

Diabetologe

<https://doi.org/10.1007/s11428-022-00857-w>

Angenommen: 5. Januar 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022



Typ-1-Diabetes – besondere Herausforderungen für Frauen

Ute Schäfer-Graf¹ · Vanadin Seifert-Klauss^{2,3,4,5}

¹ Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Deutschland

² Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunsch, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

³ Interdisziplinäres Endometriose-Zentrum (IEZ), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

⁴ Interdisziplinäres Osteoporose-Zentrum, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

Zusammenfassung

Die verschiedenen Lebensphasen mit typischen biologischen Veränderungen sowie unterschiedliche Lebensziele von Frauen interagieren auch mit der Diabetesbehandlung. In der Pubertät ist aus physiologischen und psychologischen Gründen die optimale Diabeseinstellung erschwert, die Menarche setzt oft verspätet ein, und Zyklusstörungen sind häufiger. Frauen mit Typ-1-Diabetes sollten wegen der hohen Komplikationsrate bei schlechter Stoffwechseleinstellung bei Konzeption nur geplant schwanger werden. Trotzdem sind ungeplante Schwangerschaften gerade bei Teenagern mit Typ-1-Diabetes häufiger, was die Bedeutung einer adäquaten Beratung zu Schwangerschaft und Verhütung unterstreicht. Kontrazeption mit kombinierten oralen Kontrazeptiva ist in Abwesenheit von Gefäßschäden möglich. Einer möglichen gestagenbedingten Verschlechterung der Diabeseinstellung kann durch Erhöhung der Insulindosis, hormonfreie Verhütung oder gestagenbeschichtete IUD („intrauterine device“) begegnet werden. Die Schwangerschaft stellt aufgrund der empfohlenen strengen Stoffwechseleinstellung und des wechselnden Insulinbedarfs eine besondere Herausforderung dar, die vieler Unterstützung sowohl in fachlicher als auch emotionaler und motivierender Hinsicht bedarf. Bestehende Spätkomplikationen und eine höhere Prävalenz geburtshilflicher Komplikationen erfordern eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung. Die Geburt sollte in einem Perinatalzentrum geplant werden, möglichst mit Erfahrung in der Betreuung von Frauen mit Typ-1-Diabetes. Stillen wird für diese Mütter besonders empfohlen. Im Klimakterium kann die starke Fluktuation der Östrogenspiegel vor der Menopause zu Problemen bei der Blutzuckereinstellung führen, postmenopausal wirkt eine gleichmäßig dosierte Hormonsubstitution eher einer Insulinresistenz entgegen.

Schlüsselwörter

Diabetes · Frauengesundheit · Schwangerschaft · Klimakterium · Pubertät



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Frauen durchleben während ihres Lebens biologische Phasen, die unterschiedliche Einflüsse auf den Diabetes haben und entsprechende Anpassungen der Therapie erfordern. In diesem Beitrag werden die wichtigsten Aspekte umrissen, die Frauen mit Typ-1-Diabetes in der Pubertät, der reproduktiven Phase bei Kinderwunsch und während

einer Schwangerschaft sowie im Klimakterium erwarten.

Pubertät/Adoleszenz

Frauen mit Typ-1-Diabetes (T1D) erleben die Menarche ca. 6 Monate später als Frauen ohne diese Stoffwechselstörung.

Teilweise durch die vermehrte GH-Sekretion (GH: „growth hormone“ [Wachstumshormon]) bedingt ist die glykämische Kontrolle bei Typ-1-Diabetes in der Pubertät schlechter. Die häufigeren Hyperglykämien und höheren postprandialen Glukosewerte wiederum können das Zyklusgeschehen beeinflussen, aufgrund der kognodotropen Wirkungen des IGF- („insulinlike growth factor“) und IGF-BP-Systems (BP: „binding protein“). So haben Frauen mit unbehandeltem Typ-1-Diabetes zum einen oft einen hypogonadotropen Hypogonadismus mit der Folge mangelnder Östrogen- und Progesteronbildung, fehlender Ovulation und/oder Corpus-luteum-Bildung. Laut experimenteller Daten in Mäusen führt Hyperglykämie zu verzögerter Oozytenreifung und vermehrter Apoptose. Auch wurden in älteren Studien bei bis zu 70 % der Frauen mit Typ-1-Diabetes Ovarautoantikörper gefunden [7]. In einer kürzlich erschienen Arbeit wurden das Alter bei der Menarche bei Mädchen mit T1D mit der Prävalenz und kumulativen Inzidenz von diabetischer Nephropathie in Zusammenhang gebracht und ein mögliches Screening auf Nephropathie für diese Gruppe diskutiert [22]. In Deutschland ist die Nephropathie bei Jugendlichen extrem selten, und die Abklärung einer Proteinurie gehört alle 3 Monate zur regulären Diabetesbetreuung.

» Mädchen mit T1D erleben die Menarche ca. 6 Monate später als Frauen ohne diese Stoffwechselstörung

Zyklusstörungen sind bei Typ-1-Diabetes häufiger, wie eine Studie an 112 15-jährigen Mädchen (56 Typ-1-Diabetes und 56 Kontrollen) ergab: Bei Diabetes betrug die Zykluslänge 48 ± 39 Tage vs. 32 ± 7 Tage bei den Kontrollen. Sowohl Oligomenorrhö (58,9% vs. 19,6%) als auch Amenorrhö (10,7% vs. 1,8%) waren prävalenter bei T1D, auch bei optimaler Blutzuckerspiegelleistung. Der Grad der Zyklusstörung korrelierte mit der täglichen Insulindosis, und die Zykluslänge stieg um 5,1 Tage je % Zunahme des HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin, [7]).

Mit dem reifer Werden und der Stabilisierung der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse und damit einherge-

hend der Etablierung von ovulatorischen Zyklen kann in der Lutealphase eine geringfügig schlechtere Glukosetoleranz beobachtet werden, wobei es sich um einen Gestageneffekt handelt.

Die zunächst stark wechselnden Hormonspiegel können zu fluktuierender Insulinresistenz führen: ER α (Östrogenrezeptor α) spielt in der Regulation der Insulinsynthese und -sekretion sowie dem Überleben von β -Zellen eine wichtige Rolle. Die Aktivierung von ER α durch 17 β -Östradiol (E2) oder durch das Umweltöstrogen Bisphenol-A (BPA) bewirkt über einen nichtklassischen östrogenaktivierten Stoffwechselweg eine Zunahme der Insulinbiosynthese. Wenn ER α durch überhöhte E2-Spiegel oder zu viel BPA-Aktivität stimuliert wird, kann daraus eine übermäßige Insulinsekretion resultieren. Dies kann Insulinresistenz in Leber und Muskeln hervorrufen und auch zu β -Zell-Erschöpfung führen [16].

Kontrazeption

Unter kombinierter oraler Kontrazeption (KOK) mit Gestagen als kontrazeptiver Hauptwirkkomponente wurde eine geringfügige Verschlechterung der Insulinresistenz beobachtet. Der Effekt ist reversibel, das Risiko für eine bleibende Einschränkung der Glukosetoleranz liegt bei RR (relatives Risiko) 1,1.

Östrogene hingegen können eine Gerinnungsaktivierung, einen Anstieg von CRP (C-reaktives Protein) und eine Verstärkung der Produktion von Stickstoff (NO) zur Folge haben, wobei die meisten Studien zu diesen Mechanismen älter sind und sich auf relativ hochdosierte kontrazeptive Präparate beziehen. Dadurch, dass Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechselstörungen gehäuft bei den gleichen Patientinnen auftreten und sich wechselseitig verstärken, zugleich jedoch Studien zu Kontrazeptiva meist nur an gesunden Frauen mit Ausschluss von internistischen Erkrankungen durchgeführt wurden, liegen für Frauen mit T1D kaum Studiendaten vor. Entsprechend hierzu wurden in einer 2019 publizierten Cochrane-Studie zu Kontrazeptiva und Kohlenhydratstoffwechsel ausschließlich Studien untersucht, die bis 2014 an Frauen ohne Diabetes durchgeführt worden waren: Unter 31 Studien

mit Daten zum Kohlenhydratstoffwechsel unter Kontrazeptiva waren 21 zu kombinierten Pillen (KOK) sowie andere zu „progestin-only pills“ (POP), Depotpräparaten, dem Vaginalring und Implantaten zur Langzeitkontrazeption [14]. In 8 Studien fanden sich Unterschiede, die jedoch gering waren, selbst für Depotgestagene. Für den Einfluss des BMI (Adipositas vs. Normalgewicht [BMI: Body-Mass-Index]) wurde nur in einer kleinen Studie stratifiziert. Der Bedarf an mehr Forschung auf diesem Gebiet ist erheblich.

Hormonell bedingte gynäkologische Erkrankungen

Geschlechterübergreifend sind mit T1D erhöhte Risiken für Krebserkrankungen des Magens, der Niere, der Leber und des Pankreas verbunden [3, 20]. Bei Frauen scheint Typ-1-Diabetes zudem die Wahrscheinlichkeit von Ovarial- und Endometriumkarzinomen zu erhöhen, nicht jedoch die für Brustkrebs. Als Erklärung wurde z. T. herangezogen, dass Glukose ein Promoter des Tumorwachstums sei, was jedoch die Differenz für die verschiedenen Tumorentitäten nicht erklärt. Kürzlich wurden immunologische Parallelen zwischen Typ-1-Diabetes und Endometriose publiziert. In beiden Erkrankungen werden folgende inflammatorische bzw. immunologische Moleküle impliziert: IFN- γ (IFN: Interferon), IL-6 (IL: Interleukin), IL-8, MCP-1 („monocyte chemoattractant protein-1“), MIF („macrophage migration inhibitory factor“), NF- κ B („nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells“), TNF α (TNF: Tumor-Nekrose-Faktor, [21]). Klinische Daten zu einer Häufung von Endometriose bei Diabetes sind bislang nicht publiziert. Ebenso fehlen bislang Daten zur Häufigkeit von Myomen bei Frauen mit T1D.

» Frauen mit T1D haben erhöhte perioperative Risiken

Was hingegen erwartbar und bekannt ist, ist die erhöhte perioperative Morbidität bei operativer Therapie von Myomen und/oder Endometriose/Adenomyose bei T1D: In einer Serie von laparoskopischen Hysterektomien hatten Patientinnen mit insulinpflichtigem Diabetes höhere Raten von Reintubationen (OR [„odds ratio“]:

4,219; 95 %-KI [95 %-Konfidenzintervall]: 1,591–11,186; $p=0,004$), perioperativen Harnwegsinfektionen (OR: 1,454; 95 %-KI: 1,022–2,069; $p=0,038$) und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (OR: 1,751; 95 %-KI: 1,360–2,255; $p=0,001$; [4]). Daher wären nichtoperative Alternativen der Behandlung für diese Patientinnen wünschenswert. Daten zum Effekt von selektiven Progesteronmodulatoren (SPRM) auf die Diabeteseinstellung bzw. auf längerfristige Outcomes sind bisher nicht publiziert.

Schwangerschaftsplanung

Präkonzeptionelle Vorbereitung

Die Weichen für den Verlauf der Schwangerschaft und die Chance auf eine unkomplizierte, erfolgreiche Schwangerschaft werden schon vor derselben gestellt. Leider nehmen immer noch nur geschätzt ein Drittel der Frauen mit Diabetes in Deutschland die Möglichkeit wahr, sich mithilfe ihrer/es Diabetolog:in, Frauenärzt:in und anderen behandelnden Ärzt:innen auf die Schwangerschaft vorzubereiten. Konkrete Daten hierzu gibt es nicht. Informationsdefizite mögen eine Rolle spielen, jeder/e Diabetolog:in sollte Frauen im Reproduktionsalter immer wieder auf einen potenziellen Kinderwunsch ansprechen.

Frauen mit T1D sollten möglichst nur geplant und mit optimaler Blutzuckereinstellung in den Wochen vor der Konzeption schwanger werden. Anderenfalls ist mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten und auch Fehlbildungen zu rechnen.

» Teenager mit T1D haben häufiger ungeschützten Geschlechtsverkehr als Gleichaltrige ohne Diabetes

Eine kürzliche Befragung von Jugendlichen mit T1D und Gesundheitspersonal zu „reproductive health education“ (RHE) in Texas ergab jedoch, dass nur 10% aller befragten Teenagerinnen mit Diabetes das Thema Schwangerschaft mit ihren Ärzt:innen oder Diabetesberater:innen besprochen hatten [11]. In Deutschland brachten 2020 2175 Mütter unter 18 Jahren ein Kind zur Welt. Die Rate ging von 2006 bis 2014 von 2,7% auf 1,7% an allen Geburten zurück. In Großbritannien

lag sie 2014 bei 2,8%, in Bulgarien und Ungarn bei 5,4% [24]. Leider sind Teenagerschwangerschaften bei T1D häufiger als im Bevölkerungsdurchschnitt.

Mädchen mit Diabetes halten das Risiko für eine Schwangerschaft bei sich selbst für niedrig, u.a. wegen unregelmäßiger Zyklen durch schlechte glykämische Kontrolle. Oft ist ihnen die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütung nicht bewusst. Zudem neigen Teenager mit T1D oft zu „risky behaviour“ und haben z.B. häufiger ungeschützten Geschlechtsverkehr als Gleichaltrige ohne Diabetes. Psychologische Faktoren, wie Konflikte mit Eltern und medizinischen Betreuer:innen führen zu höheren Raten von Depression und Angststörungen, die das Diabetesmanagement beeinträchtigen und die glykämische Kontrolle verschlechtern [11].

Kinderwunsch und Kinderwunschbehandlung

Aus der oben geschilderten Häufung von Zyklusstörungen und (seltener) hypogonadotropem Hypogonadismus ist eine gewisse Einschränkung der Fertilität bei Typ-1-Diabetes nicht verwunderlich. Nach präkonzeptioneller Beratung sollten v. a. die thrombotischen Risiken im Falle einer Stimulation beachtet werden. Die überhöhten Östrogenspiegel im Rahmen einer Stimulation können die Diabeteseinstellung vorübergehend verschlechtern, da außerhalb eines physiologischen Konzentrationsfensters sowohl Testosteron als auch Östradiol Insulinresistenz fördern können [13].

» Die Fertilität von Frauen mit T1D ist etwas geringer als die von Frauen ohne Diabetes

Kilpatrick et al. berichteten 2014 von besonders schwerwiegenden Überstimulationssyndromen („ovarian hyperstimulation syndrome“ [OHSS]) bei Frauen mit Autoimmundiabetes [10]. Über Langzeitfolgen von ovarialer Stimulation auf den Krankheitsverlauf bei Frauen mit T1D ist nichts bekannt. Dagegen wurde die Auswirkung der Stimulation auf die durch assistierte Reproduktion geborenen Kinder untersucht. In einer großen, dänischen bevölkerungsbasierten Registerauswertung an

565.116 Schwangerschaften von 1995 bis 2003 wurden auch 14.985 Kinder erfasst, die nach Ovulationsinduktion oder Insemination geboren worden waren. Während der 10-jährigen Follow-up-Periode entwickelten 2011 (0,4%) Kinder im gesamten Register einen Typ-1-Diabetes. Dies entsprach der Rate an Müttern mit Typ-1-Diabetes (0,4%), die ohne assistierte Reproduktion (ART) schwanger geworden waren. Unter den Patientinnen mit Schwangerschaft nach ART waren 0,7% von T1D betroffen. Auch bei den Vätern war der Unterschied vergleichbar groß, mit 0,5% bei Männern mit T1D unter den spontanen Schwangerschaften und 0,8% unter den Vaterschaften mit ART. Diabetes kann auch die Spermogrammparameter beeinträchtigen.

In sekundären Analysen wurde ein mögliches erhöhtes Risiko nach FSH-Stimulation ([FSH: follikelstimulierendes Hormon], die bevorzugt PCOS-Patientinnen erhalten) oder Insemination für T1D von 3,22 (HR; 95 %-KI: 1,20–8,64) festgestellt. Dabei wurde betont, dass zu der möglichen Konfundierung durch Indikation für diese Behandlungen bei bestimmten Patientinnen weitere Forschung erforderlich ist [9].

Präkonzeptionelle Stoffwechseleoptimierung

Die Rate an kongenitalen Fehlbildungen und Aborten korreliert mit dem Grad der mütterlichen Hyperglykämie im ersten Trimenon. Betroffen von Fehlbildungen sind vornehmlich das zentrale Nervensystem, das Herz sowie das Urogenital- und das Skelettsystem.

» Die Weichen für eine erfolgreiche, unkomplizierte Schwangerschaft werden präkonzeptionell gestellt

Das Risiko für Fehlbildungen steigt kontinuierlich mit dem HbA_{1c}-Wert an: im Bereich von Stoffwechselgesunden mit 2,1% bei einem HbA_{1c} von <6,9% zur Zeit der Konzeption bis zu 10% bei einem HbA_{1c} > 10,0% [15]. Das Gleiche gilt für schwere Schwangerschaftskomplikationen und die Gefahr des intrauterinen Fruchttods. Durch eine normnahe präkonzeptionelle Blutzuckereinstellung mit

HbA_{1c}-Werten von < 6,5 % bei Konzeption lässt sich die Rate an kongenitalen Fehlbildungen und Aborten fast normalisieren, die Totgeburtenrate bleibt weiterhin geringfügig erhöht.

Bei zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung unter intensivierter Insulintherapie durch Einzelinjektionen ist eine Umstellung auf eine Insulinpumpe (CSII [kontinuierliche subkutane Insulininfusion]) präkonzeptionell oder im 1. Trimenon nicht obligat. In den Foren, Webseiten der Diabetolog:innen wird häufig die Anwendung/Umstellung auf CSII mit einer erfolgreichen, unbeschwerten Schwangerschaft assoziiert. Das kann erheblichen Druck auf Frauen ausüben, die sich bisher für eine ICT (intensivierte konventionelle Insulintherapie) entschieden haben und damit auch eine akzeptable Einstellung erreichen. Unter ICT lässt sich ein vergleichbar gutes Schwangerschaftsoutcome erreichen wie unter CSII, entscheidend ist nicht die Methode der Insulinapplikation, sondern das Erreichen der Zielwerte [8].

Auswirkungen der Schwangerschaft auf diabetische Spätkomplikationen

Retinopathie

In der Schwangerschaft kann es zur Progredienz oder zur Entstehung einer Retinopathie kommen. Das Progressionsrisiko einer diabetischen Retinopathie in der Schwangerschaft ist abhängig vom perikonzeptionellen Ausgangsstatus. Eine präkonzeptionelle Fundoskopie bietet den Vorteil einer panretinalen Laserkoagulation vor der Schwangerschaft und damit einer Verminderung des Progressionsrisikos im Vergleich zur Behandlung während der Schwangerschaft. Das Risiko für eine Retinopathie korreliert mit dem Ausgangsbefund bei Konzeption, einer sehr schnellen Optimierung der Stoffwechseleinstellung im 1. Trimenon, der Qualität derselben während der Schwangerschaft und der Entstehung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH).

Bei fehlendem aktuellen Befund sollte im 1. Trimenon eine Fundoskopie erfolgen, mit individueller Festlegung der Kontrollen.

Nephropathie

Bei guter präkonzeptioneller Blutdruckeinstellung ist die diabetische Nephropathie in der Schwangerschaft nur gering progredient. Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein jedoch ein erhöhtes Risiko für fetale Wachstumsretardierung, Frühgeburt sowie Präeklampsie. Es sollten individuelle Therapieziele festgelegt werden: Eine konsequente und bereits präkonzeptionell eingeleitete Blutdruckeinstellung < 135/85 mm Hg kann das Risiko für Präeklampsie bei der Mutter und damit primär die iatrogene Frühgeburtlichkeit senken [17].

» In 2019 wurde erstmals eine AWMF-Leitlinie zu Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft angemeldet

Die DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) initiierte in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie eine Leitlinie für *Nierenerkrankungen und Schwangerschaft* (AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften] 015/090), in der auch ausführlich auf die Problematik der diabetesassoziierten Nephropathie eingegangen wird [2].

Schwangerschaft

Insuline und Blutzuckerkontrollen

Kurz wirksame Insulinanaloga sind in der Schwangerschaft gut untersucht und werden primär eingesetzt. Das Langzeitanalogon Detemir hat sich ebenfalls als unbedenklich erwiesen, zu Lantus liegen Kohortenstudien vor. Bei Nichterreichen der Zielwerte, ausgeprägter Hypoglykämieeigung oder Dawn-Phänomen kann eine Umstellung von ICT auf CSII sinnvoll sein.

Mithilfe des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM) lässt sich die Zeitspanne mit Blutzuckerwerten im Zielbereich verlängern („time-in range“), was sich in der CONCEPTT-Studie [6] günstig auf die Makrosomierate und die damit assoziierte neonatale Hypoglykämie und Verlegungsrate auswirkte. Materne Hypoglykämien

wurden nicht signifikant verringert. In der Praxis berichten die Schwangeren, dass sie sich durch die kontinuierliche Überwachung insgesamt sicherer fühlen und die Reduzierung der kapillaren Messungen schätzen, aber häufig kritische Werte kapillar nachmessen, da sie sich wegen Abweichungen nicht vollständig auf das CGM verlassen können. Technische Probleme und Fehlalarme, insbesondere nachts, werden als belastend empfunden.

Stoffwechseleinstellung

Die gute Blutzuckereinstellung ist für viele Schwangere – und ihre Betreuer:innen – eine große Herausforderung. Der Insulinbedarf muss ständig angepasst werden, die Insulinwirkung ist im Vergleich zu vor der Schwangerschaft verändert, und die Blutzuckerwerte verhalten sich nicht selten für die Frauen nicht voraussehbar. Dazu kommen der ständige Druck und die Angst, dass zu hohe Werte dem Kind schaden könnten. Nie ist die Motivation zu perfekter Stoffwechseleinstellung größer als in der Schwangerschaft. Eine engmaschige Begleitung durch Diabetolog:innen und Diabetesberater:innen ist essenziell, fachliche Unterstützung gepaart mit Ermutigung und Verständnis.

Im 1. Trimenon schwanken die Blutzuckerwerte stark, der Insulinbedarf sinkt z.T. unter den vor der Schwangerschaft. Besonders in der Frühschwangerschaft kann es daher gehäuft – bedingt durch die erforderliche strenge Blutglukosespiegeleinstellung, hohe Insulinsensitivität und Schwangerschaftsübelkeit – zum Auftreten von Hypoglykämien kommen. Schwangere mit diabetischer Neuropathie sind wegen der durch die fehlende Adrenalinausschüttung verminderten Wahrnehmung von Hypoglykämien besonders stark gefährdet.

Ab dem 2. Trimenon steigt der Insulinbedarf durch die zunehmende Produktion antiinsulinär wirksamer Schwangerschaftshormone etwa ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) kontinuierlich, im 3. Trimenon exponentiell an. Die Insulindosierung liegt im 3. Trimenon um 50–60 % höher als vor der Schwangerschaft, und oft muss sie in diesem Zeitabschnitt wöchentlich erhöht werden.

Materne Schwangerschaftskomplikationen

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt führen können. Deshalb sollten auch asymptomatische Harnwegsinfekte konsequent behandelt werden. Die Entstehungswahrscheinlichkeit von Hypertonus, Präeklampsie und HELLP-Syndrom (H: Hämolyse, EL: „elevated liver enzyme“, LP: „low platelet count“) ist auch bei Frauen ohne präexistente Hypertonus deutlich erhöht. In den aktuellen Leitlinien wird bei bestehendem Diabetes und hypertensiver Schwangerschaftserkrankung der Beginn einer medikamentösen Behandlung bei systolischem Blutdruck >150 mmHg oder diastolischem Blutdruck >95 mmHg, bei Nephropathie ab 135/85 mmHg empfohlen. Unter Therapie sollten Zielblutdruckwerte zwischen 130 und 150 mmHg systolisch und 80 und 100 mmHg diastolisch angestrebt werden, bei Nephropathie 135/85 mmHg [1, 2].

» 150 mg Azetylsalizylsäure/Tag ab 12–16 SSW senkt das Präeklampsierisiko deutlich

Durch die Kombination von mittlerem Blutdruck, Doppler-Sonographie der mütterlichen Aa. uterinae und Bestimmung des „pregnancy-associated plasma protein A“ (PAPP-A) sowie des „placental growth factor“ (PIGF) ist es möglich, beim Erstsemesterscreening mit 11–14 SSW das individuelle Risiko abzuschätzen. Durch Einnahme von 150 mg Azetylsalizylsäure (ASS)/Tag lässt sich bei Risikoschwangeren die Inzidenz der Präeklampsie verringern [19]. Ob alle Schwangeren mit Diabetes ASS erhalten sollten oder selektiv basierend auf dem beim Ersttrimesterscreening erhobenen Risikoprofil wird kontrovers diskutiert; bei Nephropathie jedoch ist die Gabe empfohlen. Um effektiv zu sein, muss die Einnahme vor 16+0 Schwangerschaftswochen begonnen und bis 35–36/0 SSW fortgeführt werden.

Fetale und neonatale Komplikationen

Die fetalen Komplikationen lassen sich auf die Entstehung eines fetalen Hyperinsulinismus zurückführen – die Reaktion des fetalen Pankreas auf das übermäßige Glukoseangebot durch die Mutter.

» Die fetalen Komplikationen sind auf die Entstehung eines fetalen Hyperinsulinismus zurückzuführen

Die gravierendste Komplikation ist der intrauterine Fruchttod. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen, das über eine akute Hypoxie zum Tod führt und mit einer schlechten Blutglukoseeinstellung, kongenitalen Fehlbildungen und diabetischen Späterkrankungen der Mutter assoziiert ist. Durch die wachstumsfördernde Wirkung des Insulins kommt es beim Fetus zum gesteigerten Wachstum insulinsensibler Gewebe, wie Fettgewebe und Herzmuskulatur. Dies kann zu myokardialer Hypertrophie und hohem Geburtsgewicht führen. Bei Schwangeren mit vaskulärer Spätkomplikation oder Hypertonus wird jedoch wegen der uterinen Minderperfusion trotz fetalem Hyperinsulinismus auch eine Wachstumsretardierung beobachtet. Eine Unreife von Leber und Lunge fördert die postpartale Hyperbilirubinämie und das Auftreten eines Atemnotsyndroms. Die intrauterin entstandene β -Zell-Hypertrophie mit hoher fetaler Insulinsekretion kann nach der Geburt zu neonatalen Hypoglykämien führen.

Als Langzeitkomplikationen des Hyperinsulinismus sind eine verminderte Glukosetoleranz und Adipositas bereits im Kindesalter beschrieben, das Risiko hierfür ist bei Kindern, die wachstumsretardiert oder makrosom geboren wurden, besonders hoch.

Geburt und Stillen

Schwangere mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes oder insulinpflichtigem Gestationsdiabetes sollten nach Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) von 11/06 in einer Geburtsklinik mit Neonatologie gebären. Offene Fragen nach der Erfahrung der Klinik mit der Betreuung von Schwan-

geren mit Diabetes und ob es einen hauseigenen Standard zur Betreuung unter und nach der Geburt gibt, sind durchaus gerechtfertigt und sollten bei der Geburtsanmeldung geklärt werden. Eine Vorstellung in der Risikoambulanz der Klinik spätestens mit 34 Wochen gibt Zeit, alle für die *Geburtsplanung* wichtigen Aspekte zu besprechen und ggf. noch relevante Befunde einzuholen oder zu erheben. Ist an der Klinik eine Diabetesambulanz vorhanden, ist es sehr vertrauensfördernd, wenn die Frauen dort weitmaschig während der Schwangerschaft mitbetreut und so allmählich Richtung Geburt begleitet werden können.

» Die Entbindung in einem Perinatalzentrum ist obligat

Bestehen keine fetalen oder mütterlichen Risikofaktoren, muss die Geburt nicht vor dem errechneten Entbindungstermin eingeleitet werden. Denn die Einleitung stellt eine nicht unerhebliche Belastung für die Schwangeren dar, insbesondere wenn sie sich über Tage hinzieht. Der errechnete (Geburts-)Termin (ET) sollte jedoch nicht überschritten werden.

Während der Geburtseinleitung und Entbindung sollten Blutzuckerwerte zwischen 70 und 140 mg/dl eingehalten werden. Die Stimulation der fetalen Insulinproduktion durch eine mütterliche Hyperglykämie sub partu erhöht die Gefahr einer subpartalen Azidose und der neonatalen Hypoglykämie. Bei Einsetzen der Wehen wird die Insulindosierung auf 50% reduziert, da der Energiebedarf erheblich ist, und es sonst zu einer Hypoglykämie kommt.

Die Blutzuckerspiegel sollten sub partu kurzfristig kontrolliert und ggf. mit kurz wirkendem Insulin korrigiert werden. Die Insulingabe kann subkutan oder bei Pumpenträgerinnen über die Insulinpumpe erfolgen.

Direkt nach Geburt der Plazenta kommt es zum abrupten Abfall des Insulinbedarfs. Es besteht ein hohes Hypoglykämierisiko, wenn die Insulingabe nicht sofort weiter reduziert wird. Der Insulinbedarf kann 12 h nach der Geburt sehr gering sein, steigt dann allmählich wieder an, bis 2–3 Tage post partum die vor der Schwangerschaft geltende Insulindosierung in etwa wieder

erreicht wird. Diabetolog:innen sollten daher den von ihnen betreuten Schwangeren rechtzeitig vor der Entbindung eine schriftliche Empfehlung zur Anpassung der Insulindosierung unter der Geburt und im Wochenbett geben.

Nach der Geburt sollte das *Kind* zur Vermeidung einer neonatalen Hypoglykämie möglichst innerhalb von 30 min an der Brust angelegt werden. Unterstützend kann danach dem Neugeborenen zuvor gewonnenes Kolostrum oder ein Glukosegel gegeben werden. Die Unterweisung in die Kolostrumgewinnung sollte Bestandteil der antepartalen Stillberatung sein, die optimalerweise jeder Schwangeren mit Diabetes angeboten werden sollte.

» Schwangere sollten rechtzeitig Empfehlungen zur Insulindosierung unter und nach der Geburt erhalten

Stillen wird Müttern mit T1D ausdrücklich empfohlen. Dabei werden etwa 25 % weniger Insulin benötigt, wird dies berücksichtigt, lassen sich gefürchtete nächtliche Hypoglykämien beim Stillen vermeiden. Es gibt Hinweise, dass längeres Stillen das Wiederholungsrisiko für einen T1D senkt, während frühes Zufüttern von glutenhaltiger Zusatznahrung bei Kindern von Müttern mit T1D mit einer höheren Prävalenz von Insulinantikörpern verbunden ist. Leider stillen Mütter mit T1D tendenziell kürzer als gesunde Mütter, was eine intensive Unterstützung im Wochenbett so wichtig macht. Der Milcheinschuss setzt oft verspätet ein, und wegen kindlicher Hypoglykämie oder andere neonataler Probleme erfolgt häufiger eine Verlegung, was das Bonding und den Stillbeginn erschwert. Auch während des Stillens ist eine gute Blutzuckerspiegeleinstellung förderlich, damit die Milch nicht zu kohlenhydratreich ist und damit ein evtl. intrauterin entstandener Hyperinsulinismus nicht weiter getriggert wird.

Peri- und postmenopausale Herausforderungen, Hormontherapie

Frauen mit T1D kommen laut publizierter Daten früher in die Menopause. Im Vergleich von 105 Frauen mit T1D (Erstdiagnose im Kindesalter [1950–1980] aus

der prospektiven EDC-Studie [EDC: „epidemiology of diabetes complications“) und 179 Frauen ohne Diabetes aus der „study of women’s health across the nation“ (SWAN) hatten die Frauen mit T1D eine um 2,5 Jahre verkürzte reproduktive Phase: Sie erlebten die Menarche 6 Monate später, und die Menopause um 2 Jahre früher als Frauen ohne Diabetes [23]. Ob die verbesserte Diabetesbehandlung der letzten Jahrzehnte diese Beobachtungen möglicherweise relativiert, muss noch publiziert werden.

» Frauen mit Typ-1-Diabetes haben eine um 2,5 Jahre verkürzte reproduktive Phase

Die Tatsache, dass Frauen mit Diabetes ein bis zu 3,5-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen haben und dieses Risiko bei T1D besonders hoch (RR: 5,76) war, führte zum Interesse am prämenopausalen Knochenstoffwechsel bei Diabetes. So wurden in einer 2015 publizierten Registerstudie 89 Frauen mit T1D mit 76 Kontrollpatientinnen verglichen: Dabei waren bei den Frauen mit T1D Rauchen, geringe körperliche Aktivität, höherer Alkoholkonsum und schlechtere glykämische Kontrolle in den vorausgegangenen 10 Jahren mit schlechteren Knochenparametern assoziiert [12]. Dies spricht dafür, dass sich bekannte Risikofaktoren für Frakturen bei Frauen mit T1D in Verbindung mit Hyperglykämien noch stärker auswirken und auch hier ein „risky behavior“ ungünstigere Folgen hat.

In einer zweiten Auswertung des gleichen (Wisconsin-Diabetes-)Registers wurden Frakturen bei im Mittel 28,1-jährigen ($\pm 7,5$ Jahre) Frauen mit durchschnittlich 16 Jahren Diabetesdiagnose und einem mittleren HbA_{1c} von 8 % betrachtet. Diese Frauen hatten zu 37 % vorangegangene Frakturen (Kontrollen 24 %; [5]). Die Autoren fanden eine Assoziation mit schlechter glykämischer Kontrolle, allerdings deutet die Frakturhäufigkeit bei den Kontrollen auch auf andere Faktoren hin: So ist bekannt, dass Frauen, deren Verwandte 1. Grades (meistens Mütter) eine Osteoporose haben, bereits in der Prämenopause beschleunigt trabekuläre Knochendichte verlieren [18]. Hier fließen genetische, nutritive und reproduktive Faktoren (wie Anovulation) ein.

Analog zur Pubertät kommt es in der Perimenopause bei vielen Frauen erneut zu stark schwankenden Hormonspiegeln, die mit einer Verschlechterung der Diabeseinstellung einhergehen können. Erschwerend kommen oft Interaktionen mit der Schilddrüseneinstellung hinzu, sodass sich die Stoffwechsellage trotz jahrelang unveränderter Dosierung der Schilddrüsenhormone mit abnehmenden Östrogenspiegeln mehr in Richtung einer Hyperthyreose entwickelt. Oft verlassen die gemessenen Spiegel hierbei nicht den Normalbereich, aber klinisch entwickelt sich eine Symptomatik wie bei relativer Überdosierung.

In den 7 Jahren vor der Menopause geht die Rate ovulatorischer Zyklen von 60 % auf 5 % zurück, oft einhergehend mit schlechterem Schlaf (v. a. Durchschlafstörungen), der wiederum die Blutzuckerwerte negativ beeinflusst. Perimenopausale Kontrazeption ist in diesen Jahren ebenso eine Herausforderung wie die Therapie symptomatischer Patientinnen im Kontext der oft erratischen hormonellen Regulation.

Postmenopausal wird die Einstellung von Hormontherapie im *physiologischen Fenster* [13] wieder einfacher, mit zunehmendem Lebensalter spielen v. a. die Gefäßkomplikationen und das durch Hormontherapie 2- bis 3-fach erhöhte Thromboserisiko eine immer bedeutendere Rolle für die älter werdende Frau mit Typ-1-Diabetes.

Fazit für die Praxis

- In physiologischen Konzentrationen sind Östradiol und Testosteron an der Aufrechterhaltung normaler Insulinsensitivität beteiligt. In Phasen starker hormoneller Schwankungen, wie Pubertät und Perimenopause, kann die Blutzuckerspiegeleinstellung bei Diabetes erschwert sein und erfordert engmaschigere Kontrollen als in den Lebensjahrzehnten davor, dazwischen und danach.
- Die Schwangerschaft stellt für die Frauen mit Typ-1-Diabetes eine große Herausforderung dar und ebenso für die betreuenden Ärzt:innen.
- Insbesondere die empfohlene strenge Blutzuckerspiegeleinstellung, der sich kontinuierlich ändernde Insulinbedarf und die ständige Sorge, dass hohe Blutzuckerwerte das Kind gefährden könnten, führen die Schwangere an ihre Grenzen.
- Mit entsprechender engmaschiger fachlicher und emotionaler Unterstützung be-

steht jedoch heutzutage eine gute Chance auf eine normale vaginale Entbindung und ein gesundes Kind auch bei Diabetes der Mutter.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf**

Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus
Wüsthoffstr. 15, 12101 Berlin, Deutschland
ute.schaefer-graf@sjk.de

**Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss**

Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunsch, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland
vanadin.seifert-klauss@tum.de
vanadin.seifert-klauss@mri.tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Schäfer-Graf und V. Seifert-Klauss geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Type 1 diabetes—special challenges for women

The treatment of diabetes in females is influenced by the different phases of life with their typical biological changes as well as the aims and needs of these patients. During puberty, optimal glycemic control is often difficult due to physiological and psychological factors, menarche is often delayed and cycle disorders are more common than in teens without diabetes. Since the complication rate is high in pregnancy if diabetic control is not optimal prior to conception, women with type 1 diabetes should ideally plan their pregnancy. Nevertheless, unplanned pregnancies are even more common among young women with diabetes, which underlines the importance of adequate counselling regarding the topics of pregnancy and contraception. Hormonal contraception is possible in the absence of angiopathy. Progestins may slightly worsen glucose tolerance which may require adjustment of insulin dose; alternatives are hormone-free contraception or progestin-coated intrauterine devices (IUD) which cause extremely low systemic serum levels of progestin. Because pregnancy poses a special challenge due to the tight metabolic control needed for healthy maternal and fetal outcome and variable insulin requirements in the different stages of pregnancy, close medical, emotional and motivational support are extremely important. Late complications, particularly nephropathy and the higher prevalence of obstetrical complications require frequent interdisciplinary monitoring and counselling. Delivery should be planned in a perinatal center with experience in managing type 1 diabetic pregnancies. Breast-feeding should be encouraged for these mothers. During perimenopause, increased fluctuations of estradiol levels prior to menopause may cause problems in glycemic control, while during the postmenopausal years, continuous hormone therapy in physiological doses may help to improve insulin sensitivity.

Keywords

Diabetes · Women's health · Pregnancy · Climacteric · Puberty

Literatur**Verwendete Literatur**

- AWMF online (2019) S2k-Leitlinie „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie“. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>. Zugriffen: 28. Sept. 2021 (AWMF015-018)
- AWMF S2k-Leitlinie (2022) „Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft“ (AWMF015-090)
- Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson AM, Ljung R, Wild SH, Kerstens JJ, Harding JL, Magliano DJ, Gudbjörnsdóttir S (2016) Diabetes and cancer research consortium. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia* 59(5):980–988
- Corrigan KE, Vargas MV, Robinson HN, Gu A, Wei C, Tyan P, Singh N, Tappy EE, Moawad GN (2019) Impact of diabetes mellitus on postoperative complications following laparoscopic hysterectomy for benign indications. *Gynecol Obstet Invest* 84(6):583–590
- Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T, Binkley N, Palta M (2009) Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int* 20(6):923–933
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al (2017) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390(10110):2347–2359
- Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, Lopez P, Rhumie HK, Unanue N et al (2010) Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 94(5):1822–1826
- Haufler F, Schaefer-Graf UM, Fauzan R, Schohe AL, Scholle D, Sedlacek L, Scherer KA, Klapp C, Ramsauer B, Henrich W, Schlembach D, Abou-Dakn M (2019) Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple dose insulin injection. *Diabet Med* 36:158–166
- Kettner LO, Matthiesen NB, Ramlau-Hansen CH, Kesmodel US, Bay B, Henriksen TB (2016) Fertility treatment and childhood type 1 diabetes mellitus: a nationwide cohort study of 565,116 live births. *Fertil Steril* 106(7):1751–1756
- Kilpatrick CR, Ratts VS, Simckes E, McGill JB (2014) Severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients with autoimmune disorders: a report of two cases. *J Reprod Med* 59(11):591–595
- Kohn JR, Hilliard ME, Lyons SK, Fox KA, Kushner JA (2018) Identifying and addressing gaps in reproductive health education for adolescent girls with type 1 diabetes. *PLoS ONE* 13(11):e206102
- Kujath AS, Quinn L, Elliott ME, LeCaire TJ, Binkley N, Molino AR, Danielson KK (2015) Different health behaviours and clinical factors associated with bone mineral density and bone turnover in premenopausal women with and without type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 31(4):421–432

13. Livingstone C, Collison M (2002) Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 102(2):151–166
14. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF (2019) Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006133.pub5>
15. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P et al (2009) Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Dia Care* 32(6):1046–1048
16. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB (2009) The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 304(1-2):63–68
17. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER (2009) Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? *Dia Care* 32(1):38–44
18. Prior JC, Hitchcock CL, Vigna YM, Seifert-Klaus V (2016) Premenopausal trabecular bone loss is associated with a family history of fragility fracture. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76(8):895–901
19. Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al (2017) Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 377(7):613–622
20. Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K (2010) Cancer risk among patients hospitalized for type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med* 27(7):791–797
21. Simmen RCM, Brown DM, Quick CM, Alhallak I, Rose TK, Liu S, Kelley AS (2019) Co-morbidity of type 1 diabetes and endometriosis: bringing a new paradigm into focus. *J Endocrinol*. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0248>
22. Yi Y, Denic-Roberts H, Rubinstein D, Orchard TJ, Costacou T (2019) Effect of age at menarche on microvascular complications among women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 36(10):1287–1293
23. Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, Miller RG, Rubinstein D, Matthews K, Orchard TJ, Costacou T (2021) Women with type 1 diabetes (T1D) experience a shorter reproductive period compared with nondiabetic women: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study and the study of women's health across the nation (SWAN). *Menopause* 28(6):634–641
24. Pressemitteilung Nr. 428 vom 1. Dezember 2016. Statistisches Bundesamt destatis. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2016/12/PD16_428_126.html
- and complications study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 88(3):453–459
28. Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, Codner E (2009) Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod* 24(11):2838–2844

Weiterführende Literatur

25. Grady CM, Geller PA (2016) Effects of self-efficacy and locus of control on future preconception counseling plans of adult women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr* 29(1):37–43
26. Gregorio KCR, Laurindo CP, Machado UF (2021) Estrogen and glycemic homeostasis: the fundamental role of nuclear estrogen receptors ESR1/ESR2 in glucose transporter GLUT4 regulation. *Cells* 10(1):99
27. Kim C, Miller RS, Braffett BH, Pan Y, Arends VL, Saenger AK, Barnie A, Sarma AV, EDIC Research Group (2018) Ovarian markers and irregular menses among women with type 1 diabetes in the epidemiology of diabetes interventions