffwechsellage. Als weiterer Faktor, der eine Rolle bei der Pathogenese der Insulinresistenz spielt, wird unter anderem eine verstärkte Elimination von Insulin aus der Zirkulation genannt.⁶⁶

I.1.2.3. Risiken und Diagnose

Ein nicht erkannter oder unbehandelter Diabetes in der Schwangerschaft kann schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind nach sich ziehen. Bei einem vor der Schwangerschaft vorliegenden Diabetes sollten bereits zum Zeitpunkt der Konzeption normoglykämische Verhältnisse angestrebt werden, da eine mangelhafte Einstellung des Diabetes, speziell zu Beginn der Schwangerschaft, mit einer bis zu vierfach höheren Inzidenz an kongenitalen Fehlbildungen verbunden ist.³¹ Zu den typischen Krankheitsbildern zählen das kaudale Regressionssyndrom, das Mikrokolon oder ein Vitium cordis. Durch eine Überwachung des Diabetes vor der Schwangerschaft (zum Beispiel mittels Messung des glykolysierten Hämoglobins HbA_{1c}) und durch eine lückenlose Kontrolle während der Schwangerschaft, speziell während der Embryogenese, wird eine signifikante Reduktion der kongenitalen

Fehlbildungsrate erreicht.⁶⁴ Weitere Risiken bestehen für Nachkommen von Schwangeren mit dauerhaft erhöhten Blutglukosespiegeln in einer deutlich gesteigerten perinatalen Morbiditäts- und Mortalitätsrate.⁷⁴ Bei nicht erkannter Glukoseintoleranz kann die perinatale Mortalität mit einer Inzidenz von bis zu 25% auftreten.¹⁰⁸ Sie kann aber durch sorgfältige Einstellung des Diabetes auf normale Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerspiegel und bei optimaler geburtshilflicher Betreuung auf das Niveau stoffwechselgesunder Schwangerer gesenkt werden.² Als Grenzwerte für ein höheres Mortalitätsrisiko werden Blutzuckerkonzentrationen ≥ 105 mg/dl im Nüchternzustand und ≥ 120 mg/dl postprandial angegeben.²

Der pathogenetische Mechanismus der fetalen Schädigung besteht in einer durch die mütterliche Hyperglykämie verursachten kindlichen Hyperglykämie, die ursächlich für die erhöhte Fehlbildungsinzidenz ist und zu einem fetalen Hyperinsulinismus führt. Dieser stellt seinerseits die Ursache für einen intrauterinen Fruchttod, Frühgeburten und eine diabetische Fetopathie mit schwerwiegenden postpartalen Adaptationsstörungen dar. Durch den erhöhten fetalen Insulinspiegel kommt es vermehrt zu pränatalen Hypoxien, neonatalen Hypoglykämien sowie, aufgrund des „Masteffektes“ des Insulins, zu einer fetalen Makrosomie (Geburtsgewicht > 90. Perzentile) mit einer erhöhten Inzidenz geburtstraumatischer Komplikationen. Diese Faktoren können zu einem Minimal brain damage mit dem Risiko späterer psychomotorischer Störungen und Verhaltensauffälligkeiten führen.¹⁴ Hat ein schwerer mütterlicher Diabetes bereits eine Vasopathie verursacht, können die Neugeborenen aber auch hypotroph sein. Weiterhin ist für die diabetische Fetopathie folgende klinische Symptomatik typisch¹⁴:

- Störungen in der Entwicklung der Lungenreife mit möglichem Respiratory Distress Syndrome
- hypertrophe Kardiomyopathie (Glykogeneinlagerung)
- Polyzythämie mit möglichem Hyperviskositätssyndrom, Plethora
- Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie mit möglichem Ikterus
- Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesämie

Der reaktive fetale Hyperinsulinismus schädigt intrauterin das fetale Inselzellorgan und führt zu einer Fehladaptation, die auch nach der Geburt bestehen bleibt. Folge

ist die Gefahr der zukünftigen Entwicklung eines Übergewichts sowie ein erhöhtes prospektives Diabetesrisiko beim Kind.^{84,109} Diese nicht genetisch bedingte Vererbung der Diabetesdisposition wird von *Freinkel*⁴¹ als „fuel-mediated-teratogenesis“ bezeichnet.

Aber auch für die diabetische Schwangere besteht, neben den oben erwähnten allgemeinen Diabetesfolgen, ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, wie Hypertension, Präeklampsie, Eklampsie, Harnwegsinfekte, operative Entbindungen, vor allem Kaiserschnitt, oder ein Polyhydramnion.¹⁰⁹ Ebenso besteht ein erhöhtes prospektives Diabetesrisiko für die Mutter, da 40-50% der Frauen mit diagnostiziertem Schwangerschaftsdiabetes nach 10 Jahren einen manifesten Diabetes, meist vom Typ II, entwickeln.⁸⁰

Um die Gefahren, die von einem nicht oder nur unzureichend behandelten Diabetes für Mutter und Kind ausgehen, zu reduzieren, muss jeder Diabetes in der Schwangerschaft rechtzeitig diagnostiziert und optimal behandelt werden. Eine exakte Einstellung und engmaschige Kontrolle des Glukosestoffwechsels, verbunden mit einer sorgfältigen präpartalen kindlichen Überwachung, sind unabdingbare Voraussetzungen für eine Verminderung der mütterlichen Komplikationsrate und ein verbessertes fetales outcome.

Für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes existieren eine Anzahl von Risikofaktoren, wie Gestationsdiabetes in der Anamnese, Geburtsgewicht eines Kindes >4500g, Übergewicht, Diabetes bei Eltern oder Geschwistern, frühere Totgeburten, schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft oder eine habituelle Abortneigung.³ Jedoch werden mittels eines Risikoscreenings anhand dieser Faktoren nur zirka 10% aller Schwangerschaftsdiabetikerinnen diagnostiziert.⁵³ Daher fordert die „Deutsche Diabetesgesellschaft“ seit Jahren einen Suchtest bei jeder Schwangeren.³

Zur Erkennung des Schwangerschaftsdiabetes wird zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein Screeningtest in Form eines 50-g oralen Glukosetoleranztests (oGTT) durchgeführt. Bei einer Blutglukosekonzentration im kapillären Vollblut ≥ 140 mg/dl schließt sich ein diagnostischer 75-g oGTT an, der

jedoch auch als alleiniger Test durchgeführt werden kann. Für die sichere Diagnose eines Gestationsdiabetes ist das Erreichen oder Überschreiten von zwei oder mehr der folgenden kapillären Blutglukosegrenzwerte notwendig³:

- Nüchtern: 90 mg/dl
- 1 Stunde: 180 mg/dl
- 2 Stunden: 155 mg/dl

Es gibt jedoch auch Studien, die belegen, dass Schwangere mit nur einem pathologischen Wert bereits ein höheres Risiko für eine neonatale Hypoglykämie, fetale Makrosomie, Hyperinsulinämie und Plazentaunreife besitzen.^{69,88} Dieser Zustand wird als „eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT)“ definiert, und es wird empfohlen, therapeutisch wie bei einem diagnostizierten Gestationsdiabetes vorzugehen.³

I.1.2.4 Management

Zur optimalen Betreuung einer Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes zählt eine enge Überwachung von Mutter und Fetus vom Zeitpunkt der Diagnose an. Dabei sollte die mütterliche Überwachung das kontinuierliche Monitoring der Nüchtern- und postprandialen Blutglukosewerte im venösen oder im Kapillarblut beinhalten, was in wöchentlicher ambulanter oder, noch besser, in täglicher Selbstkontrolle erfolgen kann. Ziel der regelmäßigen Messungen ist die exakte Einstellung des Diabetes beziehungsweise eine Neubewertung der Therapie bei möglichem Nachlassen der Glukosehomöostase.

Jedoch mehren sich die Stimmen, die für eine optimale Diabetesüberwachung und -therapie der Bestimmung des Fruchtwasserinsulins eine entscheidende Bedeutung beimessen.⁵² Nach *Weiss*¹⁰⁷ und *Kainer*⁶² erlaubt, aufgrund des unterschiedlichen Glukosetransportes in den Plazenten und der unterschiedlichen Glukoseempfindlichkeit der Feten, die Einstellung und Kontrolle des mütterlichen Stoffwechsels keine exakte Einschätzung der fetalen Insulinsekretion. Studien haben ergeben, dass eine ausschließliche Bewertung des mütterlichen Stoffwechsels mit

nur sporadischen Blutzuckerkontrollen, diätetischer Einstellung oder niedrig dosierter Insulinbehandlung zu einer fetalen Makrosomierate von 30% führt.¹⁰⁷ Daher wurde vorgeschlagen, den Fruchtwasserinsulingehalt mittels einer Amniozentese zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche zu bestimmen und bei Überschreiten des Grenzwertes von 10 $\mu\text{U/ml}$ eine Insulintherapie aus fetaler Indikation zu beginnen, auch wenn bei der Mutter normoglykämische Blutglukosewerte vorliegen.⁵³ Nach 2 bis 4 Wochen wird der Fruchtwasserinsulinspiegel nachkontrolliert und die fetale Reaktion auf die mütterliche Insulintherapie beurteilt. Mit diesem therapeutischen Regime wurde ein signifikant besseres fetales outcome erreicht, als mit einer Behandlung aus rein mütterlicher Indikation.^{53,54} Das hyperinsulinämisch bedingte Risiko fetaler und neonataler Komplikationen sowie das prospektive Risiko einer späteren Diabetesmanifestation beim Kind konnten so auf das Niveau stoffwechselgesunder Schwangerer gesenkt werden.

Um die invasive Diagnostik der Fruchtwasserinsulinbestimmung mittels Amniozentese zu vermeiden, wurden verschiedene sonographische Messparameter auf ihre Korrelation zum Fruchtwasserinsulin überprüft. So berichtete *Kainer* in einem Referat auf dem Deutschen Perinataalkongress 2001 von einer engen Korrelation zwischen der Wangendicke des Kindes und dem Fruchtwasserinsulingehalt.

Gestationsdiabetikerinnen mit schlechter Einstellung des Blutzuckers oder mit Komplikationen, wie Gefäßveränderungen, Hypertonus oder Präeklampsie, müssen zur stationären Überwachung präpartal aufgenommen werden. Die Kontrolle der mütterlichen Harnglukosewerte wird nicht länger als notwendig erachtet.²

Zur Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes wird in den USA und Europa zunächst eine Kalorienreduktion und eine Ernährungsumstellung (kohlenhydratärmere Kost) angestrebt.⁷⁴ Die tägliche Kalorienaufnahme sollte 2200-2400 kcal nicht überschreiten. Zusätzlich sollte jede diabetische Schwangere eine Ernährungsberatung erhalten. Außerdem wird moderate körperliche Aktivität empfohlen.² Sollten diese Maßnahmen nicht dauerhaft zu Nüchternblutglukosewerten von 60-90 mg/dl und postprandialen 1-Stunden-Werten \leq 140 mg/dl bzw. 2-Stunden-Werten \leq 120 mg/dl führen, wird eine Insulintherapie

empfohlen.³ Für eine effektive Insulintherapie muss der Glukosespiegel täglich kontrolliert werden, wobei die Selbstkontrolle die vorteilhafteste Methode darstellt.

Unter der Geburt sind normoglykämische Blutzuckerwerte besonders wichtig, da eine mütterliche Hyperglykämie zu einer neonatalen Hypoglykämie führen kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch rechtzeitige Diagnose sowie durch adäquate und konsequente Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes eine deutliche Verringerung des mütterlichen Morbiditäts- sowie des fetalen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos erreicht werden kann.

I.2. Der diaplazentare Transport

Die Plazenta besteht aus 15 bis 40 Kotyledonen (Lobus), die teilweise durch Septen und Spalten voneinander getrennt sind und jeweils mehrere Läppchen (Lobuli) als funktionelle Untereinheiten enthalten. Über die Plazenta wird der Fetus mit Sauerstoff, Nährstoffen und Hormonen versorgt (Flussrichtung Mutter zu Fetus), gleichzeitig werden über sie Stoffwechselendprodukte aus dem fetalen Kreislauf abtransportiert (Flussrichtung Fetus zu Mutter). Faktoren, die die plazentare Transportfunktion beeinflussen, sind der uteroplazentare und der fetale Flow, die Permeabilität der Plazentaschranke, der Konzentrationsgradient, diverse Carriersysteme und der Plazentastoffwechsel.⁹¹

Die Versorgung des Feten mit Nährstoffen erfolgt durch die Plazentazotten, die außen durch den Synzytiotrophoblasten und innen durch das Endothel der fetalen Kapillaren begrenzt werden und damit einen Gewebswiderstand mit einer definierten Permeabilität darstellen. Diese Permeabilität bestimmt zusammen mit dem Konzentrationsunterschied einer Substanz zwischen mütterlicher und fetaler Seite, dem transplazentaren Gradienten, die Transport- oder Flussrate für diese Substanz.⁹¹

Glukose wird mittels erleichterter Diffusion in die Zelle transportiert, das heißt, ein in der Membran vorhandenes Protein (Glukosetransporter) bindet das Glukosemolekül auf der Membranaußenseite und transportiert es entlang eines

Konzentrationsgefälles („downhill“) auf die Membraninnenseite. Dieser Transport ist passiv und spezifisch für strukturell ähnliche Stoffe, die sich auch gegenseitig kompetitiv hemmen können. Die Plazenta besitzt eine hohe Dichte des Glukosetransporters GLUT-1, der für die basale Glukoseaufnahme verantwortlich ist.

Antipyridin wird mittels einfacher Diffusion durch die Plazenta transportiert und besitzt eine größere Fettlöslichkeit als Glukose. Daher ist die pro Zeiteinheit transportierte prozentuale Menge an Antipyridin größer als die für Glukose. Setzt man die prozentualen kumulativen Transportraten für Glukose und Antipyridin ins Verhältnis, ergibt sich somit ein Quotient von < 1 .

Es gibt zunehmende Hinweise dafür, dass die Plazenta nicht einfach die aus dem mütterlichen Blut anflutenden Nährstoffe überträgt, sondern dass durch die Stoffwechselaktivitäten innerhalb der Plazenta eine kontinuierliche Modifikation der Nährstoffe erfolgt.⁴⁶

I.3. Orale Antidiabetika

I.3.1. Übersicht

Zur Gruppe der oralen Antidiabetika zählen Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glitazone und Medikamente, die die Kohlenhydratresorption aus dem Darm verzögern, wie Füll- und Quellstoffe (zum Beispiel Guar) oder α -Glukosidasehemmer. Neuerdings verwendet man auch die Gruppe der Glinidine, die über eine spezifische Wirkung auf die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der pankreatischen β -Zellen eine rasche, hauptsächlich mahlzeitenbezogene Insulinsekretion des Pankreas auslösen.^{105, 106}

Die Sulfonylharnstoffe entfalten ihre Hauptwirkung über eine Stimulation der Insulinsekretion des Pankreas durch erhöhte Ansprechbarkeit der pankreatischen β -Zellen auf Glukose. Ihre hypoglykämische Wirkung wurde Anfang der vierziger Jahre entdeckt, jedoch blieb der genaue Wirkungsmechanismus bis heute ungeklärt. Zu den älteren Präparaten der 1.Generation zählen Tolbutamid und Chlorpropamid, zu

den neueren der 2. Generation Glibenclamid, Glibornurid, Glipizid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon und Glisoxepid.

Die Glitazone, die auch als „Insulinsensitizer“ bezeichnet werden, senken die Insulinresistenz und werden zur Behandlung des nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM), auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin (bei übergewichtigen Patienten) verwendet. Die blutzuckersenkende Wirkung erfolgt über einen Anstieg der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe, ohne dass es zu einer verstärkten Insulinausschüttung aus dem Pankreas kommt.⁸⁷ Typische Vertreter sind Pioglitazon, Rosiglitazon oder Triglitazon.

Biguanide wirken ebenfalls ausschließlich extrapankreatisch durch eine verminderte Kohlenhydratresorption aus dem Gastrointestinaltrakt, eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese sowie über eine verstärkte periphere Insulinwirkung. Zunächst waren noch die Wirkstoffe Phenformin, Buformin und das 1957 eingeführte Metformin in Gebrauch, bald darauf wurde jedoch nur noch Metformin verwendet, da die beiden anderen Präparate mit einem zu hohen Risiko einer Laktatazidose belastet waren.²⁴

I.3.2. Metformin

Metformin mit der chemischen Deklaration 1,1-dimethylbiguanid(hydrochlorid) hat die Strukturformel $[(\text{CH}_3)_2\text{NC}(=\text{NH}_2^+)\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$. Es wird hauptsächlich vom Dünndarm resorbiert, besitzt eine Absorptionshalbwertzeit von 0,9-2,6 h und eine Bioverfügbarkeit von 50-60%. 1-2 Stunden nach einer oralen Dosis von 500-1000 mg werden Plasmakonzentrationen von maximal 1-2 $\mu\text{g/ml}$ erreicht. Die Bindung an Plasmaproteine ist vernachlässigbar gering, die meisten Gewebe haben eine dem Plasma entsprechende Metforminkonzentration. Nennenswert ist lediglich eine Akkumulation in den Speicheldrüsen und in der Dünndarmwand, die auch bei parenteraler Einnahme zu verzeichnen ist. Die Plasmahalbwertzeit beträgt 1,5-4,9 h, eine messbare Verstoffwechslung findet nicht statt. Eliminiert wird Metformin renal (90% in 12 h), durch tubuläre Sekretion und glomeruläre Filtration.

Dank seines blutzuckersenkenden Effektes wird Metformin klinisch zur Behandlung des nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM) bei Versagen der Diät oder der Sulfonylharnstofftherapie eingesetzt. Es findet als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und neuerdings mit Glinidinen und Glitazonen Anwendung¹⁰⁶ und wird als 500 mg- oder 850 mg-Tablette einschleichend mit den Mahlzeiten verabreicht.

Unter Kontraindikationen werden Nieren- und Lebererkrankungen, kardiale und respiratorische Insuffizienz, hypoxische Zustände, schwere Infektionen, Alkoholabusus sowie Laktatazidose in der Anamnese und Schwangerschaft aufgeführt.¹⁰¹

Seine Hauptwirkung, den antihyperglykämischen Effekt, entfaltet Metformin in Form einer mehr als 20%igen Reduktion der basalen Blutglukosekonzentration sowie einer Abflachung des Blutzucker-Tagesprofils. Drei verschiedene Mechanismen werden dafür verantwortlich gemacht:

- eine Verminderung der Glukoseproduktion durch eine Abnahme der Glukoneogenese der Leber,
- eine Verminderung der intestinalen Glukoseaufnahme sowie
- eine Erhöhung der Glukoseaufnahme und -verwertung aus dem Blut in periphere Gewebe, wie Muskel, Fettgewebe, Darm und Leber.^{7, 65}

Dabei erzielt Metformin das gleiche Ausmaß antihyperglykämischer Wirkung (senkt den HbA_{1c}) wie andere Antidiabetika, jedoch ohne die Gefahr einer klinischen Hypoglykämie oder Gewichtszunahme, wodurch es sich besonders gut für den Einsatz bei übergewichtigen NIDDM-Patienten eignet.

Weiterhin sind unter Metformin eine verminderte Hypertriglyzeridämie, eine Senkung des Cholesterinspiegels, eine Abnahme der VLDL-Konzentration mit einem daraus resultierenden antiatherogenen Effekt sowie eine fibrinolytische und antiplättchenaggregierende Wirkung zu verzeichnen.^{6, 7}

Neuerdings wird Metformin auch zur Fertilitätsbehandlung bei Frauen mit polyzystischem Ovar verwendet, da unter Metformingabe eine erhöhte Ovulations- und Schwangerschaftsrate demonstriert werden konnte.⁸

Bemerkenswert ist, dass Metformin seine therapeutische Wirkung ohne eine Erhöhung der Insulinkonzentration ausübt. Es kommt zu keiner Stimulation der Insulinausschüttung aus dem Pankreas, der zirkulierende Insulinspiegel steigt nicht an. Die periphere Insulinkonzentration scheint sogar verringert zu werden, das heißt, für eine adäquate Blutzuckereinstellung wird unter Metformin weniger Insulin benötigt, was sogar bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes (IDDM) demonstriert werden konnte.⁷ Damit wurde gezeigt, dass Metformin die beim Diabetes Typ II und beim Schwangerschaftsdiabetes vorhandene Insulinresistenz verringert. Es scheint seinen Effekt in den Zellen zu entfalten, jedoch ist der genaue Wirkungsmechanismus auf Zellebene nach wie vor ungeklärt. Postuliert wurde ein Reaktionsort distal des Insulinrezeptors, was letztendlich zu einer verstärkten insulinstimulierten Glukoseaufnahme in die Zelle führt.⁷

Insgesamt hat Metformin nur einen geringen Einfluss auf den aeroben Gesamtstoffwechsel des Körpers, das heißt, die Glukoseoxidation in Leber und Muskel wird nicht nachteilig beeinflusst. Dagegen wird der anaerobe Stoffwechsel durch Metformin verstärkt⁹², was sich in einer vermehrten Umwandlung von Glukose in Glykogen und Laktat sowie in einem vermehrten Einbau in Triglyzeride äußert. Bei der postprandial verstärkten Zunahme der peripheren Laktatkonzentration treten hauptsächlich Darm und Leber als Nettolaktatproduzenten in Erscheinung. Ist die Nieren- und Leberfunktion stark beeinträchtigt, droht eine Laktatazidose als die wichtigste unerwünschte Wirkung des Metformins. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit oder Durchfall.²⁷

I.3.3. Orale Antidiabetika in der Schwangerschaft

In den USA und Europa gelten orale Antidiabetika in der Schwangerschaft als kontraindiziert.^{2, 3, 31, 74}

Als Gründe dafür werden eine Reihe von Einwänden aufgeführt, unter denen die Sorge vor unerwünschten Wirkungen auf den wachsenden Fetus im Vordergrund steht.

Befürchtet werden hauptsächlich:

- das Risiko angeborener fetaler Fehlbildungen (erhöhte Teratogenität),
- eine gesteigerte perinatale Sterblichkeit,
- ein fetaler Hyperinsulinismus durch direkte Stimulation des fetalen Pankreas mit den Folgen einer
 - a) Makrosomie oder
 - b) neonatalen Hypoglykämie,
- Stoffwechsellentgleisungen sowie
- die Sorge, orale Antidiabetika könnten in der Schwangerschaft nicht wirken.

Nach der Entdeckung der hypoglykämischen Wirkung der Sulfonylharnstoffe Anfang der 40er Jahre, erschienen in den späten 50er Jahren und dann verstärkt in den 60er und 70er Jahren zahlreiche Studien, die sich speziell mit ihrem Nutzen und Risiko bei der Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft beschäftigten. Untersucht wurden zunächst die Sulfonylharnstoffe der 1. Generation, vor allem Chlorpropamid und Tolbutamid, aber auch Carbutamid.

Die Ergebnisse dieser Studien sind uneinheitlich und reichen von eindeutiger Befürwortung bis zu völliger Ablehnung ihres Einsatzes in der Schwangerschaft.

Im Vordergrund der Untersuchungen stand die Frage nach der möglichen Teratogenität dieser Substanzen. Speziell für Carbutamid konnten Malformationen an Ratten nachgewiesen werden²⁸, aber auch bezüglich der anderen Wirkstoffe gab es Hinweise auf eine teratogene Wirkung im Tierversuch.^{9,94,95,104} Hinzu kamen Berichte, in denen eine vermehrte Zahl kongenitaler Fehlbildungen auch beim Menschen beobachtet wurde.^{15,83,90,104} Es gab jedoch auch Arbeiten, die unter Sulfonylharnstoffen weder im Tierversuch⁷¹ noch bei menschlichen Neugeborenen eine erhöhte Malformationsrate nachweisen konnten.^{32,33,58,78,79,96,97,102} In einer größeren retrospektiven Studie fanden sich bei 587 Frauen, die während der Schwangerschaft orale Antidiabetika erhalten hatten, nur 5 Fälle kongenitaler Fehlbildungen.⁴⁸

Die Annahme, Sulfonylharnstoffe könnten in der Schwangerschaft nicht wirken, ist von vielen Autoren widerlegt worden, die bei ihren Patientinnen unter der Tabletteneinnahme eine gute Blutzuckereinstellung feststellen konnten.^{32, 58, 78, 79, 102}

Trotz einiger Berichte über eine erhöhte perinatale Mortalitätsrate (PNM) unter Sulfonylharnstoffen^{16,58}, fanden viele Autoren Sulfonylharnstoffe sicher und zufriedenstellend und konnten keine erhöhte perinatale Sterblichkeit feststellen.^{33,78,79,102} Dabei scheint Tolbutamid im Vergleich günstiger abzuschneiden.^{32,48,58} In Nachkontrollen bei Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft Sulfonylharnstoffe erhalten hatten, wurden keine Langzeitschäden festgestellt.⁸⁶

Einen großen Raum nimmt in den Untersuchungen die Frage der fetalen Morbidität ein. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Sulfonylharnstoffe der 1. Generation die Plazentaschranke passieren.^{35,38,63,100} Obwohl einige Autoren keine nachteiligen Folgen für den Fetus feststellten^{33,102}, berichtet die Mehrzahl über eine konsekutive fetale Hyperinsulinämie mit der Folge protrahierter Neugeborenen-Hypoglykämien als eine der wichtigsten unerwünschten Wirkungen.^{1, 61, 63}

Aufgrund dieser Ergebnisse sowie der Gefahr einer möglichen teratogenen Wirkung, wurde der Einsatz der Sulfonylharnstoffe in der Schwangerschaft weitestgehend verlassen und gilt seitdem als kontraindiziert.

Erst durch die Etablierung der Sulfonylharnstoffe der 2. Generation und durch den Nachweis, dass sie die menschliche Plazenta nur in nicht signifikanten Mengen passieren^{35,38}, wurde die Frage des Nutzens einer Sulfonylharnstofftherapie bei Diabetes in der Schwangerschaft erneut aufgeworfen. Obwohl eine Untersuchung existiert, die belegt, dass Glibenclamid bei Ratten die Plazentaschranke überwindet⁹³, erwies es sich im Tierexperiment auch in hohen Dosen als nicht teratogen.⁴ In einer großen südafrikanischen Studie wurde Glibenclamid (Glyburid) routinemäßig eingesetzt und erzielte sowohl beim Schwangerschaftsdiabetes als auch bei einem vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus (Typ I und II) eine sehr gute Blutzuckereinstellung.^{19,21,22,23,24} Im Vergleich zu Insulin konnte keine erhöhte Rate an fetalen Anomalien oder perinataler Morbidität sowie Mortalität festgestellt werden. Es wurde jedoch von neonatalen Hypoglykämien berichtet, die mütterliche Insulininfusionen unter der Geburt erforderlich machten. Eine neuere US-

amerikanische Studie konnte dieses Hypoglykämierisiko nicht bestätigen und zeigte für Glyburid ebenfalls eine klinische Wirksamkeit und eine dem Insulin vergleichbare Malformationsrate.⁷⁰ Auch hinsichtlich der Rate an makrosomen Babys, Lungenkomplikationen und neonatalen Intensivbehandlungen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Glyburid und Insulin. In beiden Gruppen fand man identische Spiegel an Nabelschnurinsulin, außerdem konnte kein Glyburid im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. In weiteren Studien stellte sich heraus, dass Glyburid von der Plazenta nicht metabolisiert wird und auch keinen Einfluss auf den diaplazentaren Glukosetransport hat.³⁴

Die Glitazone wie die Glinidine, als die neuesten Gruppen der oralen Antidiabetika, sind bisher noch nicht auf ihre Wirkung in der Schwangerschaft getestet worden.

Genau wie die Sulfonylharnstoffe werden die Biguanide nicht zum Einsatz in der Schwangerschaft empfohlen.^{2,31,74} Metformin wurde in die Risikogruppe B eingestuft. Zur Wirkung des Metformins in der Schwangerschaft existieren nur wenige Hinweise in der Literatur. Dabei konnte für Metformin weder im Tierversuch^{29,65} noch beim Menschen eine erhöhte Teratogenität nachgewiesen werden.^{42,48,76,79,82,97} Auch bezüglich perinataler Morbidität und Mortalität (PNM) überwiegen, trotz eines Berichtes über erhöhte Neugeborenen-Sterblichkeit⁴⁹, die Studien, die keine nachteilige Wirkung des Metformins auf den Fetus ausmachen konnten.^{79,81,82,98,100}

Die umfangreichsten Arbeiten zum Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft stammen von *Coetzee* und *Jackson*.^{19,20,21,22,23,24} In ihrem berühmt gewordenen „Cape Town Trial“ untersuchten sie insgesamt 847 Frauen mit Gestationsdiabetes und vor der Schwangerschaft bekanntem Diabetes Typ I und II. Zuvor hatten sie festgestellt, dass ihr bisheriges Standardmanagement eines Diabetes in der Schwangerschaft zu einer inakzeptabel hohen perinatalen Sterblichkeit und ausgeprägten kongenitalen Fehlbildungen geführt hatte. Ihr Patientenkollekt bestand überwiegend aus Nicht-Weißen (Schwarze sowie Südafrikaner indischer Abstammung) mit einem niedrigen sozioökonomischen Hintergrund. Typisch für diese Population war eine hohe Inzidenz an nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus und Übergewicht sowie ein hohes Durchschnittsalter, eine hohe

Geburtenzahl, ein hohes Gestationsalter beim ersten Vorstellungstermin in der Schwangerenvorsorge und eine geringe Compliance, besonders gegenüber Insulin. Wenn Diät und vermehrte Bewegung allein nicht ausreichten, setzten *Coetzee und Jackson* Metformin und Glibenclamid zunächst einzeln und bei ungenügender Blutzuckereinstellung in Kombination ein. Erst dann wurde, wenn dies nicht genügte, im letzten Schritt Insulin verabreicht. Mit diesem Therapieregime wurden 171 Frauen mit Metformin behandelt.

Im Ergebnis erwies sich Metformin in der Lage, den Blutzucker signifikant zu senken und eine ausreichende Euglykämie zu gewährleisten, wobei es bei den Gestationsdiabetikerinnen besser als bei den Typ I- oder II-Diabetikerinnen zu wirken schien. Auch in Bezug auf perinatale Morbidität erwies sich Metformin den anderen Therapieformen als ebenbürtig: Die Autoren konnten weder vermehrt Hypoglykämien, Hyperbilirubinämien oder Makrosomien noch eine Zunahme an kongenitalen Malformationen feststellen. Einzig und allein in der Gruppe der Schwangeren mit unbehandeltem Diabetes zeigte sich eine signifikant höhere Rate an makrosomen Babys und Totgeburten. Da die Hälfte der kongenitalen Malformationen bei Diabetikerinnen auftrat, die während des ersten Trimenons unbehandelt geblieben waren, schlussfolgerten *Coetzee und Jackson*, dass für ein gutes fetales outcome die exakte Einstellung und Kontrolle des mütterlichen Blutzuckers das Entscheidende ist.

Zusammenfassend betrachten die Autoren Metformin (und Glibenclamid), speziell für die Bedürfnisse ihrer Patientenpopulation, als den am meisten erfolgversprechenden Ansatz zur Behandlung diabetischer Schwangerer, bei denen eine Diät allein nicht ausreicht.