Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 21 (1965)

Artikel: Einfluss der Schwangerschaft auf den Diabetes mellitus

Autor: Constam, G.R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307596

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D.K.: 616.633.66: 618.2

Aus der Diabetikerberatungsstelle (Leiter: Dr. G. R. Constam) der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich (Direktor: Prof. R. Hegglin)

Einfluß der Schwangerschaft auf den Diabetes mellitus

Von G. R. Constam

Schwangerschaft steigert den Insulinbedarf, sie kann die Nierenschwelle für Glukose senken, sie führt zu Lactosurie, sie erhöht die Neigung zu Infektionen der Harnwege und zu Niereninsuffizienz, ferner zu Hypoglykämie post partum.

Wenn man mit *Mirsky* annimmt, dem Diabetes mellitus liege in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ein *primär erhöhter Insulinbedarf* zugrunde und Schwangerschaft, wie jeder Stress, verursache eine weitere Steigerung desselben, so erklärt sich zwanglos das gelegentliche Auftreten eines Diabetes mellitus im Verlaufe einer Schwangerschaft. Diese kann nach der Geburt weiterbestehen oder aber wieder verschwinden. Schwangerschaft ist *diabetogen*, aber wohl nur in dem Sinne, daß sie einer vorausbestehenden, klinisch bis dahin inaperzepten Phase der Stoffwechselstörung – *Conn* nennt sie «Prädiabetes», *Levine* «Diabetes praemellitus» – zur Manifestation verhilft. Eine Schwangerschaft schafft keinen Diabetes, sie bringt nur unter Umständen eine vorbestehende Anlage ans Tageslicht.

Welche Anhaltspunkte haben wir für einen vermehrten Bedarf an Insulin während der Schwangerschaft?

Joslin u. Mitarb. haben auf die größere Häufigkeit der Zuckerkrankheit bei verheirateten als bei ledigen Frauen hingewiesen, *Pyke*, ferner *Murphy* sowie *Fitzgerald* und seine Gruppe auf die Zunahme der Zuckerkrankheit mit steigender Anzahl der Schwangerschaften. Nach *Pyke* sollen Frauen mit fünf Kindern dreimal häufiger zuckerkrank sein als kinderlose und nach *Murphy* sind 50% der Mütter mit zehn oder mehr Geburten Diabetikerinnen. *Katsch* hat unter eineiigen Zwillingen beim Paarling mit früheren oder zahlreicheren Schwangerschaften früheres Manifestwerden der Stoffwechselstörung gesehen.

Entsprechend der Beobachtung, welche soeben *W. Löffler* demonstrierte, fand *Hagbard* (1960) unter 71 Fällen von Diabetes, die während der Gravidität in Erscheinung traten, bei 37 ein scheinbares Verschwinden der Stoffwechselstörung nach der Beendigung der Schwangerschaft. *John* sah bei 60 % einer Gruppe von Frauen, die während der Gravidität vorübergehend diabetische Symptome zeigten, 1–25 Jahre später manifesten Diabetes.

Tritt bei einer schon vorher manifest zuckerkranken Frau eine Schwangerschaft auf, so verschlimmert sich die Stoffwechselstörung so, daß vor der Einführung des Insulins die wenigen Diabetikerinnen, welche konzipierten, mehrheitlich rasch an Ketoacidose starben. Heute können wir durch Steigerung des Insulins einen allfälligen vermehrten Insulinbedarf ausgleichen. *Given*, *Hagbard*, *Jones*, *Köller*, *Louw*, *Peel*, *Sexton*, *Stephens* u. Mitarb., *White* und ihre Gruppe sowie andere weisen auf die Notwendigkeit vermehrter Insulinzufuhr im Verlaufe einer Schwangerschaft hin, und *Pedersen* beobachtete dies bei ungefähr $^2/_3$ seiner Zuckerkranken, ¼ verlangte keine Vermehrung, $^1/_{10}$ gestattete eine Verminderung der Insulindosis. Unsere eigene Erfahrung geht dahin, daß gelegentlich eine beginnende Schwangerschaft sich durch vermehrten Insulinbedarf zu erkennen gibt – es handelt sich wohl um unerwünschte Graviditäten –, meistens tritt dies aber, wenn überhaupt, dann erst in der zweiten Hälfte der Gravidität auf. Manchen Zuckerkranken müssen wir die Insulindosis kaum verändern, bei andern sogar senken. Spricht dies gegen die Annahme eines vergrößerten Insulinbedarfes in graviditate ? Nicht notwendigerweise. Während der Schwangerschaft werden zuckerkranke Frauen ärztlich intensiver überwacht, und manche befolgen die Ratschläge gewissenhafter in der Hoffnung, damit ein gesundes Kind zu bekommen.

Pompen u. Mitarb. sowie *Hagen* fanden bei Frauen mit Inselzelladenomen während der Schwangerschaft eine deutliche Besserung des Zustandes.

Burt sowie *Tietze* und *Sahloff* beobachteten, allerdings erst gegen Ende der Schwangerschaft, in der 36.–40. Woche bei Nichtzuckerkranken verminderte Wirksamkeit des Insulins; *Burt*, ferner *de Venanzi* u. Mitarb. Verringerung des Abfalls an anorganischem Phosphor nach Insulininjektionen. Die Hypoglykämie, welche der durch Glukagon erzeugten Hyperglykämie folgt, ist in der Schwangerschaft vermindert (*Burt* 1957). Diese herabgesetzte Ansprechbarkeit auf Insulin in der späteren Schwangerschaft sucht der gesunde Organismus durch vermehrte Insulinbildung auszugleichen, was von *Rosenlöcher* und auch von *Hellmann* durch die Feststellung vermehrter Granulierung und Hyperplasie der β-Zellen,

von *Leake* und *Burt* sowie *Spellacy* und *Goetz* durch die Beobachtung erhöhter «Insulin like activity» (ILA) im Blute belegt wurde. Die letztgenannten Autoren fanden nicht nur im Nüchternen, sondern auch nach intravenöser Glukose den Insulingehalt im Blute bei nichtzuckerkranken Schwangeren deutlich höher als bei fehlender Gravidität.

Wie *Hoet* und *Lukens* zeigten, kann man beim normalen Kaninchen mit 25 mg Alloxan pro kg Körpergewicht keinen Diabetes erzeugen, wohl aber wenn das Tier gravid ist, möglicherweise weil in diesem Zustand der Insulinbedarf höher ist, so daß eine sonst nicht genügende Einschränkung der Insulinbildung bereits den Diabetes erscheinen läßt.

Weshalb ist der Insulinbedarf während der Schwangerschaft vermehrt?

Die diabetogene Eigenschaft von *Wachstumshormon* ist bei einer Reihe gesunder Tiere (*Campbell* u. Mitarb., *Cotes* u. Mitarb., *Houssay* u. Mitarb., *Volk* u. Mitarb.), aber auch beim Menschen (*Luft* u. Mitarb., *Pearson* u. Mitarb.) nachgewiesen worden. Es verstärkt die Stoffwechselstörung des zuckerkranken Menschen, selbst des zuckerkranken hypophysektomierten Individuums (*Ikkos* u. Mitarb., *Gaebler* u. Mitarb.). Die Insulinüberempfindlichkeit hypophysektomierter Hunde wird durch Wachstumshormon gebessert (*de Bodo* u. Mitarb.). Durch Einspritzung von solchem haben *Volk* und *Lazarus* bei Hunden innert 48 Stunden eine Vermehrung des Blutzuckers und Degranulierung der β-Zellen erzeugt, nach 4 Tagen hydropische Degeneration der Inselzellen und nach zweiwöchiger Behandlung war Inselzellgewebe schwer zu finden; es bestand fast ausschließlich aus α-Zellen. Wachstumshormon fördert anfänglich die Insulinbildung und vermindert später den Insulingehalt des Pankreas (*Campbell* u. Mitarb., *Fraenkel-Conrat* u. Mitarb.). Erst wenn sich dieses erschöpft hat oder aus anderen Gründen unfähig geworden ist, vermehrt Insulin zu liefern, wird die diabetische Stoffwechselstörung manifest. Nach *Randle* steigert STH die ILA im Plasma von Katzen schon bevor der so erzeugte Diabetes in Erscheinung tritt.

Im Plasma schwangerer Ratten wurde dreimal höhere wachstumsfördernde Aktivität festgestellt als bei nicht graviden Tieren. Hypophysektomie ändert dies nicht, so daß also die Hypophyse der Mutter als alleinige Quelle nicht in Betracht kommt (*Cantopaulos* und *Simpson*). Auch die Hypophyse des Foetus konnte ausgeschlossen werden, weshalb man einen placentaren Ursprung vermutet, um so mehr als *Ray* u. Mitarb. durch Placentarextrakte in Tieren Wachstumsbeschleunigung erzielen konnten. Neuerdings ist von *Little* u. Mitarb. bei einer hypophysektomierten Frau verminderte Glukosetoleranz und vermehrte Insulin-

resistenz während der Schwangerschaft und das Verschwinden dieser Erscheinungen im Puerperium nachgewiesen worden.

Gemzell u. Mitarb. stellten im retroplacentaren Plasma des Menschen Wachstumshormon fest, nicht aber im Plasma Nichtschwangerer. Auch *Ehrlich* und *Randle* fanden mit einer anderen Methode bei 5 von 8 schwangeren Diabetikerinnen erhöhte Werte von Wachstumshormon im Plasma, normale aber bei 36 graviden nichtzuckerkranken Frauen. Die diabetogene Wirkung von Wachstumshormon ist stärker ausgeprägt in teilweise oder vollständig pankreatektomierten Tieren (*Gaebler* u. Mitarb., *Haist*) und in hypophysektomierten Diabetikern (*de Bodo*). Die funktionelle Reserve des Inselapparates beschränkt offensichtlich die blutzuckersteigernde Wirkung von Wachstumshormon.

Glukocorticoide steigern den Blutzucker beim Menschen und bei vielen Versuchstieren. Diese Wirkung ist bei verminderter Insulinbildung, also bei partiell pankreatektomierten Ratten (*Ingle*), bei hypophysektomierten, pankreatektomierten Ratten (*Long* u. Mitarb.) und Katzen (*Lukens* u. Mitarb.), bei adrenalektomierten pankreatektomierten Hunden (*Kendall*) und bei Tieren, welche mit Wachstumshormon vorbereitet waren (*de Bodo* u. Mitarb. 1955), besonders ausgeprägt.

Während der Schwangerschaft tritt eine deutliche Vermehrung des Cortisols im *Plasma* auf, und zwar besonders im 3. Trimester (*Bayliss* u. Mitarb., *Burke* u. Mitarb., *Gemzell*, *Little* u. Mitarb., *Robinson* u. Mitarb.). Sie überdauert die Geburt um einige Tage. Im Urin aber läßt sich keine vermehrte Ausscheidung freier oder konjugierter Abbauprodukte von Cortisol nachweisen (*Cohen* u. Mitarb., *Martin* u. Mitarb.) wohl, weil in der Schwangerschaft der Abbau des Cortisols verzögert ist (*Cohen* u. Mitarb., *Migeon*). Dies soll auf einer Bindung des Cortisols an ein Globulin des Plasmas beruhen (*Daughaday*, *Doe* u. Mitarb., *Mills* u. Mitarb., *Peterson* u. Mitarb.), das in der Schwangerschaft vermehrt ist. Dieses gebundene Cortisol ist biologisch inaktiv. Bei Schwangeren, aber auch bei Nicht-Graviden unter Östrogenbehandlung und ohne Zeichen von Hypercorticismus findet man höhere Werte im Plasma als beim Cushing-Syndrom. Neuerdings haben *Daughaday* u. Mitarb. gezeigt, daß die vermehrte Cortisolbindung während der Schwangerschaft nicht auf einer erhöhten Bildung des erwähnten Globulins beruht, sondern auf einem durch Östrogen gebildeten Protein, das größere Mengen zu binden imstande ist als Globulin. *Doe* u. Mitarb. sowie *Peterson* u. Mitarb. haben auch eine Vermehrung freien Cortisols festgestellt. Möglicherweise steht dies in Zusammenhang mit der Östrogenbildung während der Schwangerschaft. Östrogen vermehrt nämlich bei der nichtschwangeren Frau (*Peterson* u. Mitarb., *Venning* u. Mitarb., *Tagliaferro*, *Wallace* u.

Mitarb.) und auch bei Männern (*Doe* u. Mitarb., *Peterson* u. Mitarb.) den Steroidspiegel und das Cortisonbindungsvermögen. Diese Veränderungen unter Östrogentherapie gleichen denjenigen im letzten Drittel der Schwangerschaft.

Wir wissen aber nicht, ob der Cortisolspiegel im Plasma schwangerer Diabetikerinnen sich von demjenigen gravider nichtzuckerkranker Frauen unterscheidet, indem die entsprechenden Angaben der Literatur sich widersprechen (*Jackson*, *Klein* u. Mitarb., *Little* u. Mitarb. 1958, *Migeon* u. Mitarb. 1960, *Tolstoi*).

Placenta kann C^{14} markiertes Cortisol zur doppelten Konzentration der im Blute gefundenen Werte anreichern, und Homogenate aus Placentargewebe vermögen mit menschlichem Serum inkubiert freies Cortisol zu bilden (*Little* u. Mitarb. 1957). *Johnson* und *Hines* wiesen an Placentarextrakten glykogenolytische Aktivität nach, und verschiedene Autoren fanden Glukocorticoide im Placentargewebe (*Berliner* u. Mitarb., *de Courcy* u. Mitarb., *Salhanick* u. Mitarb.).

Adrenalektomierte schwangere Ratten haben eine längere Überlebenszeit als adrenalektomierte nichtschwangere Tiere. Es ist schon lange aufgefallen, wie gut Frauen mit Addisonscher Krankheit die Schwangerschaft ertrugen (*Davis* u. Mitarb.). Krisen treten gewöhnlich erst während der Geburt oder im Puerperium auf. Vielleicht im Gegensatz dazu steht allerdings die Beobachtung von *Halls* u. Mitarb., nach welchen zwei adrenalektomierte schwangere Frauen Nebenniereninsuffizienz entwickelten, sobald die Unterhaltungsdosis von Cortison verkleinert wurde. Trotzdem lassen die vorher erwähnten Feststellungen auch für Glukocorticoide eine außerhalb der Nebennieren gelegene placentare Quelle möglich erscheinen.

Wachstumshormon und Glukocorticoide sind hormonale *Insulinantagonisten*, die den Blutzucker vermehren. Man vermutet aber, daß es daneben noch Insulinantagonisten gibt, die nicht Hormonen dieser Drüsen entsprechen, jedoch an die Anwesenheit von Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde gebunden sind (*Bornstein* und *Park*, *Ehrlich* und *Randle*, *Field* und *Stetten*, *Lowy* u. Mitarb., *Smith* und *Smith*, *Vallance-Owen* u. Mitarb.). *Spellacy* und *Goetz* fanden im Blute schwangerer Diabetikerinnen, auch im Nabelschnurblut und während kurzer Zeit im Blute der Neugeborenen von Zuckerkranken Insulinantikörper, nicht aber bei gesunden Schwangeren. Die Forschung auf dem Gebiete der Insulinantagonisten ist noch so im Fluß, daß es schwerfällt, festzustellen, was gesichert und was noch ungesichert ist.

Freinkel und *Goodner*, *Goodner* und *Freinkel* wiesen den Abbau von Jod^{131}-markiertem Insulin durch Placentarextrakt nach und die deut-

liche Beschleunigung des Insulinabbaus bei der schwangeren Ratte. *Buse* u. Mitarb. haben die Bindung und den Abbau des Insulins durch die Placenta an Ratten bestätigt.

Zweifellos ist die Schwangerschaft diabetogen in dem Sinne, wie einleitend bemerkt wurde. Ob Insulinantagonisten oder Placentargewebe dabei eine Rolle spielen, ist noch nicht gesichert, während eine gewisse Wirksamkeit von Wachstumshormon und möglicherweise von Glukocorticoiden wahrscheinlich erscheint. Wenn wir uns aber nur an sichere Tatsachen halten wollen, so müssen wir zugeben: die Ursache des vermehrten Insulinbedarfs ist für die große Mehrzahl der Zuckerkranken noch nicht mit Sicherheit festgestellt, und das gleiche gilt für die nochmalige Steigerung desselben während einer Schwangerschaft.

Ungefähr ein Viertel aller Frauen zeigen im Verlaufe einer Schwangerschaft *Glukosurie* (*Flynn* u. Mitarb.). Dabei kann es sich um einfache *renale*, d. h. *normoglykämische Glukosurie*, eine sogenannte *Graviditätsglukosurie* handeln. Diese ist charakterisiert durch im Verlaufe der Schwangerschaft auftretende und nachher wieder verschwindende konstante Ausscheidung abnormer Dextrosemengen im Harn (also auch im nüchternen Zustand) und durch ganz normale oder subnormale Blutzuckerbelastungsproben. Sie wird dadurch erklärt, daß die Steigerung der tubulären Rückresorption mit der während der Schwangerschaft physiologischen Vermehrung der glomerulären Filtration nicht Schritt hält (*Sims*), was bei Diabetikern wie bei Gesunden der Fall sein kann.

Nachdem *Miller* u. Mitarb. bei 11 Schwangerschaften mit normoglykämischer Glukosurie vier Totgeburten und drei Kinder mit einem Geburtsgewicht von über 4,5 kg beobachteten, *Pomeranze* und seine Gruppe ein Frau, welche 14 Jahre nach einer Schwangerschaftsglukosurie einen manifesten Diabetes zeigte, so stellt sich die Frage, ob ein Teil oder alle diese Fälle als Prädiabetes aufzufassen sind. Zur Abklärung dieser Frage ist eine Beobachtungszeit von mindestens 25 Jahren notwendig, und vorsichtshalber müssen wir bis dahin die Graviditätsglukosurie als Diabetes praemellitus auffassen und behandeln.

Bei einer manifest zuckerkranken Schwangeren kann, aber muß nicht eine Senkung des Nierenschwellenwertes auftreten, die nach Beendigung der Gravidität wieder verschwindet. Ist dies der Fall, so benötigen wir zur Führung der Patienten vermehrte Blutzuckerkontrollen. Selten ist die renale Komponente der Glukosurie so stark, daß die Kohlenhydratzufuhr vermehrt werden muß, um Ketoacidose zu vermeiden (*Perkoff* und *Tyler*).

Erst in den allerletzten Tagen der Schwangerschaft und während der Stillperiode wird die *Lactosurie* so stark, daß sie unsere Harnproben

stört und zur Führung der Insulintherapie vermehrte Blutzuckermessungen notwendig werden. Chromatographisch kann man kleine Milchzuckermengen schon mehrere Wochen vor der Entbindung feststellen. Da neben Lactose auch Galactose ausgeschieden wird, so wird auch die Probe mit Tes-Tape unzuverlässig.

Zuckerhaltiger Harn ist ein vorzüglicher Nährboden für Bakterien, und zuckerkranke Frauen neigen zu *Infektionen der Harnwege*, ganz besonders während der Schwangerschaft. Diese verlaufen oft ohne die geringsten subjektiven Beschwerden, weshalb sie leicht übersehen werden. Systematische Harnsedimentkontrollen gehören zur Überwachung von zuckerkranken Frauen. Eine allfällige Infektion wird wie bei Nichtzuckerkranken behandelt. Wichtig ist aber, dabei den Harn ganz zuckerfrei zu machen, sofern es die Nierenschwelle gestattet.

Die Mehrzahl der Zuckerkranken, deren Stoffwechselstörung in der Kindheit oder in der Jugend manifest wurde, stirbt heute an Niereninsuffizienz. Statistisch nachgewiesenermaßen tritt diese bei schlecht behandelten Diabetikern wesentlich früher und stärker in Erscheinung als bei von Anfang an gut eingestellten Personen (*Constam* u. Mitarb., *Constam* und *Reich*). Eine Schwangerschaft ist für nierengeschädigte Frauen ein bedeutendes Risiko. Dies gilt für Zuckerkranke in besonderem Maße. Wir überwachen in solchen Fällen laufend den Harnstoff- oder Rest-N-Gehalt im Blute. Einmal hat eine wesentliche Rest-N-Erhöhung Indikation zur Interruption und Sterilisation gegeben, ein anderes Mal sahen wir uns veranlaßt, bei einer 31jährigen Frau, die seit 26 Jahren zuckerkrank war, wegen einer innert weniger Tage starken Zunahme der Rest-N-Erhöhung die Schwangerschaft durch Sectio vorzeitig zu beendigen. Die Therapie dieser Zustände entspricht den Maßnahmen bei Spättoxikose, über welche *Th. Rust* berichten wird.

Während und unmittelbar nach der Geburt sinkt häufig der Bedarf an Insulin während einiger Tage stark ab. Wenn wir dies nicht wissen, riskieren wir *starke Hypoglykämien*. Weshalb? Vermutlich spielen mehrere Faktoren eine Rolle: die vermehrte Muskeltätigkeit (Wehen) bei der vaginalen Entbindung, die verminderte Nahrungszufuhr während und am Tage nach Kaiserschnitt, der Ausfall der Placenta, vielleicht auch die Umwandlung von Glukose in Milchzucker (*Schreier*) und der Wegfall der Angst vor der Geburt. Man muß die Tatsache des vorübergehenden verminderten Insulinbedarfs unmittelbar nach der Geburt kennen, um Hypoglykämien zu vermeiden, auch wenn wir sie nicht sicher erklären können.

Auf die Bedeutung *frühzeitiger und guter Einstellung des Diabetes* haben wir schon zusammen mit *Hochstrasser* und *von Sinner* hingewiesen

und zusammen mit *Reich* statistisch belegt, wobei wir nur bestätigten, was andere vor und nach uns auch feststellten. Wir haben keinen Grund, während der Schwangerschaft von diesem Prinzip abzugehen.

Die *Diät* ist relativ kohlenhydrat- und eiweißreich und fettarm. Sie umfaßt 180–250 g Kohlenhydrate, mindestens 1,5 bis gegen 2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht zu Beginn der Schwangerschaft und so viel Fett, daß die Gewichtszunahme während der Gravidität in physiologischen Grenzen bleibt, d. h. anfänglich nicht mehr als 1 kg pro Monat, in den letzten drei Monaten nicht über 1,5 kg monatlich beträgt. Ob eine zusätzliche Vitaminzufuhr wirklich nötig ist, wissen wir nicht. *Hoet* u. Mitarb. haben auf den Mangel an Vitamin A während der Schwangerschaft von Diabetikerinnen, *Pollack* auf den Verlust von Vitamin B_6 in der diabetischen Acidose hingewiesen. Vorsichtshalber geben wir täglich ein ungezuckertes Multivitaminpräparat. Beim ersten Anzeichen von Wasserretention wird die Kochsalzzufuhr auf den Kochsalzgehalt in Brot und Milch beschränkt.

In den ersten drei Monaten der Gravidität sind wir mit der *Insulindosierung* vorsichtig. Wir haben zwar die Angst vor der teratogenen Wirkung der Hypoglykämie in der organogenetischen Phase der Schwangerschaft weitgehend, aber nicht vollständig verloren, seitdem wir eine Frau beobachteten, die in suizidaler Absicht ein schweres Coma hypoglycaemicum provozierte, und zwei andere Schwangerschaften mit stärkeren hypoglykämischen Reaktionen während der ersten acht Wochen. Alle drei Graviditäten endeten mit der Geburt gesunder Kinder. Nach dem 4. Monat versuchen wir, den Blutzucker so weit wie möglich der Norm zu nähern, wobei wir leichte hypoglykämische Symptome in Kauf nehmen. Seitdem wir damit den Vorschlägen von *Worm* und *von Siegeler* folgen, haben wir kein Hydramnion mehr gesehen, und auch die Makrosomie scheint zum mindesten weniger ausgesprochen zu sein. Mit einer einzigen täglichen Insulininjektion läßt sich dieses Ziel gewöhnlich nicht erreichen, mehrheitlich benötigt man hiefür zwei Einspritzungen von Intermediärinsulin oder die Kombination von Verzögerungsinsulinen mit rasch wirkendem Insulin.

Mit einer Dosierung, die einem Mehrfachen der in der Humanmedizin verwendeten entspricht, sind in Tierversuchen mit *Sulfonylharnstoffderivaten* Mißbildungen erzeugt worden (*Guillon* u. Mitarb., *Hoet* u. Mitarb., *Larsson*, *de Meyer*). *Tuchmann-Duplessis* u. Mitarb. haben bei trächtigen Ratten mit Carbutamid viele, mit Tolbutamid wenige Mißbildungen provoziert, hauptsächlich die Augen betreffend, während sie bei Anwendung von Glybuthiazol ausblieben.

Marble fand im Gegensatz zu *Sterne* eine erhöhte perinatale Mortalität

bei Kindern, deren Mütter mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt worden waren. Wir selbst konnten vier Frauen beobachten, die zu Beginn der Gravidität, eine sogar während der ganzen Dauer der Schwangerschaft, solche Präparate erhielten. Das Resultat dieser vier Schwangerschaften waren zwei gesunde Kinder, eines mit tödlicher Mißbildung und eines mit schwerem, dauerndem Geburtsschaden. Obschon nach einem Übersichtsreferat von *Guillon* u. Mitarb. 12 trotz Sulfonylharnstofftherapie günstig verlaufenen Graviditäten nur 6 mit Totgeburten oder Neugeborenentod gegenüberstehen, vermeiden wir diese Präparate bei Personen, die schwanger werden könnten, dies um so mehr, als ihre Anwendung nicht unumgänglich notwendig ist, solange Insulin zur Verfügung steht. Auch *Biguanide* wenden wir vorläufig nicht an, solange wir über ihre Wirkungsweise nicht besser orientiert sind, entsprechend dem Ratschlag unseres Lehrers *Löffler*: «Primum nihil nocere.»

Zusammenfassung

Schwangerschaft ist nur in dem Sinne «diabetogen», daß sie unter Umständen einer vorbestehenden, bis dahin klinisch inapercepten Phase der Stoffwechselstörung zur Manifestation verhilft. Klinische und experimentelle Beobachtungen sprechen für einen vermehrten Insulinbedarf während der Gravidität. Dabei spielen möglicherweise Wachstumshormon, Glukocorticoide, Insulinantagonisten und placentare Faktoren eine Rolle. Eine allfällige Senkung des Nierenschwellenwertes für Glukose, später in der Schwangerschaft Lactosurie, verlangen zur Führung des Diabetes vermehrte Blutzuckerbestimmungen. Die Neigung zu Infektionen der Harnwege sowie zur Niereninsuffizienz ist während der Schwangerschaft erhöht und erfordert entsprechende Überwachung zuckerkranker Frauen. Während und unmittelbar nach der Geburt sinkt manchmal für einige Tage der Insulinbedarf. Die Ernährung der zuckerkranken Schwangeren ist relativ kohlenhydrat- und eiweißreich. Teratogene Wirkung von Hypoglykämien während der organogenetischen Phase der Schwangerschaft haben wir nicht gesehen. Trotzdem sind wir in dieser Zeit mit der Insulindosierung vorsichtig. Seitdem wir in der zweiten Hälfte der Gravidität den Blutzucker soweit wie überhaupt möglich der Norm nähern, haben wir kein Hydramnion mehr gesehen, und vielleicht ist auch die Tendenz zur Makrosomie kleiner geworden. Sulfonylharnstoffderivate und Biguanide wenden wir nicht an, wir ersetzen sie durch das bei richtiger Dosierung harmlose Insulin.

Résumé

La grossesse n'est diabétogène que dans le sens de dévoiler un diabète jusqu'ici cliniquement inapparent. Des observations cliniques et expérimentales suggèrent une augmentation du besoin d'insuline durant la gravidité. L'hormone de croissance, des glucocorticoïdes, des antagonistes de l'insuline et des facteurs placentaires y peuvent jouer un rôle actif.

Une baisse du seuil rénal du glucose et, plus tard dans la grossesse, une lactosurie, demandent, afin de contrôler le diabète, des déterminations plus fréquentes de la glycémie.

Les tendances à l'infection des voies urinaires et à l'insuffisance rénale nous obligent de soumettre les diabétiques enceintes à un contrôle efficace.

Durant les premiers jours après l'accouchement, la quantité d'insuline doit souvent être considérablement réduite. L'alimentation de la diabétique enceinte est relativement riche en glucides et en protides. Nous n'avons pas trouvé d'effet tératogène de l'hypoglycémie durant la phase organogénétique de la grossesse. Malgré cela, nous dosons l'insuline très prudemment pendant les premiers 3 mois. Depuis que nous nous efforçons de rapprocher les glycémies autant que possible de la normale, nous n'avons plus vu d'hydramnion et peut-être la tendance à la macrosomie a-t-elle diminué. Nous n'appliquons ni sulfamidés hypoglycémiants, ni biguanides. Nous les remplaçons plutôt par l'insuline.

Riassunto

La gravidanza può dirsi «diabetogena» solo nel senso di rendere manifesto un disturbo metabolico preesistente. Osservazioni cliniche e sperimentali rivelano un accresciuto fabbisogno di insulina durante la gravidanza. Ciò è probabilmente dovuto all'ormone della crescita, ai glucocorticoidi, agli antagonisti dell'insulina e a fattori placentari. Un abbassamento della soglia renale per il glucosio, e più tardi una lattosuria in gravidanza, esigono controlli ravvicinati della glicemia per equilibrare il diabete. La tendenza all'infezione delle vie urinarie e all'insufficienza renale, esigono una stretta sorveglianza delle diabetiche incinte.

Il fabbisogno di insulina diminuisce talvolta per alcuni giorni durante e dopo il parto. L'alimentazione della diabetica incinta è relativamente ricca in idrati di carbonio e proteine.

Non abbiamo riscontrato nessun effetto teratogeno dovuto a ipoglicemia durante la fase organogenetica della gravidanza. Tuttavia

siamo molto prudenti nel dosaggio dell'insulina in detto periodo. Da quando abbiamo tentato di mantenere il più possibile la glicemia nei limiti della norma, non abbiamo più osservato nessun idramnio e la tendenza alla macrosomia ci sembra diminuita. Durante la gravidanza trattiamo il diabete esclusivamente con insulina, abbandonando medicamenti antidiabetici perorali quali i derivati dell'urosulfonile e i biguanidi.

Summary

Pregnancy is only "diabetogenic" in the sense that it makes apparent a so far clinically imperceptible phase of the disease. Clinical and experimental observations suggest an increased requirement for insulin during pregnancy. Possibly growth hormone, glucocorticoids, insulinantagonists and placental factors are involved. A possible drop in the kidney threshold value for glucose and later on in the pregnancy lactosuria require more blood sugar determinations for the guidance of the diabetes. The disposition to infections of the urinary tract and also to renal insufficiency is increased during pregnancy and appropriate control of the diabetic pregnant woman is imperative. The diet is relatively rich in carbohydrates and proteins. We have not seen a teratogenic effect of hypoglycemia during the organogenic phase of pregnancy. In spite of this, we are careful with insulin dosage during the first three months, whilst later we try to approach blood sugar as much as possible to normal values. Since we do this, we have not seen any hydramnion and perhaps the tendency to macrosomia has been reduced. During and for the first few days after delivery, the insulin doses have to be markedly though temporarely reduced. Sulfanyl urea compounds and biguanides are not used but replaced by insulin.

Bayliss R. I. S., Browne J. C. McC., Round B. D. und *Steinbeck A. W.:* Lancet **1955/I**, 62. – *Berliner D. L., Jones J. E.* und *Salhanick H. A.:* J. biol. Chem. **223**, 1043 (1956). – *De Bodo R. C., Kurtz M., Angowitz A.* und *Kiang S. P.:* Fed. Proc. **9**, 30 (1950). – *De Bodo R. C., Kurtz M., Angowitz A.* und *Kiang S. P.:* Proc. Soc. exp. Biol. **74**, 524 (1950). – *De Bodo R. C., Kurtz M., Angowitz A.* und *Kiang S. P.:* Amer. J. Physiol. **163**, 310 (1950). – *De Bodo R. C.* und *Altszüler N.:* Hypophyseal Growth, Hormone, Nature and Actions. Ed. by Smith, Gaebler and Long, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1955, S. 293. – *Bornstein J.* und *Park C. R.:* J. biol. Chem. **205**, 503 (1953). – *Burke G., Gemzell C. A., Plantin L. O.* und *Robbe H.:* Acta endocr. (Kbh.) **27**, 389 (1958). – *Burt R. L.:* Obstet and Gynec. **2**, 658 (1956). – *Burt R. L.:* Amer. J. Obstet. & Gynec. **71**, 551 (1957). – *Buse M. G., Roberts W. J.* und *Buse J.:* J. clin. Invest. **41**, 29 (1962). – *Campbell J., Chaikof L.* und *Davidson I. W. F.:* Endocrinology **54**, 48 (1954). – *Cantopaulos A.* und *Simpson M. E.:* Endocrinology **60**, 765 (1957). – *Cantopaulos A., Simpson M. E.:* Endocrinology **64**, 1023 (1959). – *Cohen M., Stiefel M., Reddy W. J.* und *Laidlaw J. C.:* J. clin. Endocr. **18**, 1076 (1958). – *Conn J. W.:* Diabetes **7**, 347 (1958). – *Constam G. R., Hochstrasser P.* und *v. Sinner F.:*

Schweiz. med. Wschr. **84,** 1233 (1954); Dtsch. med. Wschr. **80,** 787 (1955). – *Constam. G. R.* und *Reich Th.:* Schweiz. med. Wschr. **90,** 14 (1960). – *Cotes P. M., Reid E.* und *Young F. G.:* Nature (Lond.) **164,** 209 (1949). – *DeCourgy C., Gray C. H.* und *Lunnon J. B.:* Nature (Lond.) **170,** 494 (1952). – *Daughaday W. H.:* Physiol. Rev. **39,** 885 (1959). – *Daughaday W. H., Holloszy J.* und *Mariz I. K.:* J. clin. Endocr. **21,** 53 (1961) – *Davis M. E.* und *Plotz E. J.:* Obstet. Gynec. & Surg. **11,** 1 (1956). – *Doe R. D., Zinneman H. H., Flink E. B.* und *Ulstrom R. A.:* J. clin. Endocr. **20,** 1484 (1960). – *Ehrlich R. M.* und *Randle P. J.:* Lancet **1961**/II, 230. – *Field J. B.* und *Stetten D.:* Amer. J. Med. **21,** 339 (1956). – *Fitzgerald M. G., Malins J. M., O'Sullivan D. J.* und *Wall M.:* Quart. J. Med. **30,** 57 (1961). – *Flynn F. V., Harper C.* und *De Mayo P.:* Lancet **1953/II,** 698. – *Fraenkel-Conrat H. L., Herring V. V., Simpson M. E.* und *Evans H. M.:* Amer. J. Physiol. **135,** 404 (1942). – *Freinkel N.* und *Goodner C. J.:* J. clin. Invest. **39,** 116 (1960); **37,** 895 (1958). – *Gaebler O. H., Glovinskey R., Vitti T.* und *Maskaleris T. G.:* Diabetes **8,** 57 (1959). – *Gemzell C. A., Heikenskjold F.* und *Strom L.:* J. clin. Endocr. **15,** 537 (1955). – *Gemzell C.:* J. clin. Endocr. **13,** 898 (1953). – *Given W. P.:* Trans. New Engl. obstet. gynec. Soc. **13,** 103 (1959). – *Goodner C. J.* und *Freinkel N.:* Endocrinology **65,** 957 (1959); **67,** 862 (1960). – *Guest, G. M.:* Kongreß der internat. Diabetes Federation 1952. – *Guillon J., Leroux P.* und *Mazeron P.:* Diabète **8,** 197 (1960). – *Hagbard L.:* Pregnancy and diabetes mellitus. American Lecture Series No. 449 (ed. by *E. C. Hamblen*). Charles G. Thomas, Springfield (Ill.) 1961, chap. 2. – *Hagbard L.* und *Svanborg A.:* Diabetes **9,** 296 (1960). – *Hagen A.:* Nord. Med. **66,** 1032 (1961). – *Haist R. E.:* Physiol. Rev. **24,** 409 (1944). – *Harper C.* und *De Mayo P.:* Lancet **1953/II,** 698. – *Hills G., Venning E. H., Dohan F. C., Webster G. D.* und *Richardson E. M.:* J. clin. Invest. **33,** 1466 (1954). – *Hellman B.:* Acta obstet. gynec. scand. **39,** 331 (1960). – *Hoet I. P., Brasseur L.* und *Meyer R.:* 2. Kongreß der internat. Diabetesföderation 1955. – *Hoet I. P.* und *Lukens F. D. W.:* Diabetes **3,** 1 (1954). – *Holcomb B.* und *Partridge J. W.:* J.-Lancet **83,** 365 (1963). – *Hoet J. J., Gommers A.* und *Hoet J. P.:* 3. Kongreß der internat. Diabetes Federation 1958, S. 529. – *Hoet J. P., Hoet J. J.* und *Gommers A.:* Proc. roy. Soc. Med. **52,** 813 (1959). – *Houssay B. A.* und *Anderson E.:* Endocrinology **45,** 627 (1949). – *Jackson W. P. U.:* S. Afr. med. J. **33,** 51 (1959). – *Ikkos D.* und *Luft R.:* Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology Vol. 13 (ed. by *G. E. W. Wolstenholme* and *C. M. O'Connor*). Little, Brown and Co., Boston 1960, S. 106. – *Ingle D. J.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **44,** 176 (1940). – *Jones W. S.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **71,** 318 (1956). – *John H. L.:* Amer. J. dig. Dis. **17,** 219 (1950). – *Johnson R. H.* und *Haines W. J.:* Science **116,** 456 (1952). – *Joslin E. P., Dublin L. I.* und *Marks H. H. S.:* Amer. J. med. Sci. **191,** 759 (1936). – *Katsch G.:* Münch. med. Wschr. **99,** 1108 (1957). – *Kendall E. C.:* Endocrinology **30,** 853 (1942). – *Klein K.* und *Taylor P.:* Pediatrics **26,** 333 (1960). – *Köller O.:* Acta obstet. gynec. scand. **32,** 80 (1953). – *Larsson Y.* und *Sterky G.:* Lancet **1960/II,** 1424. – *Larsson Y., Sterky G.* und *Christiansson G.:* Acta paediat. (Uppsala) **51,** Suppl. 130 (1962). – *Leake H. N.* und *Burt R. L.:* Diabetes **11,** 419 (1962). – *Little B., Vance V. R.* und *Rossi E.:* J. clin. Endocr. **18,** 49 (1958). – *Little B.* und *Rossi E.:* Endocrinology **61,** 109 (1957). – *Long G. N. H., Katzin B.* und *Fry E. G.:* Endocrinology **26,** 309 (1940). – *Louw J. T.* und *Sinclair R. Sr. C.:* S. Afr. med. J. **31,** 28 (1957). – *Lowy C., Blanshard G.* und *Phear D.:* Lancet **1961**/1, 802. – *Luft R., Ikkos D.* und *Gemzell C. A., Olivecrona H.:* Lancet **1958**/I, 721. – *Lukens F. D. W.* und *Dohan F. C.:* Endocrinology **22,** 51 (1938). – *Marble A.,* in: *Joslin* u. Mitarb.: : 10. Aufl. Lea & Febiger, Philadelphia 1959. – *Martin J. D.* und *Mills I. H.:* Clin. Sci. **17,** 137 (1958). – *De Meyer R.:* 4. Kongreß der internat. Diabetesföderation 1961, Bd. 1, S. 401. – *Migeon C. J., Bertrand J.* und *Wall P. E.:* J. clin. Invest. **36,** 1350 (1957). – *Migeon C. J., Nocolopoulos D.* und *Cornblath M.:* Pediatrics **25,** 605 (1960). – *Miller H. C., Hurwitz D.* und *Kuder K.:* J. Amer. med. Ass. **124,** 271 (1944). – *Mills I. H., Schedl H. P., Chen P. S.* und *Bartter, F. C.:* J. clin. Endocr. **20,** 515 (1960). – *Mirsky I. A.:* Ann. J. digest. Dis. **13,** 1930 (1946). – *Murphy R.:* Conn. Med. **2,** 306 (1957). – *Pearson O. H., Dominquiez J. M.,*

Greenberg E., *Pazianas A.* und *Ray B. S.:* Trans. Ass. Amer. Physns **73,** 217 (1960). – *Pedersen J.:* Acta endocr. (Kbh.) **9,** 342 (1952); III. Kongreß der International Diabetes Federation (ed. by *K. Oberdisse* und *K. Jahnke*). G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959, S. 573. – *Perkoff G. T.* und *Tyler F. H.:* Arch. intern. Med. **97,** 758 (1956). – *Peel J. H.:* Brit. med. J. **1955/II,** 870. – *Peterson R. E.*, *Nokes G.*, *Chen P. S.* und *Black R. L.:* J. clin. Endocr. **20,** 495 (1960). – *Pollack H.:* zit. nach *Guest.* – *Pomeranze J.*, *Stone M. L.* und *King E. J.:* Obstet. and Gynec. **13,** 181 (1959). – *Pompen A. W. M.*, *Jansen C. A. L.* und *Dhont J.:* Acta med. scand. **124,** 334 (1946). – *Pyke D. A.:* Lancet **1956/I,** 818. – *Randle P. J.:* Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology Vol. 11 (ed. by *G. E. W. Wolstenholme* and *E. C. P. Millar*). Little, Brown and Co., Boston 1957, S. 115. – *Randle P. J.:* Nature and Actions (ed. by *R. W. Smith jr.*, *O. H. Gaebler*, *C. N. H. Long*). McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1955, S. 413. – *Ray E. W.*, *Averill S. C.*, *Lyons W. R.* und *Johnson R. E.:* Endocrinology **56,** 359 (1955). – *Robinson H. J.*, *Bernhard W. G.*, *Grubin H.*, *Wanner H.*, *Sewekow G. W.* und *Silber R. H.:* J. clin. Endocr. **15,** 317 (1955). – *Rosenloecher L.:* Arch. Gynäk. **151,** 567 (1932). – *Salhanick H. A.*, *Jones J. E.* und *Berliner D.:* Fed. Proc. **15,** 518 (1956). – *Salhanick H. A.*, *Neal L. M.* und *Mahoney J. P.:* J. clin. Endocr. **16,** 1120 (1956). – *Sandberg A. A.* und *Slaunwhite W. R.:* J. clin. Invest. **38,** 1280 (1959). – *Schreier K.:* Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **12,** 493 (1959). – *Siegeler H. J.:* Med. Welt **6,** 265 (1961). – *Sexton L. I.:* Trans. New Engl. obstet. gynec. Soc. **13,** 95 (1959). – *Sims E. A. H.:* Clin. Obstet. Gynec. **5,** 462 (1962). – *Smith G. W.* und *Smith O. W.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **36,** 769 (1938). – *Spellacy W. N.* und *Goetz F. R.:* Lancet **11,** 222 (1963). – *Stephens J. W.*, *Holcomb B.* und *Page O. C.:* J. Amer. med. Ass. **161,** 224 (1956). – *Sterne J.* und *Lavieuville M.:* Presse méd. **71,** 1547 (1963). – *Tagliaferro I.*, *Cobey F.* und *Leone L.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **92,** 742 (1956). – *Tietze K.* und *Sahloff O.:* Z. Geburtsh. und Frauenkrankh. **10,** 393 (1950). – *Tolstoi E.*, *Given W. P.*, *Bonsnes R. W.* und *Marney A. F.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **84,** 613 (1962). – *Tuchmann-Duplessis H.* und *Mercier-Parot L.:* Journées Diabétologie, Hôtel-Dieu, Paris Bd. 3, S. 141, 1962. – *Tuchmann-Duplessis H.* und *Mercier-Parot L.:* C.R. Acad. Sci. (Paris) **247,** 1134 (1958). – *Vallance-Owen J.*, *Hurlock B.* und *Please N. W.:* Lancet **1955/II,** 583. – *Vallance-Owen J.* und *Lilley M. D.:* Lancet **1961/I,** 804 und 806. – *DeVenanzi F.*, *Aquero O.* und *Roche M.:* Acta physiol. lat. amer. **1,** 185 (1954). – *Venning E. H.* und *Beck J. C.:* Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction (ed. by *C. W. Lloyd*). Academic Press, New York 1959, S. 345. – *Volk B. W.* und *Lazarus S. S.:* Amer. J. Path. **34,** 121 (1958); Diabetes **9,** 264 (1960). – *Wallace E. Z.*, *Silverberg H. I.* und *Carter A. C.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **95,** 805 (1957). – *White P.*, *Gillespie L.* und *Sexton L.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **71,** 57 (1956). – *Worm M.:* Arch. Gynäk. **195,** 412 (1960).