

## Schon leichte Hyperglykämie erhöht die Risiken

Ein manifester Gestationsdiabetes ist bekanntermassen signifikant mit einer erhöhten perinatalen Morbidität assoziiert. Es wird aber bis jetzt kontrovers diskutiert, ob eine leichte Hyperglykämie in der Schwangerschaft, die noch nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllt, das Risiko für perinatale Probleme erhöht. Die HAPO-Studiengruppe konnte diese Vermutung jetzt in einer umfangreichen multizentrischen Studie mit Fakten untermauern.

An der kürzlich publizierten grossen HAPO-Studie (= Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) haben sich 15 Zentren aus 9 Ländern beteiligt. Eingeschlossen wurden alle schwangeren Frauen, die im Studienzeitraum dort betreut wurden, es sei denn, eines oder mehrere der definierten Ausschlusskriterien hätten zugetroffen. Dies waren zum Beispiel ein Alter unter 18 Jahren, Unsicherheit über den Zeitpunkt der letzten Menstruation und Fehlen einer sonografischen Abschätzung zwischen der 6. und 24. Woche, Mehrlingsschwangerschaft, Gravidität nach künstlicher Befruchtung und ein manifester Diabetes vor oder während der Schwangerschaft.

### Studie mit 25 000 Teilnehmerinnen

Bei 25 505 schwangeren Frauen wurde zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose durchgeführt. Die Daten blieben verblindet, wenn der Nüchternblutzucker bei maximal 105 mg/dl (5,8 mmol/l) und der Blutzucker zwei Stunden nach Belastung bei höchstens 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lag.

Als primäre Endpunkte analysierte man ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile bezogen auf das Schwangerschaftsalter, primäre Sectio, klinisch diagnostizierte neonatale Hypoglykämie und einen C-Peptid-Spiegel oberhalb der 90. Perzentile im Nabelschnurblut. Als sekundäre Variablen erfasste man eine Geburt vor der 37. Woche, Dystokie oder Geburtsverletzungen, Bedarf einer

Intensivtherapie des Neugeborenen, Hyperbilirubinämie und Präeklampsie. Verblindet wurden nach Ausfall der Blutzuckermessungen schliesslich die Daten von 23 316 Teilnehmerinnen. Für die genannten Endpunkte wurden Odds Ratios kalkuliert, die mit einem Anstieg um eine Standardabweichung des Nüchternblutzuckers (6,9 mg/dl; 0,4 mmol/l), des Blutzuckers eine Stunde nach oraler Glukosebelastung (30,9 mg/dl; 1,7 mmol/l) und des Blutzuckers zwei Stunden nach oraler Glukosebelastung (23,5 mg/dl; 1,3 mmol/l) assoziiert waren.

Für die Adjustierung der Ergebnisse wurden verschiedene mögliche Einflussfaktoren erhoben und berücksichtigt. Dazu gehörten Alter der Schwangeren, Body-Mass-Index, Rauchen, Alkoholkonsum, Diabetes und Hypertonie in der Familienanamnese, Gestationsalter zum Zeitpunkt der oralen Glukosebelastung, Geschlecht des Kindes, Parität, mittlerer Blutdruck, Hospitalisierung während der Schwangerschaft und Harnwegsinfektionen.

### Resultate: deutliche Korrelationen im subdiabetischen Bereich

Mit steigendem Glukosespiegel der Mutter nahm das Risiko für jeden der primären Endpunkte zu. Bei einer Nüchternblutzucker-Konzentration in der niedrigsten von sieben Kategorien wurde ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile in 5,3% der Fälle, in der höchsten Kategorie jedoch in 26,3% der Fälle beobachtet. Ähnlich verhielt es sich beim C-Peptid-Spiegel oberhalb der 90. Per-

Tabelle:

#### Adjustierte Odds Ratios für Assoziationen zwischen mütterlicher Glykämie als kontinuierliche Variable und primären sowie sekundären Endpunkten

Endpunkte	Plasma-Glukose-Spiegel: Odds Ratio (95%-KI)		
	Nüchtern	Eine Stunde nach oraler Glukosebelastung	Zwei Stunden nach Glukosebelastung
<b>Primäre Endpunkte</b>			
Geburtsgewicht > 90. Perzentile	1,38 (1,32–1,44)	1,46 (1,39–1,53)	1,38 (1,32–1,44)
Primäre Sectio	1,11 (1,06–1,15)	1,10 (1,06–1,15)	1,08 (1,03–1,12)
Neonatale Hypoglykämie	1,08 (0,98–1,19)	1,13 (1,03–1,26)	1,10 (1,00–1,12)
C-Peptid > 90. Perzentile im Nabelschnurblut	1,55 (1,47–1,64)	1,46 (1,38–1,54)	1,37 (1,30–1,44)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>			
Entbindung vor der 37. Woche	1,05 (0,99–1,11)	1,18 (1,12–1,25)	1,16 (1,10–1,23)
Schulterdystokie/ Geburtsverletzung	1,18 (1,04–1,33)	1,23 (1,09–1,38)	1,22 (1,09–1,37)
Intensivtherapie des Neugeborenen	0,99 (0,94–1,05)	1,07 (1,02–1,13)	1,09 (1,03–1,14)
Hyperbilirubinämie	1,00 (0,95–1,05)	1,11 (1,05–1,17)	1,08 (1,02–1,13)
Präeklampsie	1,21 (1,13–1,29)	1,28 (1,20–1,37)	1,28 (1,20–1,37)

zentile (3,7% vs. 32,4%), bei der primären Sectio (13,3% vs. 27,9%) und auf niedrigerem Niveau bei der neonatalen Hypoglykämie (2,1% vs. 4,6%). Es konnten aber keine klaren Grenzwerte identifiziert werden, oberhalb deren das Risiko für das Auftreten der Endpunkte anstieg. Die Zunahme von Nüchtern- und Belastungsblutzuckerwerten im subdiabetischen Bereich um eine Standardabweichung war mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Geburtsgewicht und einen C-Peptid-Spiegel oberhalb der 90. Perzentile assoziiert. Die Odds Ratios für das erhöhte Geburtsgewicht betragen 1,38 (95%-KI: 1,32–1,44), 1,46 (1,39–1,53) und 1,37 (1,30–1,44) für den Anstieg um eine Standardabweichung im Nüchternblutzucker, im Ein- und im Zweistundenwert nach Glukosebelastung. Diese beiden Endpunkte sind ursächlich eindeutig der mütterlichen Hyperglykämie zuzuordnen, während die übrigen primären Endpunkte sowie alle sekundären Endpunkte häufig als Komplikationen eines Gestationsdiabetes beobachtet werden. Doch auch hier fanden sich klare lineare Assoziationen. Das Risiko für primäre Sectio und neonatale Hypoglykämie war allerdings weniger deutlich erhöht als jenes für die beiden erstgenannten Endpunkte (*Tabelle*). Signifikante, aber noch schwächere Assoziationen wurden für die sekundären Endpunkte gefunden.

### **Limitationen der Studie**

Aufgrund des Designs der Studie kann nicht geschlossen werden, dass die aufgetretenen perinatalen Probleme kausal mit der mütterlichen Hyperglykämie zusammenhängen, wenngleich dies sehr

plausibel erscheint. Als weitere Limitationen ihrer Studie geben die Autoren an, dass der Ernährungszustand und die Gewichtszunahme der Teilnehmerinnen während der Schwangerschaft das fetale Wachstum und das perinatale Outcome beeinflusst haben könnten. Daten dazu wurden jedoch nicht erhoben. Ausserdem ist es möglich, dass ein Gestationsdiabetes in der Vergangenheit oder das Körpergewicht der Mutter die Wahl des Entbindungsmodus mitbestimmt haben könnten.

### **Perspektiven: Re-Evaluation bei mütterlicher Glykämie sinnvoll**

Auf der anderen Seite lassen die breiten Einschlusskriterien, die grosse Teilnehmerinnenzahl, die breite geografische Verteilung der Zentren und die Homogenität der gefundenen Korrelationen zwischen den Zentren darauf schliessen, dass die Ergebnisse verallgemeinert werden können. Sie könnten als Basis dafür dienen, outcomebasierte Kriterien für die Klassifizierung der Glykämie in der Schwangerschaft zu erstellen, die weltweit Anwendung finden. Denn bis anhin sind die Kriterien für die Diagnose eines Gestationsdiabetes nicht geeignet, um das Risiko für perinatale Probleme zu quantifizieren, sondern nur dazu, Frauen zu erkennen, die nach der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes aufweisen.

Allerdings macht das Fehlen von klaren Grenzwerten und die Tatsache, dass die vier primären Endpunkte nicht unbedingt von gleicher klinischer Relevanz sind, die Implementierung der Ergeb-

## merksätze

Bekannt ist:

- Ein manifester Gestationsdiabetes erhöht die perinatale Morbidität. Die Bedeutung einer leichten Hyperglykämie im subdiabetischen Bereich ist bis jetzt unklar.

Die HAPO-Studie hat gezeigt:

- Mit steigendem Glukosespiegel erhöht sich das Risiko für Geburtsgewicht und C-Peptid-Spiegel im Nabelschnurblut oberhalb der 90. Perzentile, für primäre Sectio und neonatale Hypoglykämie.
- Die höchsten adjustierten Odds Ratios pro Anstieg der Nüchtern- und Belastungsblutzuckerwerte um eine Standardabweichung fanden sich beim Geburtsgewicht und beim C-Peptid-Spiegel oberhalb der 90. Perzentile.

Konsequenzen:

- Die derzeit gültigen Diagnosekriterien einer Hyperglykämie in der Schwangerschaft müssen überarbeitet werden.

nisse in die klinische Routine zu einer Herausforderung. Doch klar ist, dass die gefundenen signifikanten Assoziationen zwischen perinatalen Problemen und einer geringfügigen Hyperglykämie in der Schwangerschaft, die derzeit als nichtdiabetisch eingestuft wird, eine Überarbeitung der derzeit gültigen Kriterien für Diagnose und Therapie der Hyperglykämie in der Schwangerschaft notwendig machen. ■

Angelika Bischoff

Quelle:

The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002.