

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Diabeteszentrum  
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke



**Titel**

**Behandlung von Frauen mit Gestationsdiabetes in einem  
spezialisierten Diabeteszentrum: Evaluation von maternalen und  
kindlichen Risikofaktoren und Folgeerscheinungen**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Miriam Krüger**

aus Mexico-City

**2014**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Seißler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Kainer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2014

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	I
<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	III
<b>1 Einleitung .....</b>	1
1.1 Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus .....	1
1.2 Gestationsdiabetes.....	5
1.2.1 Akute Komplikationen des Gestationsdiabetes .....	12
1.2.2 Postpartale Folgen des Gestationsdiabetes für Mutter und Kind .....	13
1.2.3 Therapie des Gestationsdiabetes.....	14
1.2.3.1 Therapieanpassung in besonderen Situationen.....	17
1.2.4 Geburtsmedizinische Betreuung .....	17
1.2.4.1 Fetale und antepartale Überwachung der Mutter.....	17
1.2.4.2 Geburtsplanung und Entbindung .....	18
1.2.4.3 Postpartale Betreuung von Mutter und Kind .....	19
1.2.4.4 Nachsorge .....	19
<b>2 Fragestellung .....</b>	21
<b>3 Material und Methoden.....</b>	22
3.1 Patientenkollektiv .....	22
3.2 Verwendete Dokumentationsprogramme.....	23
3.3 Untersuchungsparameter der Patientinnen mit GDM .....	24
3.3.1 Anamnestische Daten .....	24
3.3.2 Diagnosestellung.....	24
3.3.3 Therapie und Verlaufskontrolle .....	25
3.3.4 Ultraschall.....	25
3.3.5 Entbindungsdaten .....	25
3.4 Untersuchungsparameter des Vergleichskollektivs.....	26
3.5 Statistische Methoden .....	26
<b>4 Ergebnisse .....</b>	28
4.1 Vergleich GDM-Kollektiv vs. Vergleichskollektiv .....	28
4.1.1 Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft .....	33
4.1.2 Diagnosestellung und Therapie des Gestationsdiabetes im GDM-Kollektiv ..	35
4.1.3 Schwangerschaftsverlauf und Geburtskomplikationen .....	37
4.1.4 Charakteristika der Neugeborenen/ Komplikationen nach der Entbindung....	39
4.1.5 Subgruppenanalysen der Neugeborenen im GDM-Kollektiv.....	43

4.2 LMU-Kollektiv - Entbindung in der Frauenklinik der LMU.....	45
4.2.1 Mütterliche Eigenschaften im LMU-Kollektiv .....	47
4.2.2 Diagnosestellung Gestationsdiabetes im LMU-Kollektiv .....	50
4.2.3 Verlaufskontrolle im LMU-Kollektiv.....	52
4.2.3.1 Verlauf des BMI im LMU-Kollektiv.....	54
4.2.3.2 Verlauf des HbA1c Wertes im LMU-Kollektiv.....	56
4.2.3.3 Mittlere Blutglukose (MBG) im LMU-Kollektiv .....	58
4.2.3.4 Fetale Ultraschallkontrollen im LMU-Kollektiv .....	60
4.2.4 Outcomeparameter der Mütter im LMU-Kollektiv .....	64
4.2.5 Eigenschaften und Komplikationen der Neugeborenen im LMU-Kollektiv ....	67
4.2.5.1 Postpartale Betreuung der Neugeborenen im LMU-Kollektiv .....	70
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>72</b>
5.1 Mütterliche Eigenschaften .....	73
5.2 Diagnosestellung und Therapie des Gestationsdiabetes .....	77
5.3 Verlaufsparameter im GDM-Kollektiv .....	78
5.4 Mütterliche Outcomeparameter und Komplikationen .....	82
5.5 Eigenschaften und Komplikationen der Neugeborenen .....	84
5.6 Dokumentationsqualität.....	86
5.7 Schlussfolgerung.....	87
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>8 Anhang .....</b>	<b>94</b>
8.1 Danksagung .....	94

**Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus (Alberti & Zimmet, 1998; Kerner et al., 2004; The Expert Committee, 2003).....	3
Tabelle 2: Klinische Charakteristika von Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	4
Tabelle 3: Alte und neue Grenzwerte zur Diagnose des Gestationsdiabetes (aus Kleinwechter et al. 2011) .....	9
Tabelle 4: Vorgehen bei Schwangeren mit einem erhöhten Diabetesrisiko (Kleinwechter et al., 2011).....	11
Tabelle 5: Therapieziele bei Gestationsdiabetes (Kleinwechter et al., 2011) .....	15
Tabelle 6: Empfohlener Bereich der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach den aktualisierten Empfehlungen des Institut of Medicine ( <i>Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines</i> , 2009).....	15
Tabelle 7: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: mütterliche Eigenschaften.....	28
Tabelle 8: GDM-Kollektiv: Diagnosestellung des Gestationsdiabetes .....	36
Tabelle 9: Therapie des Gestationsdiabetes .....	36
Tabelle 10: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Eigenschaften der Neugeborenen ...	40
Tabelle 11: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Komplikationen und Risiken der Neugeborenen .....	42
Tabelle 12: GDM-Kollektiv: Vergleich der mütterlichen Parameter in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht des Kindes ≤ oder > 90. Perzentile (Pz.) .....	43
Tabelle 13: Beginn der Insulintherapie vs. diätetische Behandlung bei den Gestationsdiabetikerinnen .....	46
Tabelle 14: Insulin vs. Diät: Eigenschaften der Patientinnen.....	47
Tabelle 15: Diagnosestellung des GDM. Vergleich der insulinpflichtigen versus der diätetisch behandelten Gruppen .....	50
Tabelle 16: Blutzuckerwerte im oGTT nach neuer und alter Leitlinie. Vergleich der insulinpflichtigen versus der nur diätetisch behandelten Gruppen.....	51
Tabelle 17: Pränatale Ultraschalldaten von den Gestationsdiabetikerinnen unter einer Therapie mit Insulin oder nur diätetischen Behandlung .....	61
Tabelle 18: Späterer LGA-Anteil bezogen auf den Abdomenumfang ≥ 75. Perzentile, Vergleich Insulin vs. Diättherapie.....	64
Tabelle 19: Outcomeparameter der nur diätetisch und mit Insulin behandelten Patientinnen .....	64
Tabelle 20: Geburtsrisiken und Komplikationen bei den nur diätetisch und den mit Insulin behandelten Patientinnen .....	67

Tabelle 21: Eigenschaften der Neugeborenen von Müttern, die nur mit Diät oder mit Insulin behandelt worden sind .....	68
Abbildung 1: Relative Häufigkeiten des Gestationsdiabetes in Deutschland 2002-2010 (%) (Kleinwechter et al., 2011).....	7
Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten des Gestationsdiabetes in Deutschland 2002-2010 (Kleinwechter et al., 2011) .....	8
Abbildung 3: Übersicht des Patientenkollektivs .....	23
Abbildung 4: Übersicht des Patientenkollektivs: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv ..	28
Abbildung 5: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Altersverteilung in 5-Jahres-Kategorien.....	30
Abbildung 6: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Gewichtsverteilung vor der Schwangerschaft in 5-kg-Kategorien .....	31
Abbildung 7: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: BMI-Verteilung .....	32
Abbildung 8: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Gewichtsverteilung vor der Entbindung in 5-kg-Kategorien .....	33
Abbildung 9: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Mittlere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, bezogen auf die verschiedenen BMI-Klassen.....	34
Abbildung 10: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Geburtsmodi .....	39
Abbildung 11: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Einteilung der Neugeborenen anhand der Gewichtsperzentilen in SGA, Normalgewicht und LGA .....	41
Abbildung 12: Anteil (%) der Neugeborenen mit SGA und LGA in den verschiedenen Gruppen und Vergleich der Daten mit den Befunden bei der ACHOIS-Studie und der MildGDM Studie .....	44
Abbildung 13: Übersicht des Patientenkollektivs, das an der LMU behandelt worden ist	45
Abbildung 14: Therapie des Gestationsdiabetes bei den LMU Patientinnen.....	46
Abbildung 15: Zahl der Beratungs-/Behandlungstermine in der Diabetesambulanz bei den mit Insulin behandelten Patientinnen .....	53
Abbildung 16: Zahl der Beratungs-/Behandlungstermine in der Diabetesambulanz bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen .....	54
Abbildung 17: Verlauf des BMI bei den mit Insulin behandelten Patientinnen. Die Adipositasgrade I-III sind rot hinterlegt .....	55
Abbildung 18: Verlauf des BMI bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen. Die Adipositasgrade I-III sind rot hinterlegt .....	56
Abbildung 19: Verlauf des HbA1c bei den mit Insulin behandelten Patientinnen .....	57
Abbildung 20: Verlauf des HbA1c Werts bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen	58

Abbildung 21: Mittlere Blutglukose bei den mit Insulin behandelten Patientinnen im Verlauf der Behandlung .....	59
Abbildung 22: Mittlere Blutglukose bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen im Verlauf der Behandlung .....	60
Abbildung 23: Insulin vs. Diät: Anteil der Neugeborenen (%) in den verschiedenen Abdomenumfang-Perzentilbereichen beim ersten pränatalen Ultraschall. Vergleich Insulin vs. Diättherapie.....	62
Abbildung 24: Anteil der Neugeborenen (%) in den verschiedenen Abdomenumfang-Perzentilbereichen beim letzten pränatalen Ultraschall, Vergleich Insulin vs. Diättherapie.....	63
Abbildung 25: Geburtsmodi bei den nur diätetisch und den mit Insulin behandelten Patientinnen .....	65
Abbildung 26: Einteilung der Neugeborenen anhand der Gewichtsperzentilen in SGA, Normalgewicht und LGA. Vergleich Insulintherapie vs. alleinige diätetische Behandlung .....	69

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Glukosestoffwechselstörung mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie. Ursache hierfür ist entweder eine gestörte Insulinsekretion und/oder eine gestörte Insulinwirkung (Kerner, Brückel, & Böhm, 2004). Klassische klinische Symptome sind Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Als weitere Symptome können allgemeine Leistungsminderung, Inappetenz, Heißhunger, vermehrte Infektanfälligkeit, Pruritus und Sehstörungen auftreten. Zu den akuten Komplikationen, bedingt durch kurzfristige Veränderungen des Blutzuckers, zählen: die Ketoazidose, das hyperosmolare Koma und die Hypoglykämie (The Expert Committee, 2003). Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie und die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu den klassischen Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus. Die Schädigung der kleinen Gefäße äußert sich in erster Linie an Augen, Nieren und Nervensystem und führt hier zu Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Makrovaskuläre Komplikationen manifestieren sich vor allem an den großen Gefäßen von Herz, Gehirn und peripheren Arterien und führen zu einer erhöhten Rate an Herzinfarkten, Schlaganfällen und pAVK (American Diabetes Association, 2011).

Der Diabetes mellitus wird anhand der Pathogenese in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden. Hauptvertreter sind der Typ 1 und der Typ 2 Diabetes mellitus. Im Jahr 1965 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Empfehlung zur Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus heraus gegeben. Im Mai 1995 wurde durch die Unterstützung der „American Diabetes Association“ (ADA), ein internationales Experten Komitee gegründet, welches die Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus überarbeitete und 1997 offiziell änderte. Diese neue Klassifikation wurde im Jahr 2000 von der „Deutschen Diabetes Gesellschaft“ (DDG) im Konsens bestätigt und in die Leitlinien aufgenommen (Tabelle 1) (Kerner et al., 2004; The Expert Committee, 2003).

<b>I. Typ 1 Diabetes</b> (B-Zell-Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt)	
A. Immunologisch vermittelt	B. Idiopathisch
<b>II. Typ 2 Diabetes</b> (kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken)	
<b>III. Andere spezifische Diabetes-Typen</b>	
A. Genetische Defekte der B-Zell-Funktion, z.B.:	
Chromosom 20, HNF-4α (frühere Bezeichnung MODY 1)	Chromosom 12, HNF-1α (frühere Bezeichnung MODY 3)
Chromosom 7, Glukokinase (GCK) (frühere Bezeichnung MODY 2)	Mitochondriale DNA
B. Genetische Defekte der Insulinwirkung, z.B.:	
Typ A Insulinresistenz	Rabson-Mendenhall-Syndrom
Leprechaunismus	Lipatrophischer Diabetes
C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z.B.:	
Pankreatitis	Zystische Fibrose
Trauma, Pankreatektomie	Hämochromatose
Neoplasie	Fibrosierend verkalkende Pankreopathie
D. Endokrinopathien, z.B.:	
Akromegalie	Hyperthyreose
Cushing-Syndrom	Somatostatinom
Glukagunom	Aldeosteronom
Phäochromozytom	
E. Medikamenten- oder Chemikalieninduziert, z.B.:	
Neuroleptika	Diazoxid
Pentamidin	β-adrenerge Agonisten
Nikotinsäure	Thiazide
Glukokortikoide	Phenytoin
Schildrüsenhormone	Alpha-Interferon
F. Infektionen, z.B.:	
Kongenitale Rötelninfektion	Zytomegalievirus
G. Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes, z.B.:	
"Stiff-Person"-Syndrom	Antiinsulinrezeptorantikörper
H. Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome, z.B.:	
Down-Syndrom	Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom
Klinefelter-Syndrom	Chorea Huntington
Turner-Syndrom	Dystrophia myotonica
Wolfram-Syndrom	Porphyrie
Friedreich Ataxie	Prader-Willi-Syndrom
<b>IV. Gestationsdiabetes</b>	

Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus (Alberti & Zimmet, 1998; Kerner et al., 2004; The Expert Committee, 2003)

Patienten, die an einem Typ 1 Diabetes mellitus erkrankt sind, fallen meist durch die klassischen Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Ketoazidose auf. Diese Form des Diabetes kann sich grundsätzlich in jedem Alter manifestieren, jedoch tritt sie überwiegend im Kindes- und Jugendalter auf. Der Typ 2 Diabetes bleibt, aufgrund fehlender Symptome, relativ lange asymptomatisch und wird oft zufällig oder durch die mikro- und makrovaskulären Langzeitfolgen wie Neuropathie, Nephropathie, apoplektischer Insult und Myokardinfarkt diagnostiziert. Das Manifestationsalter liegt hier im mittleren und höheren Erwachsenenalter (Kerner et al., 2004).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten klinischen Charakteristika für einen Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung.

	<b>Typ-1-Diabetes *</b>	<b>Typ-2-Diabetes</b>
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten/ Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30 - 50%	über 50%
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	Multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90-95% bei Manifestation (GAD, ICA, IA-2, IAA)	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf betazytotrophe Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

\* Der LADA (latent insulinpflichtiger Diabetes im Erwachsenenalter) ist mit einem langsamen Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen auf orale Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA: Analyse von GAD-Antikörpern zu empfehlen. (Kerner & Brückel, 2010)

Tabelle 2: Klinische Charakteristika von Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Bei vorliegenden Symptomen, einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus, bei Glukosurie oder bei Gelegenheitshyperglykämien sollte eine weiterführende Diagnostik betrieben werden. Folgende Grenzwerte stellen die Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus:

- HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48 \text{ mmol/mol}$ )
- Gelegenheitsplasmaglukosewert  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ )
- Nüchtern-Plasmaglukose von  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ )
- oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ )

Die Messung der Glukose sollte aus venösem Plasma erfolgen und die präanalytische Lagerung, sowie die nachfolgende Verarbeitung sollten leitliniengerecht erfolgen.

Neu in der Praxisleitlinie von 2011 ist die Verwendung des HbA1c zur Diagnosestellung. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Spezifität eines HbA1c-Wertes  $> 6,5\%$  groß genug ist, um die Diagnose eines Diabetes mellitus stellen zu können (Kerner & Brückel, 2010).

## 1.2 Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes mellitus ist definiert, als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene, mittels Nüchternblutzucker oder mit einem 75g oralen Glukosetoleranztest (OGTT), unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung, aus venösem Plasma diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Die Pathophysiologie ähnelt zu einem großen Teil der des Typ 2 Diabetes. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem Gestationsdiabetes führen sind bislang nur unvollständig geklärt. Sicher besteht ein Zusammenspiel aus einer genetischen Prädisposition und bestimmten Umweltfaktoren, welche die Regulation der Insulinsensitivität und der Betazellfunktion beeinflussen (Kleinwechter et al., 2011).

Bei einer normalen Schwangerschaft ist eine, ab der 20. Schwangerschaftswoche einsetzende Insulinresistenz physiologisch (Catalano et al., 1993). Ursächlich hierfür ist ein Anstieg der antiinsulinären Hormone wie Östrogen, Progesteron, Plazenta-Laktogen und Prolaktin. Diese Veränderungen werden normalerweise durch eine Steigerung der Insulinsekretion kompensiert (Buchanan & Xiang, 2005; Saisho et al., 2010). Im

Tiermodell wurde diese Kompensation durch eine zwei- bis dreifache Zunahme der Betazellmasse erreicht (Rieck & Kaestner, 2010; Sachdeva & Stoffers, 2009).

Bei Frauen, die in ihren Anlagen eine bestimmte genetische Prädisposition tragen und/ oder bestimmte Risikofaktoren besitzen, kann es zur Manifestation eines Gestationsdiabetes kommen. Präkonzeptionell bestehende Risikofaktoren wie Adipositas, höheres Alter, polyzystisches Ovarsyndrom oder verminderte Bewegung steigern die periphere Insulinresistenz. Diese wird zusätzlich durch die in der Schwangerschaft physiologisch einsetzende Insulinresistenz verstärkt. Gleichzeitig könnte aufgrund von genetischen oder metabolischen Faktoren primär bereits die Zahl der Betazellen reduziert sein oder ein Defekt der Betazellproliferation vorliegen (Catalano, Kirwan, Haugel-de Mouzon, & King, 2003). In Tierversuchen konnte ein Zusammenhang zwischen Wachstumshormon, Insulin, Prolaktin, Plazenta-Lactogen und der Expansion von Betazellen gezeigt werden (Rieck & Kaestner, 2010). Durch die gestörte Betazellfunktion, kann die Insulinresistenz wahrscheinlich nicht ausreichend kompensiert werden und es kommt zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels. Zusätzlich wurde bei Frauen mit Gestationsdiabetes eine ungünstige Veränderung im Sekretionsmuster von Adipokinen beschrieben. Es kommt zu einer Verminderung von Adiponektion, sowie zu einem Anstieg von TNF- $\alpha$  und einer Zunahme von Leptin (Buchanan & Xiang, 2005; Kleinwechter et al., 2011).

Das Insulin der Mutter ist nicht plazentagängig. Jedoch ist das fetale Wachstum direkt an den maternalen Blutzuckerspiegel gekoppelt. Niedrige bis normale Blutzuckerspiegel der Mutter führen zu einem physiologischen Wachstum des Feten. Eine chronische Erhöhung des Blutzuckers führt ab dem 3. Trimenon über eine erhöhte fetale Insulinsekretion zu übermäßigem Wachstum und vermehrter Gewichtszunahme des Kindes. In schweren Fällen kann es zur Unreife von Lunge und Leber mit erhöhter intrauteriner und postpartaler Letalität kommen (Kleinwechter et al., 2011). Trotz unzureichender glykämischer Kontrolle entwickeln nur 14-24% der Feten ein übermäßiges Wachstum („LGA = large for gestational age“), sodass davon ausgegangen werden kann, dass zusätzlich noch unbekannte Faktoren eine Rolle spielen (Horvath et al., 2010).

Der Gestationsdiabetes gehört zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen in Deutschland. Mitbedingt durch bessere Screeninguntersuchungen und strengere Diagnosekriterien nimmt seine Inzidenz in den letzten Jahren deutlich zu. Die seit 2002, von der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS), ausgewerteten Daten zeigen eine ständige Zunahme der Inzidenz des Gestationsdiabetes in Deutschland. Diese setzt sich nach einer Stagnation 2009 fort. Die 2010 von AQUA-Institut erhobenen Daten zeigen eine Inzidenz von 3,7%. Mit den aktualisierten Grenzwerten ist davon auszugehen, dass bei 5-10% der Schwangeren ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wird.

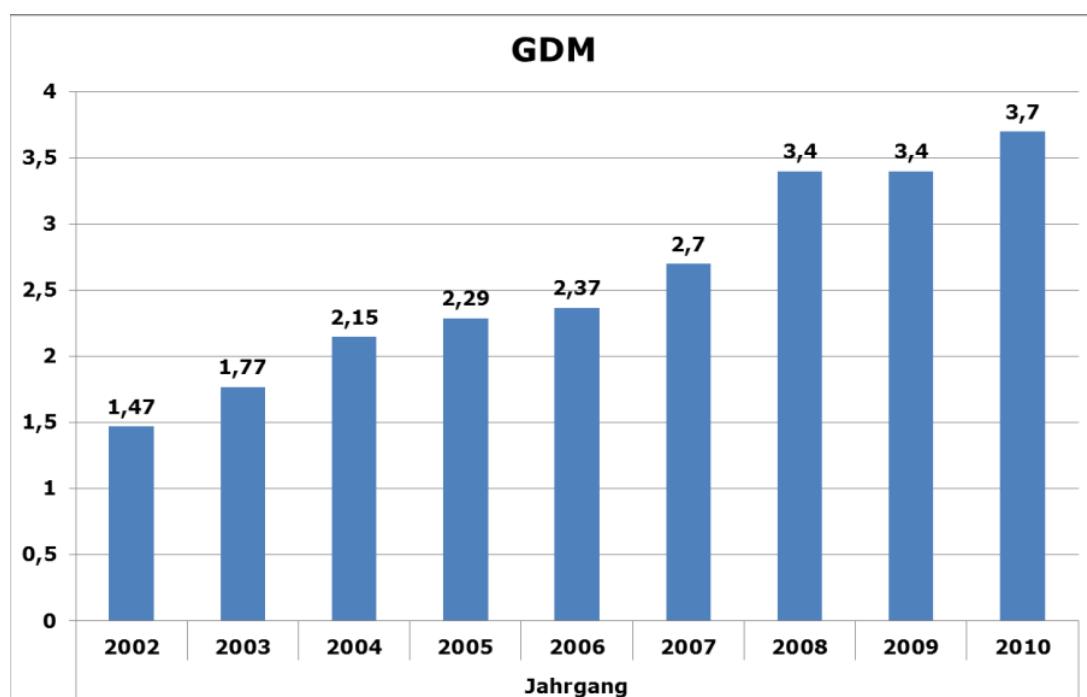


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten des Gestationsdiabetes in Deutschland 2002-2010 (%)  
(Kleinwechter et al., 2011)

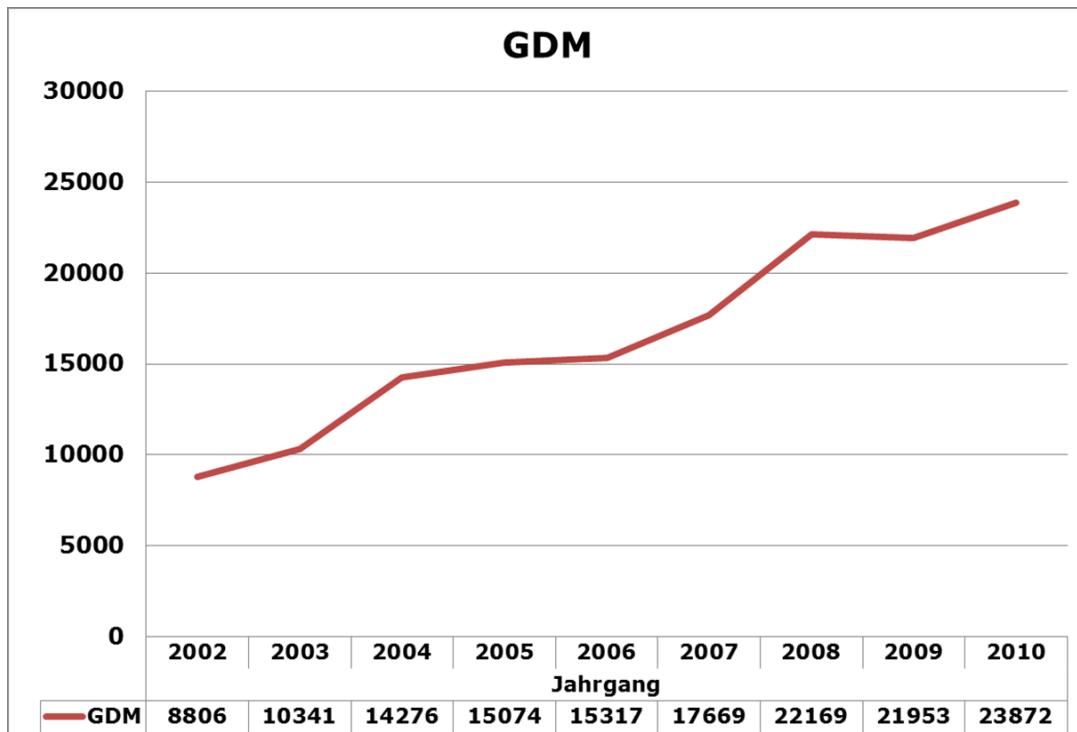


Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten des Gestationsdiabetes in Deutschland 2002-2010 (Kleinwechter et al., 2011)

International schwanken die Angaben zur Prävalenz des GDM zwischen <1 % und 20 % (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., 2010). Diese großen Unterschiede in der Häufigkeit des Gestationsdiabetes lassen sich durch folgende Einflussfaktoren erklären:

- Die epidemiologisch untersuchte Bevölkerungsgruppe
- Die unterschiedliche genetische Belastung mit Typ 2 Diabetes innerhalb einer Bevölkerungsgruppe
- Die Untersuchung von bestimmten Risikogruppen (Adipöse, Schwangere)
- Das Alter der Schwangeren
- Dem Zeitpunkt der Untersuchung (Frühschwangerschaft, 24.- 28. SSW, Spätschwangerschaft)
- Der Art der diagnostischen Testverfahren und diagnostischen Grenzwerte

Abgeleitet von den Ergebnissen der HAPO Studie, publizierte die „International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups“ (IADPSG) einen Konsensus, in dem die diagnostischen Grenzwerte zur Diagnosestellung eines Gestationsdiabetes neu festgelegt wurden. Es wurden dabei die Blutzuckerwerte gewählt, bei denen das Risiko der zentralen fetal Komplikationen auf das 1,75-fache gegenüber Frauen mit einem mittleren Blutzucker erhöht war (Metzger et al., 2010; Ryan, 2011). Auf dieser Basis wurde von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) eine neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes erstellt. Diese wurde im Jahr 2011 publiziert (Kleinwechter et al., 2011).

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt ein generelles Screening mit einem standardisierten 75-g oGTT über 2 Stunden für alle Schwangeren in der 24+0 bis 27+6 Schwangerschaftswoche.

75-g oGTT	alte Grenzwerte kapilläres Plasma		alte Grenzwerte venöses Plasma		neue Grenzwerte venöses Plasma	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
nüchtern	90	5,0	95	5,3	<b>92</b>	<b>5,1</b>
nach 1 Stunde	180	10,0	180	10,0	<b>180</b>	<b>10,0</b>
nach 2 Stunden	155	8,6	155	8,6	<b>153</b>	<b>8,5</b>

Tabelle 3: Alte und neue Grenzwerte zur Diagnose des Gestationsdiabetes (aus Kleinwechter et al. 2011)

Zwischen gestörter Glukosetoleranz in der Schwangerschaft und einem GDM wird nicht mehr unterschieden. Auch reicht zur Diagnosestellung ein einzelner pathologischer Wert im 75-g oGTT. Die Messung der Blutglukosewerte soll ausschließlich direkt durch ein zertifiziertes Laborgerät in venösem Plasma erfolgen. Alternativ kann die Vollblutglukose aus hämolysiertem, venösem Blut bestimmt und die Werte mit einem Faktor von 1,11 (+11%) in venöse Plasmawerte umgerechnet werden.

Sofern Risikofaktoren für einen GDM vorliegen (Tabelle 4), sollte ein Screening mit einem oGTT schon in der Frühschwangerschaft (vor der 24. SSW) erfolgen. Bei späterer Erstvorstellung der Schwangeren kann ein oGTT noch bis zur 32. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Auch eine Testwiederholung bis zur 32. Schwangerschaftswoche ist bei vorher unauffälligem Screeningtest und besonderen Risikofaktoren sinnvoll (Kleinwechter et al., 2011; Lechner, Lohr, & Seissler, 2011).

<b>Risikofaktoren, bei denen eine venöse Nüchternplasmaglukose in der Frühschwangerschaft (vor der 24. SSW) bestimmt werden soll:</b>
Alter $\geq$ 45 Jahre
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>
Körperliche Inaktivität
Eltern oder Geschwister mit Diabetes
Angehörige einer ethnischen Risikopopulation (z.B.: Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen)
frühere Geburt eines Kindes $\geq$ 4500g
GDM in der Vorgeschichte
Arterielle Hypertonie (Blutdruck $\geq$ 140/90 mmHg) oder Einnahme von Medikamenten zur Therapie der arteriellen Hypertonie
Dyslipidämie präkonzeptionell (HDL <35 mg/dl [0,9 mmol/l] und/ oder Triglyceride >250 mg/dl [2,82 mmol/l])
Polyzystisches Ovarsyndrom
Prädiabetes (IGT/IFG/HbA1c $\geq$ 5,7%) bei früherem Test (unabhängig von einem früheren GDM)
Vorgeschichte mit KHK, pAVK, zerebral-arterieller Durchblutungsstörung
Einnahme kontrainsulinärer Medikation (z.B.: Glukokortikoide)
<b>Nüchternplasmaglukose &lt; 92 mg/dl (5,1 mmol/l)</b>
unauffälliger Befund; reguläres oGTT-Screening in der 24.-28. SSW; bei früherem GDM oder mehreren Risikofaktoren evtl. auch direkt ersten oGTT in der Frühschwangerschaft
<b>Nüchternplasmaglukose 92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l)</b>
V.a. GDM; Bestätigung durch Zweitmessung (auch direkt am selben Tag aus 2. Blutentnahme); entsprechende Behandlung
<b>Nüchternplasmaglukose <math>\geq</math> 126 mg/dl (7,0 mmol/l)</b>
V.a. manifesten Diabetes; Bestätigung durch Zweitmessung (auch direkt am selben Tag aus 2. Blutentnahme); entsprechende Behandlung, i.d.R. Insulintherapie

Tabelle 4: Vorgehen bei Schwangeren mit einem erhöhten Diabetesrisiko (Kleinwechter et al., 2011)

### 1.2.1 Akute Komplikationen des Gestationsdiabetes

Die Häufigkeit mütterlicher und kindlicher Komplikationen und Folgen korreliert mit den mütterlichen Blutglukosewerten (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., 2010).

Eine Studie aus dem Jahr 2010 mit 300 Patientinnen mit GDM, ergab ein höheres Risiko für Harnwegsinfekte und Candidainfektionen im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz (Bhat et al., 2010). Andere Studien wiesen auf ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, eine Präeklampsie, eine Schulterdystokie, einen Dammriss Grad 3 und 4 und eine Frühgeburt vor der 37. SSW hin (Fadl, Ostlund, Magnuson, & Hanson, 2010; Ju, Rumbold, Willson, & Crowther, 2008; Shand, Bell, McElduff, Morris, & Roberts, 2008). Das Risiko für primäre Sectiones ist ebenfalls erhöht (Metzger et al., 2008).

Das fetale Wachstum ist direkt an den maternalen Blutzuckerspiegel gekoppelt. Wird dem Feten also transplazentar dauerhaft zu viel Blutglukose angeboten, reagiert er darauf mit einer verstärkten Insulinsekretion mit der Folge einer  $\beta$ -Zell-Hyperplasie. Die fetale Hyperinsulinämie führt zu einer Hyperplasie von Fett- und Skelettmuskelgewebe (McIntyre et al., 2010). Dies zeigt sich sonografisch in einer Makrosomie mit Vergrößerung des Bauchumfangs. Makrosomie und gesteigerter Stoffwechsel bedingen einen erhöhten Sauerstoffbedarf, welcher über eine gesteigerte Bildung von Erythropoetin zu Polyglobulie und Hyperbilirubinämie führt (Ferrara et al., 2007). Erhöhte maternale Blutglukosewerte wirken sich dabei noch zusätzlich negativ auf die fetale Surfactantbildung aus und können postnatal zu Atemstörungen führen. Postnatale Hypoglykämien sind jedoch die quantitativ wichtigsten Komplikationen (Kleinwechter et al., 2011). Diese wurden in der HAPO Studie durch die Notwendigkeit einer Behandlung mit Glukose intravenös oder durch Blutzuckerwerte  $<30,6$  mg/dl in der ersten 24 Std. nach der Entbindung oder Werte  $<45$  mg/dl nach den ersten 24 Std. diagnostiziert (Kim, 2010).

### 1.2.2 Postpartale Folgen des Gestationsdiabetes für Mutter und Kind

Nach Schwangerschaften mit GDM besteht ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten einer Glukosetoleranzstörung in nachfolgenden Schwangerschaften. Als Risikofaktoren gelten ein BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ , Anzahl der Schwangerschaften, Diagnose GDM vor der 24. SSW in vorherigen Schwangerschaften, insulinpflichtiger GDM, ein Abstand von weniger als 24 Monaten zwischen den Schwangerschaften, eine Gewichtszunahme von mehr als 3 kg zwischen den Schwangerschaften und eine erhöhte Nüchternnglukose zwei Monate post partum (Kwak et al., 2008; Major, deVeciana, Weeks, & Morgan, 1998). Das Wiederholungsrisiko variiert in den ethnischen Gruppen. So beträgt es für Frauen kaukasischer Herkunft 35 - 50%, für europäische Frauen 20 - 50% und für Ethnizitäten mit erhöhtem Diabetesrisiko (Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen) sogar 50 - 84% (Kleinwechter et al., 2011).

Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko später an einem manifesten Typ 2 Diabetes zu erkranken. Den derzeitigen Studien zufolge, entwickeln 35 - 60% der Frauen nach GDM innerhalb von 10 Jahren eine gestörte Glukosetoleranz (Kleinwechter et al., 2011). Die Studienlage bezüglich der Risikofaktoren ist uneinheitlich. Die größte Evidenz fand sich für BMI der Mutter  $>30 \text{ kg/m}^2$ , Diagnose GDM vor der 24. SSW, insulinpflichtiger GDM, erhöhte Nüchternnglukose im 75-g oGTT und Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe (z.B. Asiatinnen)(Albareda et al., 2003; Hunger-Dathe, Mosebach, Samann, Wolf, & Muller, 2006; Kim, Newton, & Knopp, 2002).

Das Risiko, nach einem GDM an einem Typ 1 Diabetes zu erkranken, liegt nach 5 bis 10 Jahren bei 2,3 - 10%. Den besten Vorhersagewert diesbezüglich hat der Nachweis inselzell-spezifischer Auto-Antikörper (ICA, GAD-Antikörper und/oder Antikörper gegen die Tyrosinphosphatase IA2) während der Schwangerschaft (Lobner et al., 2006).

Beim Kind sind die Langzeitfolgen eines Gestationsdiabetes noch nicht genau charakterisiert. Diskutiert werden eine vermehrte Prävalenz von Adipositas und Typ 2 Diabetes. Chronisch erhöhte intrauterine Glukosewerte führen zu einer Veränderung des fetalen Stoffwechsels, zu funktioneller und morphologischer Schädigung der fetalen  $\beta$ -Zellen und darüber zu einer nicht genetischen Disposition zum Typ 2 Diabetes in der Kindheit und Jugend (Catalano et al., 2003; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., 2010). Makrosomie des Kindes bei Geburt und adipöse Eltern, sind

mit der Entwicklung eines späteren kindlichen Übergewichts assoziiert (Schaefer-Graf et al., 2005). Die Behandlung der Patientinnen mit GDM reduziert die kindliche Makrosomierate bei Geburt, ist jedoch nicht alleine für die Langzeitprognose des Kindes verantwortlich. Hier spielen auch Faktoren wie Stillen, Art der Säuglings- und Kleinkindnahrung und Bewegungsfrühförderung eine Rolle (Kleinwechter et al., 2011).

### **1.2.3 Therapie des Gestationsdiabetes**

Die Patientinnen kommen, nach Diagnosestellung GDM, zur Erstberatung bezüglich der Therapiemöglichkeiten. 70% der Frauen können allein durch eine Umstellung der Ernährung, körperliche Bewegung und durch regelmäßige Eigenkontrolle des Blutzuckers erfolgreich therapiert werden.

Der Richtwert für den Kalorienbedarf bei normalgewichtigen Patientinnen (BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) beträgt 30-34 kcal/kg/Tag (entspricht 16-18 BEs). Bei adipösen Patientinnen ist eine adäquate Kalorienrestriktion sinnvoll. Die empfohlene Nährstoffverteilung beträgt 40-50% Kohlenhydrate, 20% Protein und 30-35% Fett (bevorzugt ungesättigte Fettsäuren). Es ist sinnvoll, die Portionsgrößen zu verringern und dafür die Energiemenge auf 5-6 Mahlzeiten pro Tag zu verteilen. Zur Erfolgskontrolle der Ernährungsumstellung sollen die Frauen tägliche Ess- und Trinkberichte mit genauen Mengenangaben anfertigen. Zusätzlich wird der Erfolg vor allem durch Blutzuckerselbstkontrollen mit plasmakalibrierten Handmessgeräten überprüft. Anfangs soll täglich, vor allem morgens nüchtern und postprandial nach den Hauptmahlzeiten, gemessen werden. Die orientierenden Einstellungsziele für die ersten 1-2 Wochen der GDM-Therapie sind in Tabelle 5 dargestellt.

Zeit	Plasma-Äquivalent	
	mg/dl	mmol/l
nüchtern, präprandial	65-95	3,6-5,3
1h postprandial	<140	<7,8
2h postprandial	<120	<6,7
mittlere Blutglukose mit Messung 1h postprandial	90-110	5,0-6,1
mittlere Blutglukose mit Messung 2h postprandial	80-100	4,4-5,6

Tabelle 5: Therapieziele bei Gestationsdiabetes (Kleinwechter et al., 2011)

Die gewünschte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft orientiert sich am BMI vor der Schwangerschaft. Gerade bei übergewichtigen und adipösen Frauen ist auf eine adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zu achten, da ein erhöhter präkonzeptionell bestehender BMI mit einem erhöhten Risiko von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sektiorate, Makrosomie) einher geht. Das „Institut of Medicine“ hat daher eine Empfehlung zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (Tabelle 6) herausgegeben.

präkonzeptioneller BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Gewichtszunahme gesamt in der Schwangerschaft (kg)
< 18,5	12,5 - 18
18,5 - 24,9	11,5 - 16
25,0 - 29,9	7 - 11,5
≥ 30	5 - 9

Tabelle 6: Empfohlener Bereich der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach den aktualisierten Empfehlungen des Institut of Medicine (*Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, 2009)

Der HbA1c Wert soll bei Diagnosestellung und im Verlauf der Schwangerschaft bestimmt werden, dient jedoch nur zur groben Orientierung. Die mittlere Blutglukosekonzentration errechnet sich aus dem Profil eines Tages und ermöglicht eine Beurteilung des Blutglukoseverlaufes bei Vernachlässigung einzelner Ausreißer. Ein Durchschnittswert von > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) zeigt eine unzureichende Stoffwechseleinstellung an und stellt die Indikation zur Therapieintensivierung. Eine mittlere Blutglukose < 90 mg/dl (5,0 mmol/l) kann auf eine zu hohe Insulindosis hinweisen und ist mit der Gefahr einer Wachstumsretardierung assoziiert (Kleinwechter et al., 2011). Da manche Patientinnen zu vorsichtig mit der Energiezufuhr sind, sollen zur zusätzlichen Absicherung Ketonteststreifen verwendet werden. In der ersten Woche nach Therapiebeginn sollen die Urinketone morgens vor dem Frühstück in frischem Urin gemessen werden. Im Verlauf dann ein- bis zweimal wöchentlich. Sind die Ketone mehr als einfach positiv, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Mangel an Kohlenhydraten vor und die Schwangere soll mehr Kalorien zu sich nehmen (Lechner et al., 2011).

Bis zu 39% der Patientinnen können alleine mit diätischen Maßnahmen die Blutzuckerzielwerte nicht erreichen. Körperliche Bewegung verbessert die Glukosetoleranz indem sie die Glukosesensitivität erhöht und so den Insulinbedarf senkt (Kim, 2010). Deshalb empfiehlt der neue Leitlinienentwurf ein einfaches Bewegungsprogramm mit geringem Verletzungsrisiko, für mindestens 30 Minuten an drei Tagen der Woche (Kleinwechter et al., 2011).

Da orale Antidiabetika in der Schwangerschaft nicht zugelassen sind, muss bei unzureichender diätischer Therapie eine Behandlung mit Insulin begonnen werden ("Gestational diabetes mellitus," 2004). Werden die in der Tabelle 5 angegebenen Zielwerte systematisch überschritten und auch eine Verbesserung der Ernährung erzielt keinen Erfolg, so ist die Indikation zur Insulintherapie gegeben. In der Schwangerschaft sind nur drei kurzwirkende Insuline (Normalinsulin, Insulin aspart und Insulin lispro) sowie ein langwirkendes Insulin (NPH-Insulin) zugelassen. Bei erhöhten morgendlichen Nüchternwerten wird mit NPH-Insulin zur Nacht begonnen, bei erhöhten postprandialen Werten wird vor den betroffenen Mahlzeiten gespritzt (Lechner et al., 2011). Für die Insulinanaloga Insulin Aspart und Insulin Lispro gibt es zwar noch nicht so viele Langzeiterfahrungen für die Therapie in der Schwangerschaft, jedoch kommt es seltener

zu Hypoglykämien als bei Humaninsulin und es sind keine Spritz-Ess-Abstände erforderlich (Hirsch, 2005).

### **1.2.3.1 Therapieanpassung in besonderen Situationen**

Ziel der Therapie des GDM ist die Vermeidung von Komplikationen, vor allem der Makrosomie des Fetus (Schaefer-Graf et al., 2005; Schaefer-Graf et al., 2011). Deshalb enthält der aktuelle Leitlinienentwurf erstmalig auch Empfehlungen zur Anpassung der Behandlungsziele an das fetale Wachstum. Ziel ist ein kontinuierliches Wachstum mit einem Abdomenumfang zwischen der 25. und 75. Perzentile. Zur Beurteilung des Wachstums des Feten soll bei Diagnose und dann im Abstand von 2 bis 3 Wochen ein Ultraschall durchgeführt werden. Bleibt der Abdomenumfang nicht zwischen der 25. und 75. Perzentile, soll eine Modifikation der Blutglukosezielwerte (Tabelle 5) in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten des Feten erfolgen. Ist der Fetus „Small for Gestational Age“ (SGA) mit einem Abdomenumfang unter der 25. Perzentile, soll die Ernährungstherapie gelockert und die Blutzuckerzielbereiche auf ein höheres Niveau angepasst werden. Besteht der Verdacht auf ein makrosomes Kind „Large for Gestational Age“ (LGA) mit einem Abdomenumfang über der 75. Perzentile sind strengere Blutzuckerwerte, häufig unter Zuhilfenahme von Insulin anzustreben.

## **1.2.4 Geburtsmedizinische Betreuung**

### **1.2.4.1 Fetale und antepartale Überwachung der Mutter**

Das Maß der fetalen Überwachung ist abhängig vom Schweregrad des mütterlichen Gestationsdiabetes sowie von weiteren Risikofaktoren. Im ersten Trimenon erfolgt, gemäß der Mutterschaftsrichtlinien, ein erstes Ultraschallscreening zwischen der 8+0 und 11+6 SSW. Bei Patientinnen mit einem vorangegangenen GDM kann, zur frühen Risikoabschätzung für kongenitale Fehlbildungen, eine Nackentransparenzmessung in der 11. bis 14. SSW durchgeführt werden. Bei einem GDM vor der 24. SSW und zusätzlichen Risikofaktoren erfolgt im 2. Trimenon eine differenzierte Organdiagnostik zwischen der 19. und 22. SSW. Im 3. Trimenon erfolgt in 2 bis 3 - wöchigen Abständen eine Biometrie des Fetus. Besonders der Abdomenumfang, vor allem im 3. Trimenon

(29. bis 40. SSW), eignet sich als Referenzgröße zur Beurteilung, ob Hyperinsulinismus (Kainer, Weiss, Huttner, & Haas, 1997) vorliegt oder die Gefahr einer Makrosomie des Feten ((Bochner et al., 1987) besteht.

Die HAPO Studie zeigte eine positive Korrelation zwischen steigenden Glukosewerten und einem erhöhten Risiko für Präeklampsie. Auch die ACHOIS Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie bei Patientinnen mit GDM ohne Intervention (Crowther et al., 2005; Metzger et al., 2008). Deshalb sind regelmäßige Blutdruck- und Urinkontrollen bei Patientinnen mit GDM dringend notwendig. Bei Frauen mit Nüchternwerten  $> 105 \text{ mg/dl}$  ( $5,8 \text{ mmol/l}$ ) oder medikamentöser Therapie ist das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod, besonders 4 bis 8 Wochen vor Entbindung erhöht (Kleinwechter et al., 2011).

#### **1.2.4.2 Geburtsplanung und Entbindung**

Alle Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes, und vor allem mit Insulinbehandlung, sollten in einer Geburtsklinik mit diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie (Perinatalzentrum Level 1 oder 2) entbunden werden (AWMF, 2010).

Bezüglich der Geburtseinleitung und der Wahl des Geburtsmodus bei Patientinnen mit GDM gibt es weder einheitlichen Empfehlungen noch große randomisierte Studien.

In der Interventionsgruppe der ACHOIS Studie wurde bei signifikant mehr Patientinnen die Geburt eingeleitet, als in der Kontrollgruppe. Dadurch konnte die Rate an schweren perinatalen Komplikationen wie Tod, Schulterdystokie, Knochenfrakturen und Plexusparese signifikant reduziert werden. Die Sectiorate war in beiden Gruppen ähnlich (Crowther et al., 2005).

In der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München, Standort Innenstadt, wird Patientinnen mit einem gut eingestellten GDM das Überschreiten des Termins (max. 1 Woche) erlaubt (Metzger et al., 2007). Frauen, die eine Insulintherapie erhalten, werden respektive am Termin eingeleitet. Dies geschieht unabhängig vom Schätzgewicht. Zunächst wird eine vaginale Geburt angestrebt. Sollte das Schätzgewicht über 4500 g betragen, wird eine Sectio empfohlen. Bei frühen Anzeichen

einer Makrosomie oder ausgeprägten mütterlichen Beschwerden wird die Geburt auch ab der 38+0 SSW eingeleitet (Kleinwechter et al., 2011).

#### **1.2.4.3 Postpartale Betreuung von Mutter und Kind**

Postnatale Hypoglykämien gehören zu den wichtigsten Komplikationen für Neugeborene von Müttern mit diabetischer Stoffwechselleage in der Schwangerschaft. Klinisch äußern sich postnatale Hypoglykämien in Trinkschwäche, muskulärer Hypotonie, Hypothermie, schrillem Schreien, Tremor, Apathie und zerebralen Krampfanfällen (Deshpande & Ward Platt, 2005). Um diese zu vermeiden, erfolgen neben der klinischen Überwachung, präprandiale Blutzuckerkontrollen aus Kapillarblut nach 30 Minuten und dann nach 1, 3, 6, 12, 24 und 48 Lebensstunden. Präventiv sollte im Alter von 30 Minuten im Kreissaal eine Frühfütterung erfolgen. Entweder durch Anlegen oder falls dies nicht möglich ist, mit einer hydrolysierten Formula oder Maltodextrin 15 %. Ab einem Alter von 2-3 Stunden werden Werte von 45 mg/dl (2,5 mmol/l) angestrebt. Bei niedrigeren Blutzuckerwerten sollte eine Fütterung sowie eine neonatologische Betreuung und Therapieplanung erfolgen. Besonders wichtig ist eine konsequente prä- und postpartale Stillförderung (AWMF, 2010).

Bei Patientinnen mit GDM sollte die Blutglukose unter der Geburt zwischen 80 und 130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l) liegen. Bei Frauen mit einem diätetisch gut eingestellten GDM sind peripartal keine Blutzuckermessungen nötig. Bei insulinpflichtigem GDM empfiehlt die Leitlinie hingegen eine zweistündliche Blutglukosemessung. Postpartal bildet sich bei den meisten Frauen die Glukosetoleranzstörung wieder zurück. Meistens kann die Insulintherapie dann beendet werden. Um diese Entscheidung zu überprüfen, wird am 2. Tag postpartum ein 4-Punkte-Tagesprofil durchgeführt (Kleinwechter et al., 2011).

#### **1.2.4.4 Nachsorge**

Frauen mit einem GDM haben sowohl ein erhöhtes Risiko erneut an einem Gestationsdiabetes zu erkranken, sowie bereits in den ersten 10 Jahren oder später einen Diabetes zu entwickeln. Deshalb ist eine kontinuierliche Nachsorge besonders

wichtig. Bei normalen Blutglukosewerten postpartum, soll 6 - 12 Wochen nach der Geburt erneut ein 75-g oGTT durchgeführt werden. Um eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Typ 2 Diabetes frühzeitig zu erkennen, soll der orale Glukosetoleranztest dann im Abstand von 2 -3 Jahren wiederholt werden (Metzger et al., 2007).

## 2 Fragestellung

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes nimmt in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zu. Der Zusammenhang zwischen den mütterlichen Blutglukosewerten und Komplikationen ist in vielen Studien nachgewiesen worden. Im Jahr 2011 wurde durch die Deutsche Diabetes Gesellschaft aufgrund der Ergebnisse der HAPO Studie eine neue Leitlinie für die Diagnostik des Gestationsdiabetes verfasst.

Die Promotionsarbeit hat sich mit folgenden Fragestellungen beschäftigt:

1. Welche Charakteristika weisen die Patientinnen mit Gestationsdiabetes im selektionierten Patientengut des Diabeteszentrums der Universität München - Campus Innenstadt auf und wie gut ist die Stoffwechseleinstellung der Patientinnen?
2. Wie hoch ist die Rate an maternalen und kindlichen Komplikationen und gibt es Unterschiede, wenn die Diagnose „Gestationsdiabetes“ nach den alten oder den neuen Grenzwerten durchgeführt worden ist?
3. Wie gut ist die Dokumentation des Behandlungsablaufes im Diabeteszentrum und welchen Bedarf an Verbesserungen gibt es?

Mit diesen Untersuchungen sollten Daten generiert werden, die es erlauben, grundlegende Unterschiede hinsichtlich der Güte der Stoffwechseleinstellung und der Komplikationsrate im Vergleich zu publizierten Studien zu erfassen. Gleichzeitig sollte die Arbeit dazu dienen, das Qualitätsmanagement des Diabeteszentrums in der Betreuung von Gestationsdiabetikerinnen weiter zu verbessern.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die retrospektive Analyse umfasste 343 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.06.2011 im Diabeteszentrum der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München betreut wurden. 46 Patientinnen wurden aufgrund von schweren Grunderkrankungen, fehlenden oder nicht pathologischen oGTT Werten ausgeschlossen. 297 Patientinnen mit der Diagnose Gestationsdiabetes wurden eingeschlossen (GDM-Kollektiv). 167 Patientinnen entbanden ihre Kinder in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München. Davon wurden 62 Frauen diätetisch behandelt und bei 105 Patientinnen lag ein insulinpflichtiger GDM vor. Von diesen 167 Frauen lagen sowohl Daten zur Entbindung als auch Daten zu den Kindern vor. 130 Patientinnen entbanden ihre Kinder in anderen Kliniken.

Als Vergleichskollektiv wurden alle Frauen erfasst, die im selben Zeitraum ebenfalls an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München entbunden haben. Es handelte sich hierbei um 8773 Frauen.

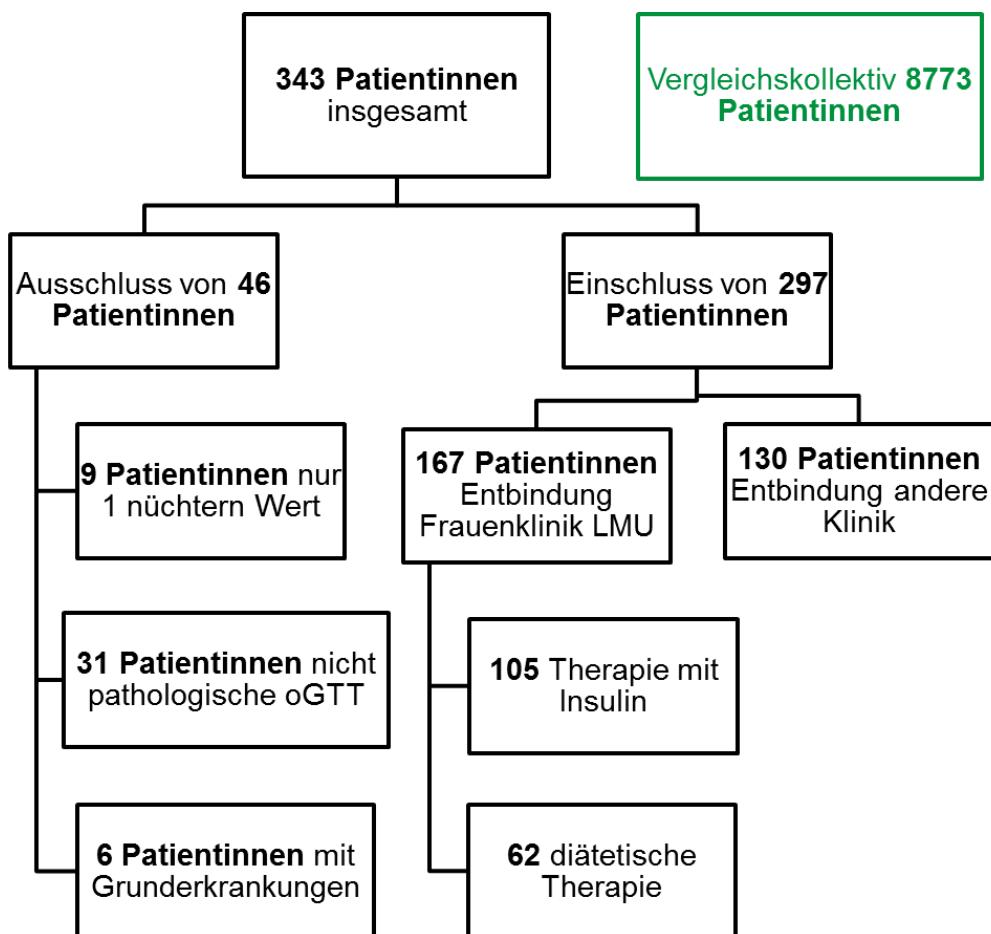


Abbildung 3: Übersicht des Patientenkollektivs

### 3.2 Verwendete Dokumentationsprogramme

Die maternalen Daten wurden retrospektiv aus den Dokumentationssystemen EMIL (Intelligent Technology Computing, Marburg) und dem lokalen Intranetsystem der Klinik (LAMP-IS) im Diabeteszentrum erhoben. Die mittlere Blutglukose wurde mit dem Accu-Chek Aviva Blutzuckermessgerät (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim) ausgewertet und dokumentiert. Die perinatalen Daten wurden aus dem Geburtendokumentationsprogramm PIA-Fetal Database (GE Healthcare, München) in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe erhoben.

### 3.3 Untersuchungsparameter der Patientinnen mit GDM

#### 3.3.1 Anamnestische Daten

Es wurde dokumentiert, ob die Patientinnen einen Migrationshintergrund hatten oder deutscher Abstammung waren. Das Alter der Patientinnen bezog sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung GDM in der Schwangerschaft mittels 75-g oGTT. Die Größe und das präkonzeptionelle Gewicht wurden anamnestisch oder aus dem Mutterpass erhoben. Der präkonzeptionelle BMI wurde mit folgender Formel berechnet:  $BMI = \frac{\text{Körpermasse (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$ . Die familiäre Disposition bezüglich Diabetes mellitus Typ 1, Typ 2 oder Gestationsdiabetes und dem Grad der Verwandtschaft wurde ebenfalls anamnestisch erfragt. Ebenso dokumentiert wurden Begleiterkrankungen, ob ein GDM in vorherigen Schwangerschaften bestanden hatte und ob ein Kind mit einem Geburtsgewicht > 4000 g geboren worden war. Abgaben zu Gravida, Para und vorausgegangenen Aborten/Totgeburen wurden erfragt oder aus dem Programm PIA-Fetal Database erhoben.

#### 3.3.2 Diagnosestellung

Die Diagnose Gestationsdiabetes wurde mittels 75-g oGTT gestellt. Die Ergebnisse des oGTT wurden im LAMP-IS dokumentiert.

Der Test wurde morgens durchgeführt. Die Frauen sollten sich an den drei vorangegangenen Tagen normal bzw. mit mindestens 150 g Kohlenhydraten pro Tag ernährt haben. Während des Testes durften die Patientinnen nicht essen, trinken, rauchen und oder körperlich aktiv sein. Zum Zeitpunkt null wurde eine Blutentnahme zur Nüchternglukose-Bestimmung (Kapillarblut oder venöses Plasma) durchgeführt. Danach mussten die Patientinnen 75 g Oligosaccharide, gelöst in 300 ml Flüssigkeit, innerhalb von fünf Minuten trinken (Accu-Chek Dextro O.G-T., Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim). Weitere Blutentnahmen zur Glukosebestimmung (Kapillarblut oder venöses Plasma) erfolgten nach 60 min und 120 min. Für die Diagnosestellung reichte ein pathologischer Wert (Tabelle 3).

Handelsübliche Messgeräte zur Blutzuckerselbstkontrolle waren aufgrund der zulässigen Schwankungsbreite der Messergebnisse (bis zu 15 %) nicht für die Diagnostik zugelassen.

### **3.3.3 Therapie und Verlaufskontrolle**

Nach Diagnosestellung erhielten die Patientinnen einen Termin in der Diabetesberatung zur Durchführung der diätetischen Therapie und Ernährungsumstellung. Bei dem darauffolgenden Arzttermin im Diabeteszentrum wurden folgende Parameter erhoben: Schwangerschaftswoche, Gewicht, Autoantikörper gegen Insulin (IAA), Tyrosinphosphatase IA-2 (IA2-A), Glutaminsäure Decarboxylase (GADA), C-Peptid, Blutdruck, HbA1c, Fructosamin, Serumkreatinin, mittlere Blutglukose, Urinstatus, medikamentöse Therapie. Die Laborwerte wurden im Labor für klinische Chemie der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU bestimmt. Die HbA1c Werte wurden im Abstand von ca. 4 Wochen kontrolliert. Bei unzureichender diätetischer Therapie wurde eine Insulintherapie begonnen.

### **3.3.4 Ultraschall**

Neben der Betreuung der Patientinnen im Diabetes Zentrum waren parallel 167 Frauen zur pränatalen sonographischen Kontrolle in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München angebunden. Retrospektiv wurden die Messwerte vom ersten und letzten durchgeführten Ultraschall erhoben. Als Standardmessungen wurden der biparietale Durchmesser (BPD), der frontookzipitale Durchmesser (FO), der Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) ermittelt. Besonders der Abdomenumfang eignet sich zur Beurteilung des fetalen Wachstums. Nach Hadlock lassen sich die absoluten fetalen Abdominalumfänge, bezogen auf die SSW, in Perzentilenbereiche einteilen (Hadlock, Deter, Harrist, & Park, 1984).

### **3.3.5 Entbindungsdaten**

Von den 167 Patientinnen, die ihre Kinder in der gynäkologischen Klinik der LMU entbanden, konnten wir maternale und kindliche Daten zur Geburt erheben. Erfasst

wurden mütterliches Gewicht und BMI vor Entbindung, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche und Tag der Entbindung, Geburtsmodus, Dammrisse und Komplikationen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, zervikale Insuffizienz, Oligo/Polyhydramnion, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehentätigkeit). Von den Kindern wurden Geburtsgewicht, Gewichtsperzentilen, Länge, Kopfumfang, Geschlecht, APGAR nach 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten, Nabelschnur-BGA (pH-Wert, BE), Hypoglykämie und stationäre Aufnahme erfasst. Die Neugeborenen wurden anhand der Gewichtsperzentilen in „Small for Gestational Age“ (SGA, <10. Perzentile), normalgewichtig ( $\geq 10.$  bis  $\leq 90.$  Perzentile) und „Large for Gestational Age“ (LGA, >90. Perzentile), eingeteilt (Wendland et al., 2012; J. Zhang, Merialdi, Platt, & Kramer, 2010).

### **3.4 Untersuchungsparameter des Vergleichskollektivs**

Beim Vergleichskollektiv handelte es sich um alle Frauen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.06.2011 ihre Kinder in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München entbanden. Die Daten wurden aus dem Programm PIA-Fetal Database erhoben.

Maternale Eigenschaften umfassten Alter bei Entbindung, Gewicht und BMI vor und nach der Schwangerschaft sowie die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Auch Gravida/ Para und die Schwangerschaftswoche der Entbindung wurden erhoben. Beim Vergleichskollektiv existieren ebenfalls Daten zum Entbindungsmodus sowie das kindliche Geburtsgewicht und die Gewichtsperzentilen.

### **3.5 Statistische Methoden**

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 20 für Microsoft Windows.

In der deskriptiven Analyse, wurden die qualitativen Merkmale, in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Als statistischer Test wurde hier der Chi-Quadrat Test bzw. der exakte Test nach Fisher verwendet. Zur Erfassung der quantitativen Merkmale wurden Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung), Median, Minimum und Maximum

bestimmt. Die Gruppenvergleiche wurden, aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen in den beiden Gruppen, mit dem Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Die durchgeführten Tests sind alle zweiseitig und bei einem p-Wert von < 5 % besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ; 5%-Signifikanzniveau). Alle p-Werte sind explorativ und nicht für multiples Testen korrigiert.

Die Tabellen und Abbildungen wurden mit Microsoft Excel 2010 oder mit der SPSS Version 20 erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vergleich GDM-Kollektiv vs. Vergleichskollektiv

Die Charakteristika der Patienten mit GDM und des Vergleichskollektivs sind in der Abbildung 4 und der Tabelle 7 dargestellt.

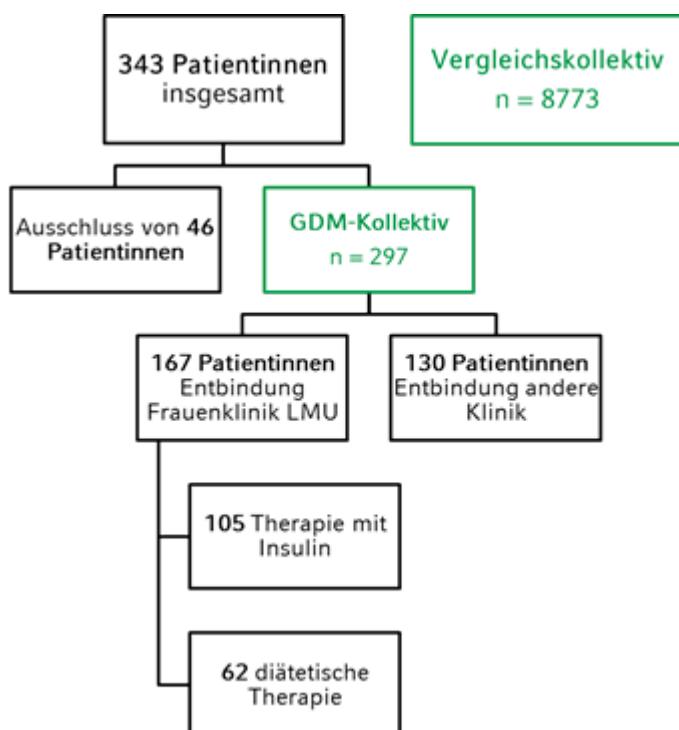


Abbildung 4: Übersicht des Patientenkollektivs: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv

mütterliche Eigenschaften	GDM-Kollektiv			Vergleichskollektiv			p-Wert
	n	Mittelwert ± SD	Median	n	Mittelwert ± SD	Median	
Alter (Jahre)	297	32,9 ± 5,4	33	8773	32,6 ± 5,3	33	0,574
Größe (m)	278	1,70 ± 0,1	1,65	8487	1,68 ± 0,1	1,68	< 0,0001
Gewicht vor SS (kg)	219	70,6 ± 16,2	66,4	8404	64,0 ± 11,4	62,0	< 0,0001
BMI vor SS (kg/m <sup>2</sup> )	216	25,8 ± 5,6	24,7	8248	22,8 ± 4,7	21,8	< 0,0001
Gewicht vor Entbindung (kg)	170	85,0 ± 17,0	82,5	8540	78,1 ± 12,2	76,5	< 0,0001
BMI vor Entbindung (kg/m <sup>2</sup> )	169	31,1 ± 5,6	30,4	8370	27,9 ± 6,1	27,1	< 0,0001
Gewichtszunahme (kg)	166	13,0 ± 7,4	12,9	8338	14,2 ± 5,2	14	0,006
Gravida	279	2,3 ± 1,5	2,0	8737	2,0 ± 1,2	2,0	< 0,0001
Para	257	1,9 ± 1,1	2,0	8737	1,6 ± 0,9	1,0	0,001

Tabelle 7: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: mütterliche Eigenschaften

Bei 279 Patientinnen wurden Angaben zu Gravida und bei 257 zu Para dokumentiert. Das Maximum lag bei 15G10P. Im Mittel betrug die Anzahl der Schwangerschaften  $2,3 \pm 1,5$  und die Anzahl an Geburten  $1,9 \pm 1,1$ . Im Median waren es 2 Gravida und 2 Para. Im Vergleichskollektiv existierten von 8737 Frauen Angaben zu Gravida und Para. Das Maximum an Schwangerschaften und Geburten lag ebenfalls bei G15P10. Der arithmetische Mittelwert betrug  $2 \pm 1,2$  Gravida und  $1,6 \pm 0,9$  Para. Der Median lag bei 2G1P.

Die 297 Patientinnen des GDM-Kollektivs waren bei Diagnosestellung Gestationsdiabetes zwischen 19 und 46 Jahre alt. Im Mittel betrug das Alter  $32,9 \pm 5,4$  Jahre und der Median lag bei 33 Jahren. In der Altersverteilung in 5-Jahres-Kategorien (Abb. 4) fiel auf, dass ein Drittel (31,3 %) der Patientinnen zwischen 31 und 35 Jahre alt waren.

Die 8772 Frauen des Vergleichskollektivs waren bei Entbindung zwischen 14 und 49 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug  $32,6 \pm 5,3$  Jahre und der Median 33 Jahre. 37,4 % der Frauen ( $n = 3284$ ) waren, wie im GDM-Kollektiv, zwischen 31 und 35 Jahre alt (Abb. 4).

Bezogen auf das Alter lassen sich, bei der Gegenüberstellung beider Gruppen, keine signifikanten Unterschiede feststellen ( $p = 0,574$ ) (Tab. 7).

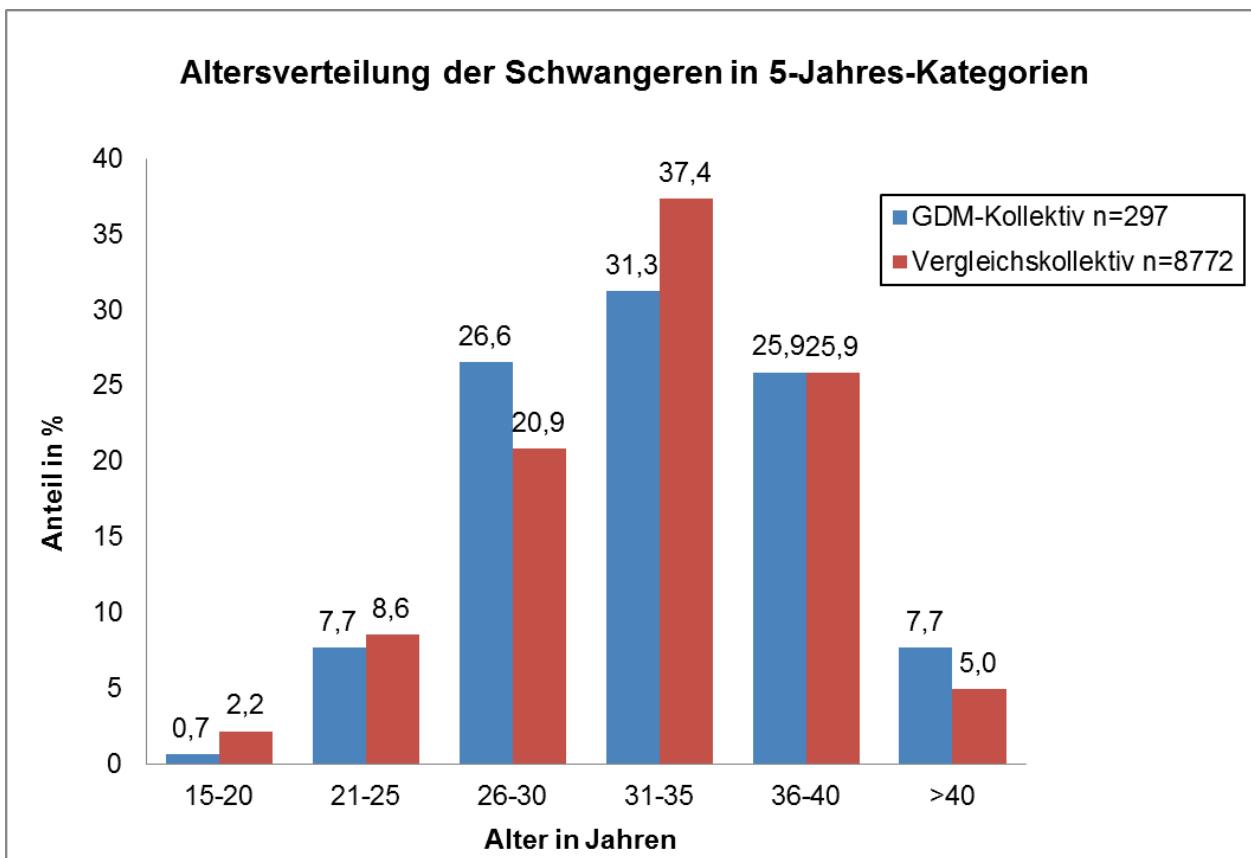


Abbildung 5: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Altersverteilung in 5-Jahres-Kategorien

Im GDM-Kollektiv konnte von 217 Patientinnen das Gewicht vor der Schwangerschaft erhoben werden. Die Gewichtsspanne lag zwischen 45 und 130 kg. Im Mittel waren die Frauen  $70,6 \pm 16,2$  kg schwer und der Median lag bei 66,4 kg.

Bei 8404 Frauen des Vergleichskollektivs wurde das Gewicht vor der Schwangerschaft dokumentiert. Die Spanne lag hier zwischen 35 und 165 kg. Das mittlere Gewicht betrug  $63,9 \pm 11,4$  kg, der Median 62,0 kg. Die Patientinnen mit GDM waren im Mittel 6,7 kg schwerer als Frauen ohne GDM ( $p < 0,0001$ ) (Abbildung 5).

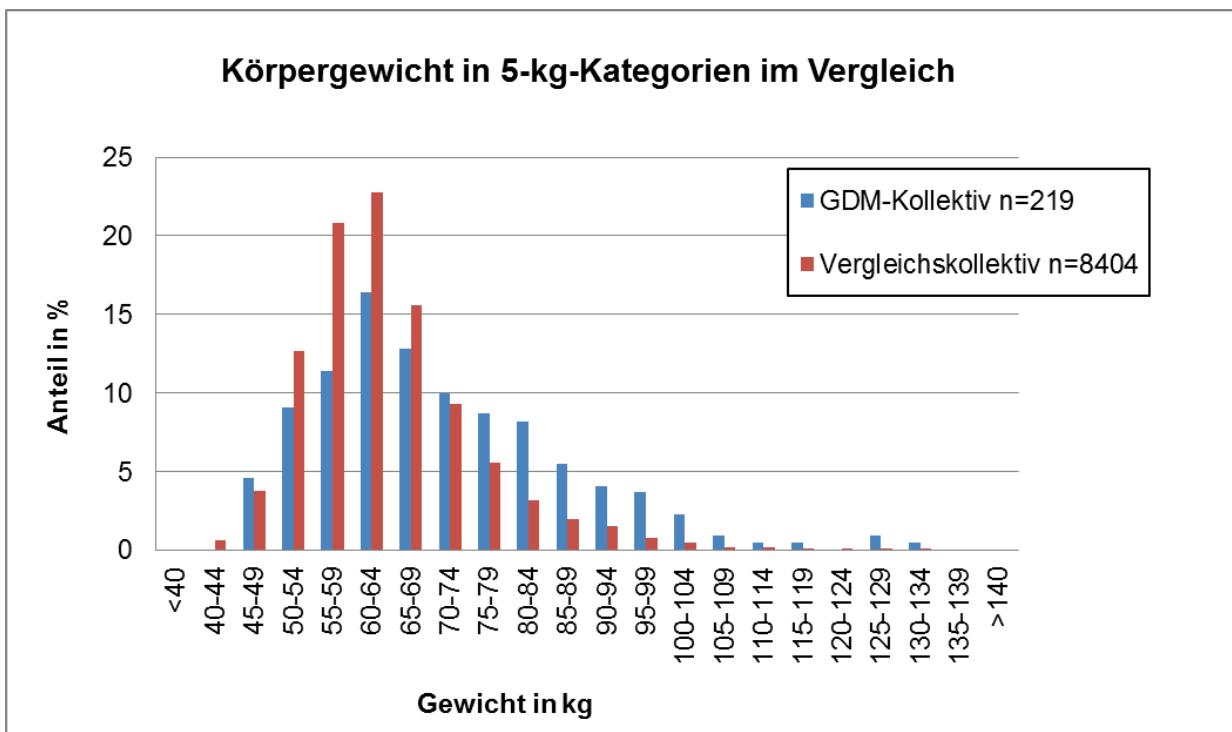


Abbildung 6: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Gewichtsverteilung vor der Schwangerschaft in 5-kg-Kategorien

Bei Patientinnen mit Gestationsdiabetes lag die Spanne der BMI-Werte vor der Schwangerschaft zwischen 16,5 und 53,4 kg/m<sup>2</sup>. Der arithmetische Mittelwert lag bei  $25,8 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> und der Median bei 24,7 kg/m<sup>2</sup>.

Im Vergleich dazu betrug die Spanne der BMI-Werte beim Vergleichskollektiv 14,2 bis 55,4 kg/m<sup>2</sup>. Der BMI vor der Schwangerschaft betrug im Mittel  $22,8 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> und im Median 21,8 kg/m<sup>2</sup>. Im Mittel war der BMI vor der Schwangerschaft von Frauen mit GDM um 3,0 kg/m<sup>2</sup> höher. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 7).

Die Diagramme in Abbildung 7 zeigen die prozentualen Anteile der Frauen und Patientinnen in den verschiedenen BMI-Kategorien. Bei den Gestationsdiabetikerinnen waren bei Diagnosestellung nur 50% der Frauen normalgewichtig (BMI = 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), 29 % litten unter Übergewicht (BMI = 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) und 19 % unter Adipositas Grad I bis III (30 bis  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Im Gegensatz dazu waren 74 % der Frauen ohne GDM normalgewichtig, 15 % wiesen einen präadipösen BMI auf und 5 % litten unter Adipositas Grad I bis III.

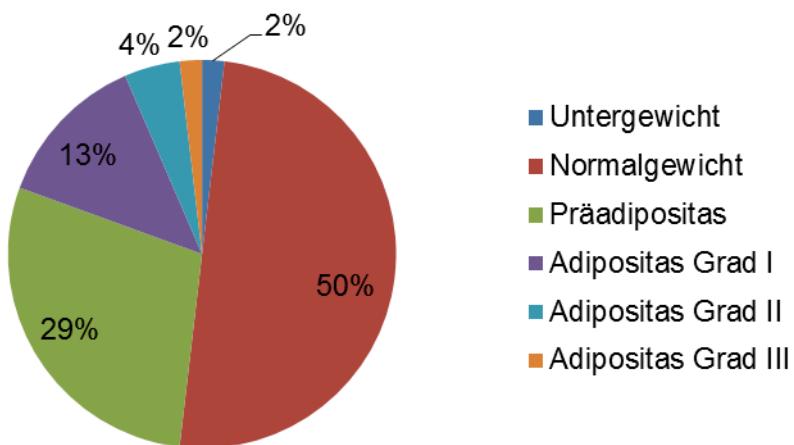
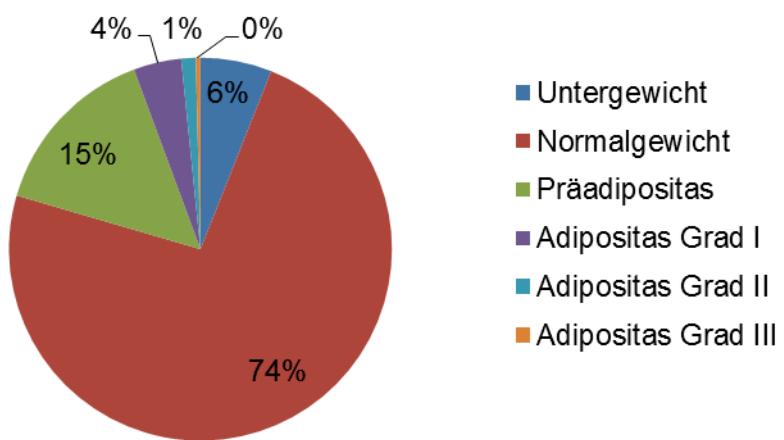
**BMI vor der Schwangerschaft GDM-Kollektiv  
(n=216)****BMI vor der Schwangerschaft  
Vergleichskollektiv (n=8248)**

Abbildung 7: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: BMI-Verteilung

#### 4.1.1 Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft

Von 170 Gestationsdiabetikerinnen wurde das Gewicht vor der Entbindung erfasst. Die Gewichtsspanne reichte von 48,7 bis 138,3 kg. Der arithmetische Mittelwert betrug 85,0 ( $\pm 17,0$ ) kg und der Median lag bei 82,5 kg.

In dem Vergleichskollektiv wurde von 8540 Frauen das Gewicht vor der Entbindung erfasst. Der arithmetische Mittelwert war  $78,1 \pm 12,2$  kg und der Median betrug 76,5 kg. Die Spanne der Gewichtsverteilung betrug 42,7 bis 180,0 kg.

Wie auch vor der Schwangerschaft, waren die Patientinnen vor der Entbindung im Mittel schwerer als die Frauen ohne GDM. Der Gewichtsunterschied betrug 6,9 kg ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 7, Tab. 7).

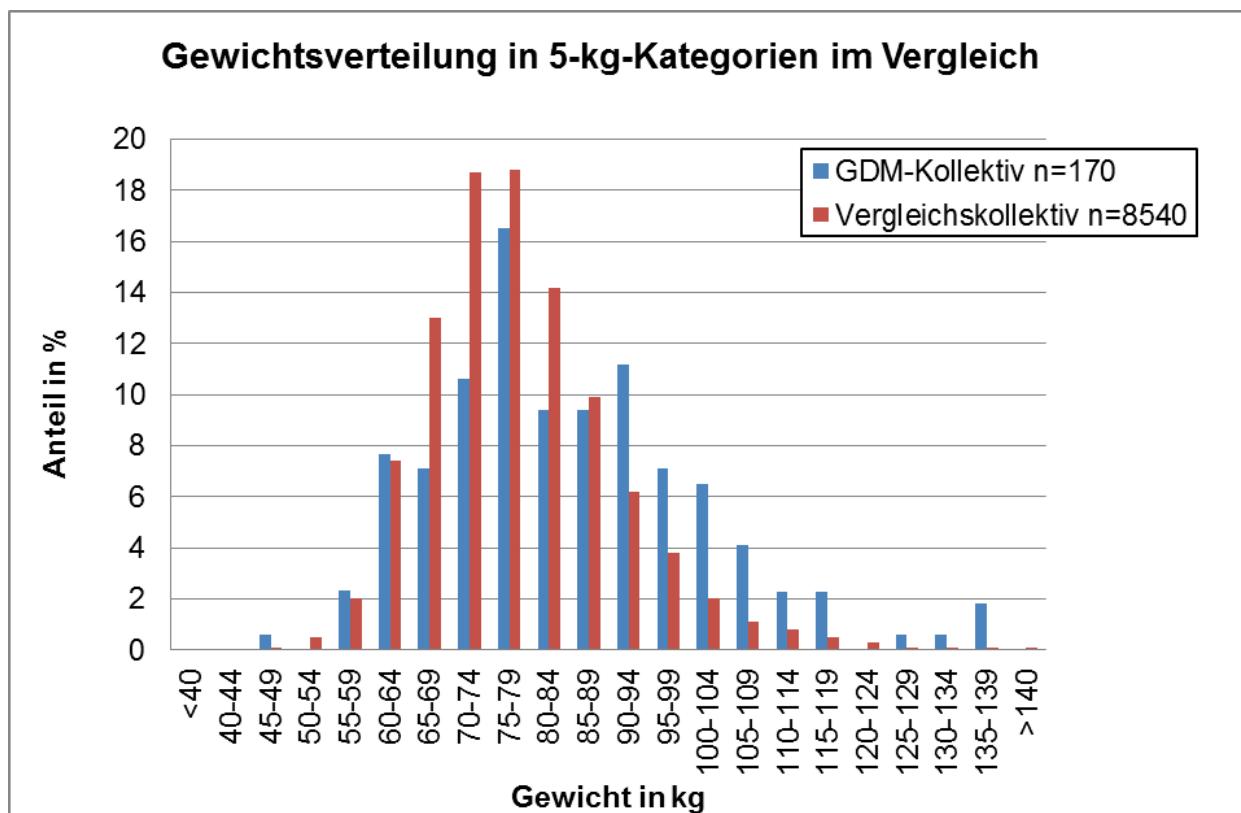


Abbildung 8: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Gewichtsverteilung vor der Entbindung in 5-kg-Kategorien

Von 166 Patientinnen lag sowohl das Gewicht vor der Schwangerschaft, als auch vor der Entbindung vor. In diesen Fällen konnte die Gewichtszunahme ermittelt werden.

Zwei Patientinnen nahmen an Gewicht ab, eine Patientin um 36 kg, die andere um 7 kg. Bei einer Patientin blieb das Gewicht konstant. Die maximale Gewichtszunahme lag bei 37 kg. Der arithmetische Mittelwert lag bei  $13 \pm 7,4$  kg und der Median betrug 12,9 kg. Im Vergleich dazu lag die Spanne der Gewichtszunahme im Vergleichskollektiv ( $n=8338$ ) zwischen 0,0 und 56,0 kg. Der arithmetische Mittelwert betrug  $14,2 \pm 5,2$  kg und der Median lag bei 14,0 kg. Somit nahmen die Frauen ohne GDM in der Schwangerschaft im Mittel 1,2 kg mehr zu.

Bei 165 Patientinnen aus dem GDM-Kollektiv lagen sowohl Daten zum BMI vor der Schwangerschaft als auch zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft vor. Beim Vergleichskollektiv waren es 8185 Frauen.

Abbildung 9 zeigt die mittlere Gewichtszunahme der GDM-Patientinnen und der Frauen des Vergleichskollektivs, eingeteilt in die vier BMI-Klassen.

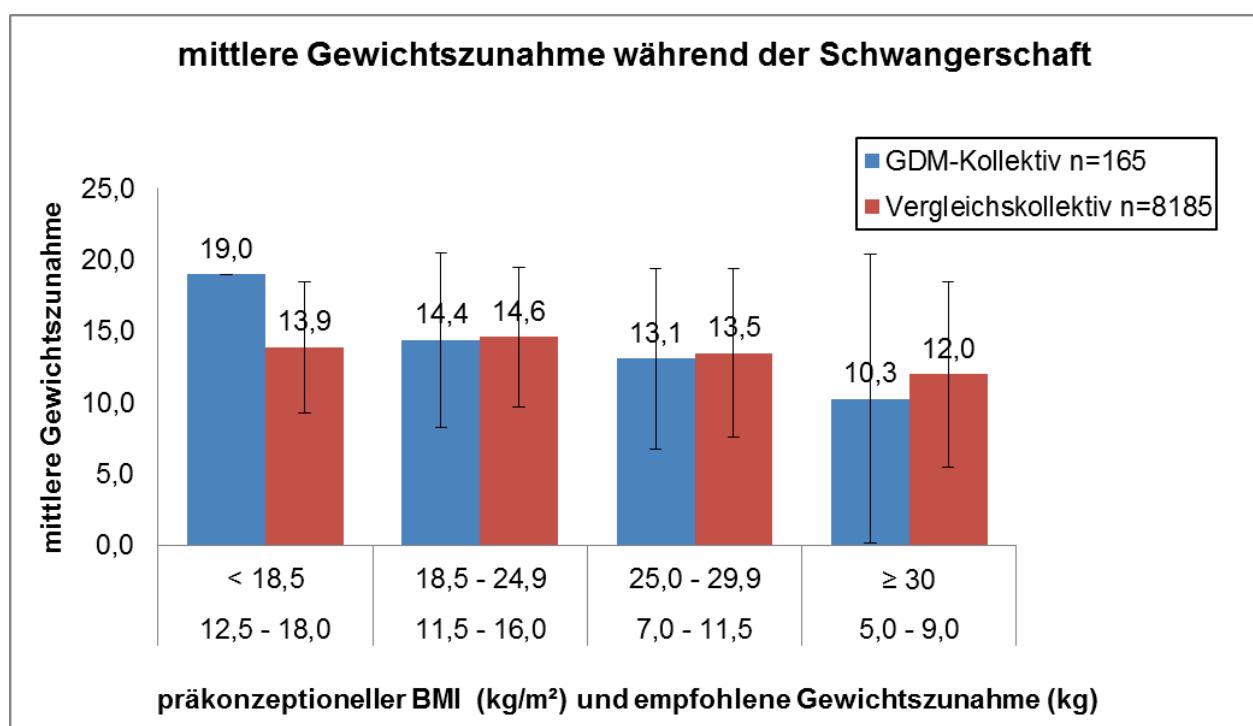


Abbildung 9: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Mittlere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, bezogen auf die verschiedenen BMI-Klassen.

Bei den Gestationsdiabetikerinnen war nur eine Patientin untergewichtig. Sie nahm im Lauf der Schwangerschaft 19 kg zu. Daher lässt sich in dieser Gewichtsklasse keine Aussage im Vergleich zum Vergleichskollektiv machen. In den verbleibenden 3 BMI-Klassen fällt auf, dass die Patientinnen mit Diabetes im Mittel weniger zugenommen haben als die Frauen ohne GDM.

Bei 169 Patientinnen konnte vor der Entbindung der BMI ermittelt werden. Die Spanne lag zwischen 19,0 und 53,4 kg/m<sup>2</sup>. Im Mittel betrug der BMI  $31,1 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> und der Median lag bei 30,4 kg/m<sup>2</sup>.

Im Vergleichskollektiv waren bei 8370 Frauen BMI-Werte vor der Entbindung dokumentiert. Die Spanne lag hier zwischen 15,2 und 125,0 kg/m<sup>2</sup>. Der arithmetische Mittelwert lag bei  $27,9 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> und der Median bei 27,1 kg/m<sup>2</sup>.

Im Mittel war der BMI von Frauen mit GDM vor der Entbindung um 3,2 kg/m<sup>2</sup> höher. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) (Tabelle 7).

#### **4.1.2 Diagnosestellung und Therapie des Gestationsdiabetes im GDM-Kollektiv**

Die Diagnose GDM wurde im Mittel in der  $28. \pm 5,9$  Schwangerschaftswoche (Median 28. SSW) gestellt.

Bei 20,9 % der Patientinnen wurde der 75-g oGTT in einer anderen Klinik oder Praxis durchgeführt und die Frauen kamen schon mit der Diagnose GDM zur Therapie in das Diabeteszentrum der LMU München. Hier lagen keine Messwerte vor.

Bei 235 Frauen lagen Nüchternwerte vor. Der arithmetische Mittelwert lag bei 88,5 ( $\pm 11,8$ ) mg/dl und der Median betrug 89,0 mg/dl. Der 1h-Wert ( $n = 234$ ) lag im Mittel bei 193,4 ( $\pm 25,2$ ) mg/dl und der Median betrug 193,0 mg/dl. Der 2h-Wert ( $n = 231$ ) lag im Mittel bei 146,7 ( $\pm 30,8$ ) mg/dl und der Median betrug 146,0 mg/dl (Tab. 8)

Einen Überblick zu den Grenzwerten im 75-g oGTT gibt Tabelle 3. Im Mittel und im Median war bei den GDM-Patientinnen nur der 1h-Wert pathologisch.

<b>Diagnosestellung</b>	<b>n</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Zeitpunkt (Woche)	263		$28,0 \pm 5,9$	28,0	7	39
75-g 2h oGTT						
Nüchtern Glucose (mg/dl)	235		$88,5 \pm 11,8$	89,0	60,0	136,0
1h-Wert (mg/dl)	234		$193,4 \pm 25,2$	193,0	108,0	284,0
2h-Wert (mg/dl)	231		$146,7 \pm 30,8$	146,0	79,0	239,0
OGTT auswärts durchgeführt	297	62 (20,9)				

Tabelle 8: GDM-Kollektiv: Diagnosestellung des Gestationsdiabetes

In Tabelle 9 sind die wichtigsten Daten zur Therapie zusammengefasst. Bei allen Patientinnen wurde direkt nach Diagnosestellung (Tab. 8) mit einer diätetischen Therapie begonnen.

Bei 53,5 % der Patientinnen war im Verlauf eine medikamentöse Therapie mit Insulin indiziert. Diese wurde im Mittel in der  $30. \pm 5,8$  SSW und im Median in der 31. SSW begonnen.

<b>Therapie GDM</b>	<b>n</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Therapie Diät	297	297 (100)				
ab SSW	270		$28,9 \pm 5,9$	29,0	7	39
Therapie Insulin	297	159 (53,5)				
ab SSW	154		$29,9 \pm 5,8$	30,5	7	39

Tabelle 9: Therapie des Gestationsdiabetes

#### **4.1.3 Schwangerschaftsverlauf und Geburtskomplikationen**

Tabelle 10 zeigt die Geburtsrisiken und Komplikationen während der Schwangerschaft bei den Patientinnen des GDM-Kollektivs an. Bei 167 Patientinnen lagen Informationen zu Geburtsrisiken oder Komplikationen vor. Die Raten an schwerwiegenden Komplikationen, wie Plazentainsuffizienz oder intrauteriner Fruchttod waren sehr gering (Tabelle 11).

Bei den Frauen aus dem Vergleichskollektiv konnten keine vergleichbaren Daten erhoben werden.

<b>Geburtsrisiken/ Komplikationen</b>	<b>GDM-Kollektiv</b>	
	<b>n</b>	<b>n (%)</b>
Risiken insgesamt	167	76 (45,5)
Oligohydramnion	167	7 (4,2)
Polyhydramnion	167	9 (5,4)
vorzeitiger Blasensprung	167	40 (24,0)
Wachstumsretardierung	167	7 (4,2)
grünes Fruchtwasser	167	18 (10,8)
(V.a.) Amnioninfektionssyndrom	167	1 (0,6)
Pfropfpräklampsie	167	1 (0,6)
leichte Präklampsie	167	1 (0,6)
(V.a.) Plazentainsuffizienz	167	2 (1,2)
vorzeitige Plazentalösung	167	1 (0,6)
intrauteriner Fruchttod	167	1 (0,6)

Tabelle 10: Geburtsrisiken und Komplikationen bei den Gestationsdiabetikerinnen

In der Tabelle 11 werden die Parameter zum Geburtsverlauf des GDM- und des Vergleichskollektivs zusammengefasst.

Outcomeparameter	Vergleichskollektiv				GDM-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	
SSW Entbindung	8770		39,6 ± 2,6	40,0	172		39,4 ± 1,6	40,0	< 0,0001
Geburtsmodus									
spontan	8764	5146 (58,7)			168	100 (59,5)			0,252
Vakuumextraktion	8764	1274 (14,5)			168	16 (9,5)			
Forceps	8764	26 (0,3)			168	0 (0,0)			
primäre Sectio	8764	1258 (14,4)			168	25 (14,9)			
sekundäre Sectio	8764	1060 (12,1)			168	27 (16,1)			
Schulterdystokie					167	2 (1,2)			

Tabelle 11: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Übersicht über die Outcomeparameter

Von 172 Patientinnen wurde der Zeitpunkt der Entbindung dokumentiert. Sie entbanden ihre Kinder im Mittel in der  $39. \pm 1,6$  SSW und im Median in der 40. SSW. Die früheste Entbindung fand in der 32+5 SSW statt und die späteste in der 41+2 SSW.

Vergleichskollektiv lagen von 8773 Frauen Daten zum Zeitpunkt der Entbindung vor. Bei drei Frauen war der Zeitpunkt der Entbindung nicht mit einem Überleben der Kinder vereinbar (14., 15. und 20. SSW). Die Spanne des Entbindungszeitraumes lag bei den 8770 lebend geborenen Kindern zwischen der 21. und der 43. SSW. Der mittlere Zeitpunkt der Entbindung betrug  $39 \pm 2,6$  Wochen und im Median entbanden die Frauen in der 40. SSW.

60 % der Gestationsdiabetikerinnen entbanden ihre Kinder spontan, bei den Frauen ohne Diabetes waren es 59 %. Bei 9,5 % der Patientinnen mit GDM musste eine vaginal operative Entbindung (Vakuumextraktion) durchgeführt werden. Bei den gesunden Frauen, war bei 14,5 % eine VE indiziert und bei 0,3 % kam es zu einer Zangengeburt (Forceps). Bei 31 % der Patientinnen wurde eine Sectio caesarea durchgeführt (15 % primäre Sectio, 16 % sekundäre Sectio). Bei den Frauen im Vergleichskollektiv wurden bei 14 % eine primäre und bei 12 % eine sekundäre Sectio durchgeführt.

Daten zur Häufigkeit von Schulterdystokien konnten nur im GDM-Kollektiv erhoben werden.

Die Raten von primärer und sekundärer Sectio caesarea waren im GDM-Kollektiv nicht erhöht. Der Vergleich der beiden Kollektive, bezogen auf den Geburtsmodus, zeigt keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,252).

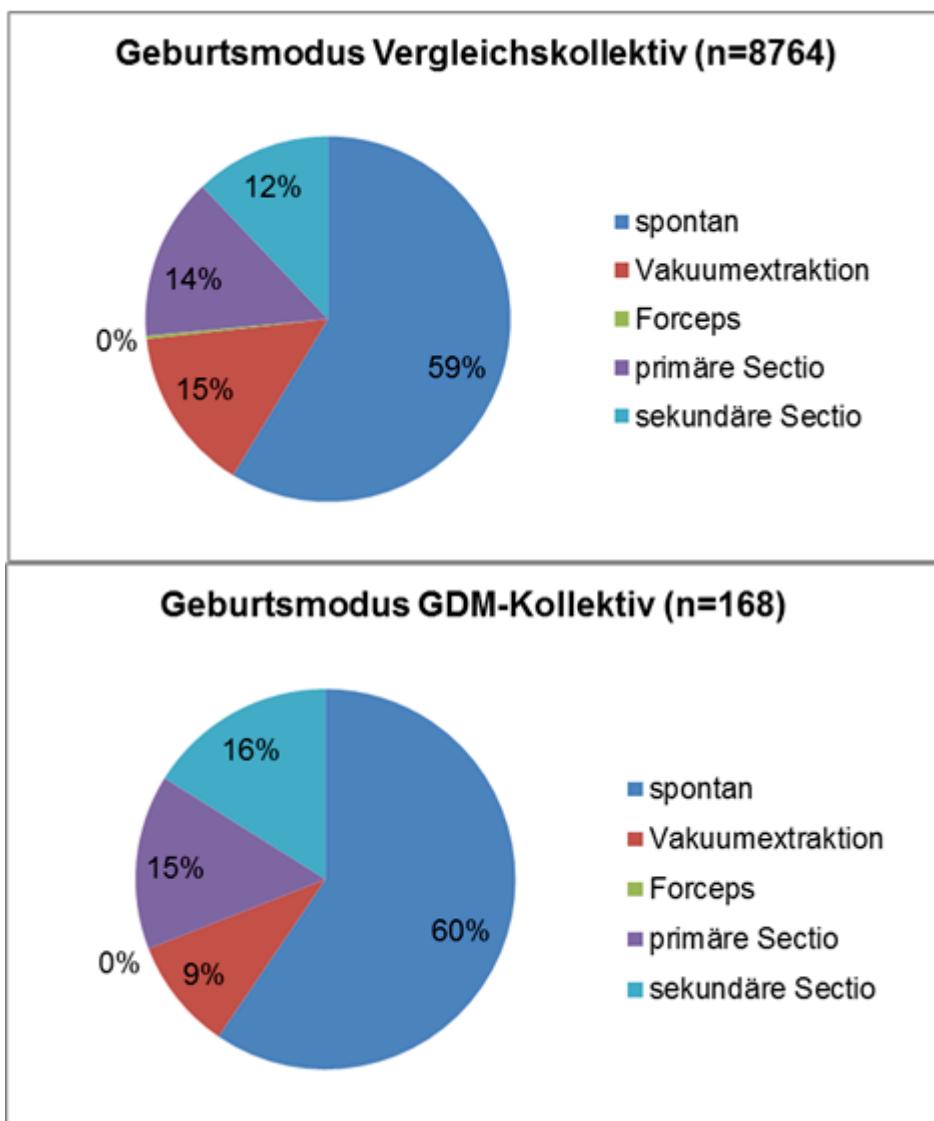


Abbildung 10: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Geburtsmodi

#### 4.1.4 Charakteristika der Neugeborenen/ Komplikationen nach der Entbindung

In Tabelle 12 sind die Eigenschaften der Neugeborenen von Müttern mit GDM und Müttern des Vergleichskollektivs zusammengestellt.

Eigenschaften der Neugeborenen	Vergleichskollektiv				GDM-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	
Gewicht (g)	8763		3249,2 ± 643,2	3320	172		3438,4 ± 572,1	3465,0	< 0,0001
Gewichtsperzentilen									
<10	8126	887 (10,9)			166	16 (9,6)			
≥10 bis ≤ 90	8126	6809 (83,8)			166	126 (75,9)			< 0,0001
>90	8126	430 (5,3)			166	24 (14,5)			
Körperlänge (cm)					172		51,4 ± 2,8	51,0	
Kopfumfang (cm)					169		34,9 ± 1,7	35,0	
APGAR 1 min					168		8,9 ± 1,2	9,0	
APGAR 5 min					168		9,8 ± 0,6	10,0	
APGAR 10 min					168		9,9 ± 0,3	10,0	
BGA pH					168		7,3 ± 0,1	7,3	
BGA BE (mmol/l)					166		-3,9 ± 3,0	-3,3	

Tabelle 10: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Eigenschaften der Neugeborenen

Von 172 Kindern von Müttern mit GDM existierten Daten zum Geburtsgewicht. Die Gewichtsspanne der Neugeborenen betrug 1500 bis 4700 g. Im Mittel waren die Neugeborenen 3438 g schwer und im Median betrug das Geburtsgewicht 3465 g.

Zum Vergleich existierten von 8763 Kindern des Vergleichskollektivs Daten zum Geburtsgewicht. Hier lag die Spanne zwischen 290 g und 5410 g. Der arithmetische Mittelwert betrug 3249 g und im Median waren die Kinder 3320 g schwer.

Im Mittel waren die Kinder von Müttern mit diabetogener Stoffwechsellage 190 g schwerer als Neugeborene von Müttern ohne GDM. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ).

9,6 % der Kinder von Müttern mit GDM waren SGA. Bei den Frauen ohne Diabetes hatten 10,9 % der Neugeborenen ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der zwei Kollektive ( $p$ -Wert 0,62) (Tab. 12). Bei den Anteilen der makrosomen Kinder, d.h. mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile, fällt jedoch ein hoch signifikanter Unterschied auf. 14,5 % der Kinder von Müttern mit diabetogener Stoffwechsellage in der Schwangerschaft wiesen ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile auf. Im Vergleichskollektiv waren es dagegen nur 5,3 % ( $p < 0,0001$ ).

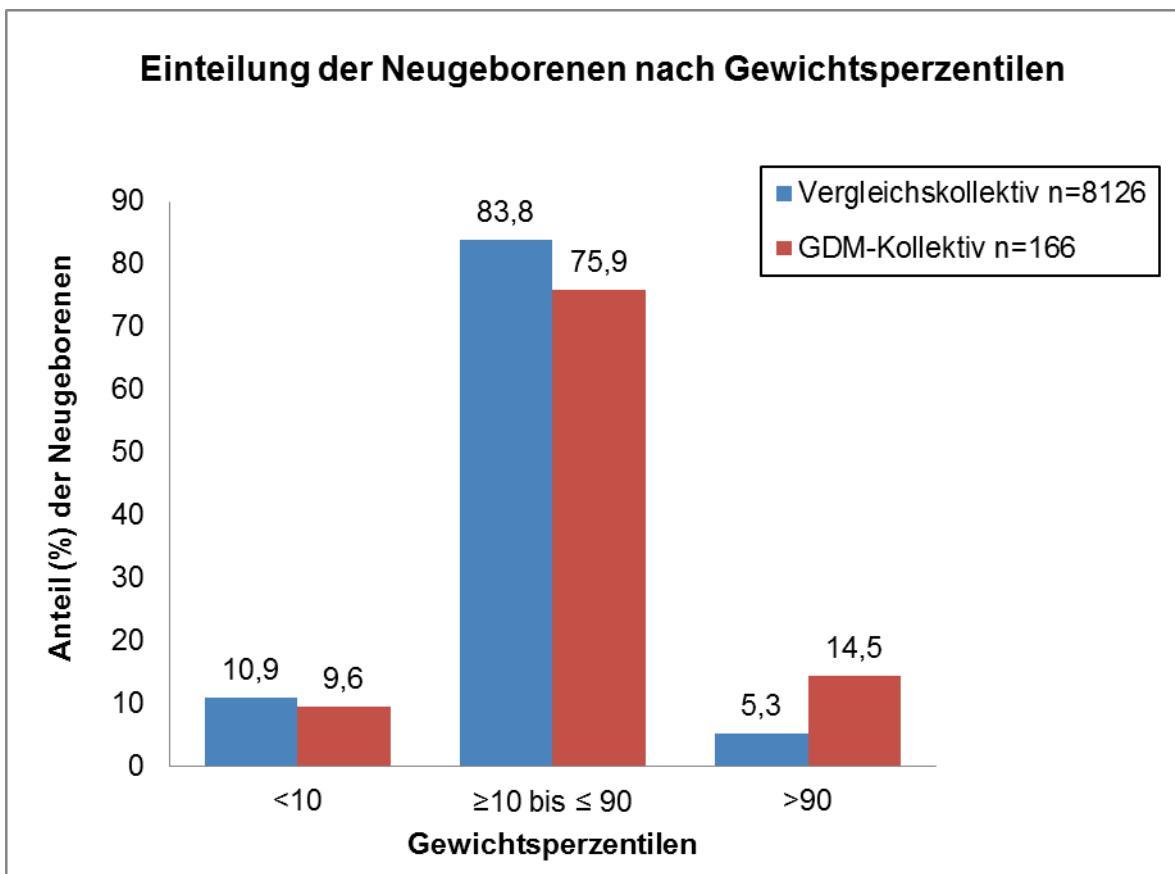


Abbildung 11: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Einteilung der Neugeborenen anhand der Gewichtsperzentilen in SGA, Normalgewicht und LGA

Daten zu weiteren Geburtsmaßen, zum APGAR und zu den BGA-Werten lagen nur für die Neugeborenen von Müttern mit GDM vor (Tab. 12).

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt Komplikationen und Risiken der Neugeborenen im Vergleichs- und GDM-Kollektiv auf.

<b>Komplikationen/ Risiken der Neugeborenen</b>	<b>Vergleichskollektiv</b>		<b>GDM-Kollektiv</b>		<b>p-Wert</b>
	<b>n</b>	<b>n (%)</b>	<b>n</b>	<b>n (%)</b>	
Geburt ≤ 37. SSW	8773	953 (10,9)	172	14 (8,1)	0,255
>4000 (g)	8763	672 (7,7)	172	25 (14,5)	0,002
APGAR 5 min <7			168	1 (0,6)	
dokumentierte Hypoglykämie			167	12 (7,2)	
Verlegung auf Neugeborenenstation			167	56 (33,5)	
Verlegung auf Intensivstation			167	8 (4,8)	

Tabelle 11: Vergleichskollektiv vs. GDM-Kollektiv: Komplikationen und Risiken der Neugeborenen

Im GDM-Kollektiv wurden 14 Kinder vor oder in der 36+6 SSW geboren. Somit lag der Anteil an Frühgeburten im GDM-Kollektiv bei 8,1%. Im Vergleichskollektiv wurden 953 Kinder (10,9 %) vor oder in der 37. SSW geboren.

Im GDM-Kollektiv hatten 14,5 % der Neugeborenen ein Geburtsgewicht von mehr als 4000,0 g. Im Vergleichskollektiv lag dieser Anteil bei 7,7% ( $n = 672$ ). Der Vergleich der Raten an makrosomen Kindern zeigt einen signifikanten Unterschied (Tab. 13).

Weitere Komplikationen/ Risiken konnten nur von den Neugeborenen des GDM-Kollektivs dokumentiert werden. Bei einem Neugeborenen lag ein 5 Minuten APGAR-Wert von kleiner 7 vor. Bei 12 Neugeborenen wurde eine postnatale Hypoglykämie dokumentiert. 33,5 % der Neugeborenen ( $n = 56$ ) wurden auf der Neugeborenenstation weiter betreut. 4,8 % der Neugeborenen mussten auf die Intensivstation verlegt werden.

#### 4.1.5 Subgruppenanalysen der Neugeborenen im GDM-Kollektiv

Um zu klären, weshalb es trotz strenger Therapievorgaben zu einer erhöhten LGA-Rate nach GDM kommen konnte (Tab. 12), erfolgte eine Subgruppenanalyse nach dem Geburtsgewicht der Kinder ( $\leq$  90. vs.  $>$  90. Perzentile) innerhalb des GDM-Kollektivs. Als einziger signifikanter Unterschied zeigte sich der Zeitpunkt der Diagnosestellung des GDM ( $p= 0,001$ ) (Tab. 14).

Mütterliche Parameter	Geburtsgewicht $\leq$ 90. Pz.				Geburtsgewicht $>$ 90. Pz.				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert $\pm$ SD	Median	n	n (%)	Mittelwert $\pm$ SD	Median	
Alter der Mutter (Jahre)	142		32,7 $\pm$ 5,6	32,0	24		33,3 $\pm$ 5,5	35,0	0,605
BMI vor Schwangerschaft ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	138		26,1 $\pm$ 5,7	25,1	24		27,1 $\pm$ 4,7	26,4	0,291
Gewichtszunahme (kg)	138		12,8 $\pm$ 7,6	12,7	24		14,9 $\pm$ 6,8	13,0	0,279
Therapie mit Insulin	142	88 (62,0)			24	14 (58,3)			0,822
nur diätetische Therapie	142	54 (38,0)			24	10 (41,7)			
SSW der GDM-Diagnose	129		28 $\pm$ 6,1	28,0	22		32,5 $\pm$ 4,1	34,0	0,001

Tabelle 12: GDM-Kollektiv: Vergleich der mütterlichen Parameter in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht des Kindes  $\leq$  oder  $>$  90. Perzentile (Pz.)

Abbildung 12 zeigt die Prozentanteile von Neugeborenen mit SGA und LGA in den verschiedenen Kollektiven. Zusätzlich werden noch die Ergebnisse der ACHOIS-Studie und der MildGDM-Studie dargestellt. Es handelt sich dabei jeweils um die „Intervention-Group“ bzw. die „Treatment-Group“ (Crowther et al., 2005; Landon et al., 2009).

Die Tabelle 14 zeigt einen signifikanten Unterschied im Zeitpunkt der Diagnosestellung des GDM auf ( $p$ -Wert 0,001). Der LGA-Anteil bei Diagnosestellung vor oder in der 28. SSW betrug 5,7 % und lag damit auf dem Niveau des Vergleichskollektivs mit 5,3 %. Frauen. Patientinnen, die erst nach der 28. SSW diagnostiziert wurden hatten einen LGA-Anteil von 22,2 %.

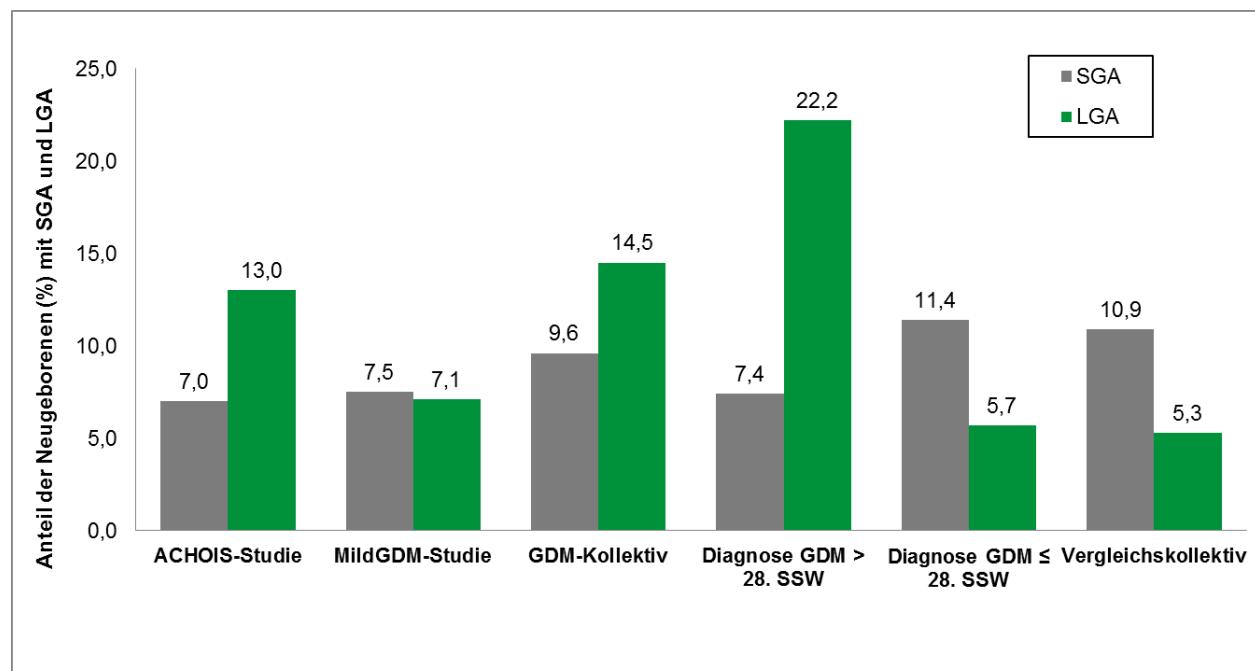


Abbildung 12: Anteil (%) der Neugeborenen mit SGA und LGA in den verschiedenen Gruppen und Vergleich der Daten mit den Befunden bei der ACHOIS-Studie und der MildGDM Studie

## 4.2 LMU-Kollektiv - Entbindung in der Frauenklinik der LMU

167 Patientinnen entbanden Ihre Kinder in der Frauenklinik der LMU München. Hier liegen sowohl mütterliche als auch kindliche Daten vor.

Im folgendem wird die Behandlungsqualität der Patientinnen anhand der Krankheitsschwere und Therapie: „Insulin vs. Diät“ untersucht. 37,1 % der Patientinnen wurden diätetisch behandelt, 62,9 % erhielten eine Insulintherapie.

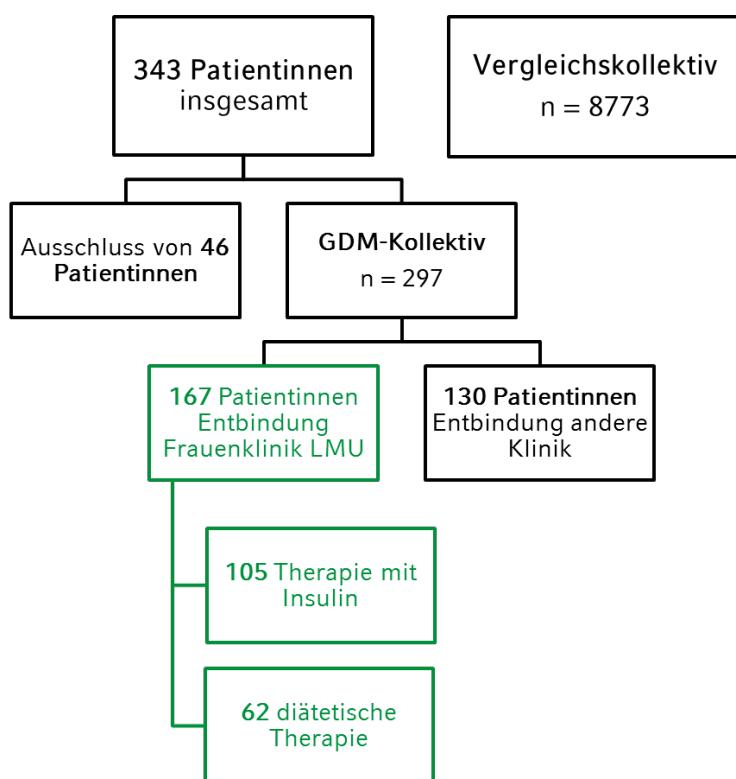


Abbildung 13: Übersicht des Patientenkollektivs, das an der LMU behandelt worden ist

Die Diagnose GDM wurde im Insulin-Kollektiv im Mittel in der 28. SSW und im Diät-Kollektiv im Mittel in der 30. SSW gestellt (Tab. 17). Der Beginn einer diätetischen Therapie erfolgte in beiden Kollektiven im Mittel eine Woche nach der Diagnosestellung. Im Insulin-Kollektiv wurde im Mittel und im Median in der  $29. \pm 6,2$  SSW mit einer diätetischen Therapie begonnen. Im Laufe der Schwangerschaft war zusätzlich eine medikamentöse Therapie mit Insulin indiziert. Der arithmetische Mittelwert lag hier in der  $31. \pm 5,5$  SSW und der Median in der 32. SSW. Im Diät-Kollektiv wurde im Mittel in der

31.  $\pm$  5,1 Schwangerschaftswoche und im Median in der 32. SSW mit einer diätetischen Therapie begonnen.

Im Mittel wurden die Patientinnen, die eine rein diätetische Therapie erhielten, um 2 Wochen später diagnostiziert und auch die Therapie wurde im Mittel 2 Wochen später begonnen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p$ -Wert = 0,004) (Tab. 15).

Therapie GDM	Therapie mit Insulin				diätetische Therapie				$p$ -Wert
	n	n (%)	Mittelwert $\pm$ SD	Median	n	n (%)	Mittelwert $\pm$ SD	Median	
Therapie Diät	105	105 (100)			62	62 (100)			
ab SSW	102		28,6 $\pm$ 6,2	29,0	54		31,4 $\pm$ 5,1	32,0	0,004
Therapie Insulin	105	105 (100)							
ab SSW	102		30,6 $\pm$ 5,5	32,0					

Tabelle 13: Beginn der Insulintherapie vs. diätetische Behandlung bei den Gestationsdiabetikerinnen

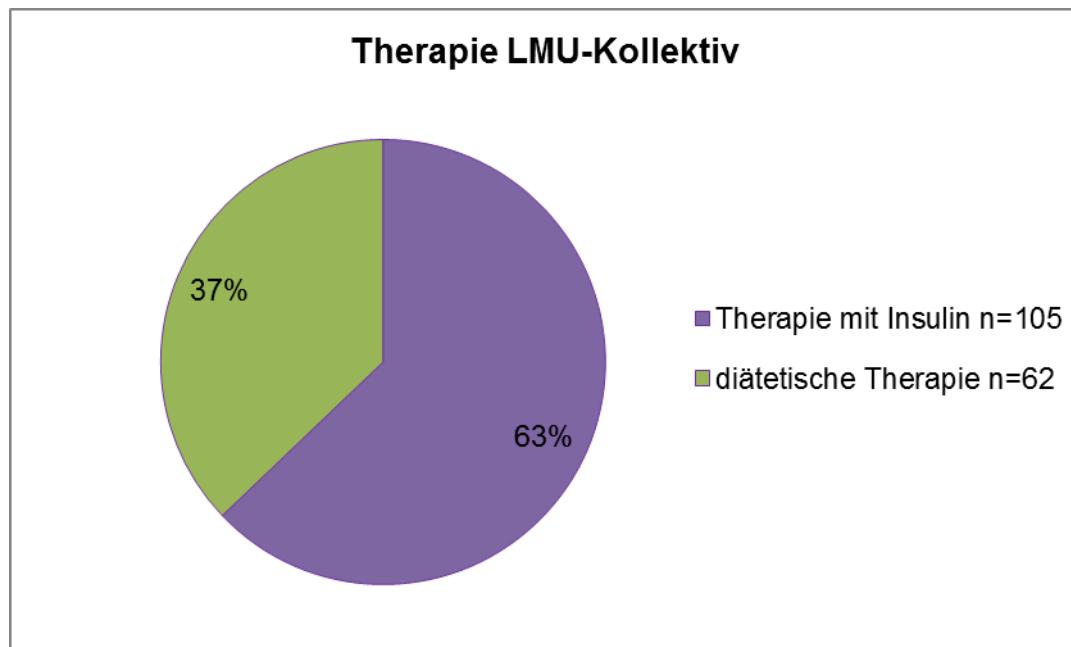


Abbildung 14: Therapie des Gestationsdiabetes bei den LMU Patientinnen

#### 4.2.1 Mütterliche Eigenschaften im LMU-Kollektiv

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick, über die mütterlichen Eigenschaften der Patientinnen, sowie deren statistischer Relevanz.

Mütterliche Eigenschaften	Insulin-Kollektiv				Diät-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	
Alter (Jahre)	105		32,8 ± 5,6	32,0	62		32,8 ± 5,5	33,0	0,960
Größe (m)	105		1,65 ± 0,1	1,64	61		1,65 ± 0,1	1,60	0,351
Gewicht vor SS (kg)	105		71,7 ± 17,0	68,0	61		73,4 ± 16,8	71,0	0,555
BMI vor SS (kg/m <sup>2</sup> )	105		25,9 ± 5,6	26,2	60		26,8 ± 6,1	25,4	0,730
Gewicht vor Entbindung (kg)	105		85,2 ± 16,5	80,6	62		85,6 ± 17,3	84,0	0,955
BMI vor Entbindung (kg/m <sup>2</sup> )	105		30,8 ± 5,2	30,4	61		31,3 ± 6,2	30,7	0,748
Gewichtszunahme (kg)	105		13,4 ± 6,1	13,0	61		12,3 ± 9,5	12,0	0,456
Systolischer Blutdruck beim 1. Termin (mmHg)	87		112,3 ± 12,6	110,0	41		113,9 ± 11,4	114,0	0,361
Diastolischer Blutdruck beim 1. Termin (mmHg)	87		70,1 ± 9,9	70,0	41		72,2 ± 8,2	72,0	0,841
Migrant	105	57 (54,3)			62	32 (51,6)			0,738
Deutsche Herkunft	105	48 (54,7)			62	30 (48,4)			0,738
Diabetes Typ 2 in Verwandschaft 1. Grades	66	25 (37,9)			38	10 (26,3)			0,229
Gravida	105		2,5 ± 1,4	2,0	62		2,5 ± 2,1	2,0	0,200
Para	104		2,0 ± 1,1	2,0	62		2,1 ± 1,5	2,0	0,941
Abort/Fehlgeburt in vorheriger SS	105	37 (35,2)			62	14 (22,6)			0,086
GDM in vorheriger SS	74	27 (36,5)			36	8 (22,2)			0,132

Tabelle 14: Insulin vs. Diät: Eigenschaften der Patientinnen

Bezogen auf den Therapiemodus fallen in der Gegenüberstellung der beiden Patientenkollektive keine statistisch relevanten Unterschiede auf.

Bei allen Frauen, wurde das Alter dokumentiert. Die Patientinnen mit einer Insulintherapie waren im Mittel  $32,8 \pm 5,6$  Jahre alt. Der Median betrug 32 Jahre. Die Altersspanne lag zwischen 20 und 44 Jahren.

Patientinnen, die rein diätetisch behandelt wurden, waren im Mittel ebenfalls  $32,8 \pm 5,5$  Jahre und im Median 33 Jahre alt. Die Spanne lag hier zwischen 19 und 34 Jahren.

Im Insulin-Kollektiv betrug das mittlere Gewicht vor der Schwangerschaft  $71,7 \pm 17,0$  kg und der Median lag bei 68,0 kg. Die Gewichtsspanne reichte von 45,0 kg bis 126,0 kg.

Die Patientinnen mit diätetischer Therapie waren im Mittel vor der Schwangerschaft 1,7 kg schwerer, nämlich  $73,4 \pm 16,8$  kg und der Median betrug 71,0 kg. Das minimale Gewicht betrug 49 kg, das maximale 130 kg.

Der BMI der Frauen mit Insulintherapie lag vor der Schwangerschaft im Mittel bei  $25,9 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$  und der Median betrug  $26,2 \text{ kg/m}^2$ . Die Spanne lag zwischen 18,0 und 42,5  $\text{kg/m}^2$ .

Bei 60 Patientinnen im Diät-Kollektiv konnte der BMI ermittelt werden. Er lag im Mittel bei  $26,8 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$  und der Median lag bei  $25,4 \text{ kg/m}^2$ . Die Spanne lag zwischen 19 und  $53,4 \text{ kg/m}^2$ .

Im Insulin-Kollektiv betrug das mittlere Gewicht vor Entbindung  $85,2 \pm 16,5 \text{ kg}$  und der Median lag bei 80,6 kg. Die Gewichtsspanne lag zwischen 57 kg und 136 kg.

Die Patientinnen im Diät-Kollektiv waren vor Entbindung im Mittel  $85,6 \pm 17,3$  und im Median 84,0 kg schwer. Die Spanne lag hier zwischen 58 und 138,3 kg.

Bei den Patientinnen mit Insulintherapie betrug der mittlere BMI vor der Entbindung  $30,8 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$  und der Median betrug  $30,4 \text{ kg/m}^2$ . Das Minimum lag bei  $21,7 \text{ kg/m}^2$  und das Maximum betrug  $46,0 \text{ kg/m}^2$ .

Bei 61 Frauen im Diät-Kollektiv lag der BMI vor der Entbindung vor. Er betrug im Mittel  $31,3 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$  und im Median  $30,7 \text{ kg/m}^2$ . Die Spanne lag zwischen 21,8 und  $53,4 \text{ kg/m}^2$ .

Die Patientinnen mit Insulintherapie nahmen im Mittel während der Schwangerschaft  $13,4 \pm 6,1 \text{ kg}$  zu. Der Median betrug 13,0 kg. Eine Patientin verlor 4,5 kg, die minimale Zunahme lag bei 1,9 kg, die maximale bei 31,0 kg.

Bei den Patientinnen mit diätetischer Therapie lag die Gewichtszunahme im Mittel bei  $12,3 \pm 9,5 \text{ kg}$  und der Median betrug 12,0 kg. Zwei Patientinnen verloren an Gewicht, 7 bzw. 36 kg. Bei einer Patientin blieb das Gewicht konstant, die maximale Zunahme betrug 37 kg.

Der Blutdruck wurde beim ersten Termin ermittelt und dann im Verlauf der Schwangerschaft kontrolliert. Er war im Mittel und im Median bei den Patientinnen beider Kollektive nicht erhöht. Im Insulinkollektiv lag die Spanne zwischen 80/65 mmHg und 166/114 mmHg. Vier Patientinnen hatte Werte  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ . Im Diät-Kollektiv lag der niedrigste Blutdruck bei 90/60 mmHg und der höchste bei 140/80 mmHg. Eine Patientin wies Werte  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  auf.

Der Anteil an Patientinnen mit Migrationshintergrund lag im Insulin-Kollektiv bei 54,3 % und im Diät-Kollektiv bei 51,6 %. Über eine familiäre Vorbelastung mit einem Typ 2 Diabetes in der Verwandtschaft 1. Grades, wurde im Insulin-Kollektiv bei 37,9 % der Patientinnen berichtet, im Diät-Kollektiv bei 26,3 % der Frauen.

Im Insulin-Kollektiv lag die mittlere Anzahl der Schwangerschaften bei  $2,5 \pm 1,4$  und im Median bei 2,0. Der arithmetische Mittelwert der Anzahl der Geburten betrug  $2,0 \pm 1,1$  und der Median lag bei 2,0. Im Diät-Kollektiv betrug die Anzahl der Schwangerschaften im Mittel  $2,5 \pm 2,1$  und im Median 2,0. Die mittlere Anzahl an Geburten lag bei  $2,1 \pm 1,5$  und der Median betrug 2,0.

Bei 35,2 % der Frauen mit Insulintherapie war es in vorangegangenen Schwangerschaften zu Aborten oder Fehlgeburten gekommen. Bei Frauen mit diätetischer Therapie lag dieser Anteil bei 22,6%.

36,5 % der Patientinnen im Insulin-Kollektiv litten während einer vorangegangenen Schwangerschaft schon einmal an einem Gestationsdiabetes. Im Diät-Kollektiv wurde bei 22,2 % der Frauen eine solche Vorbelastung dokumentiert.

#### 4.2.2 Diagnosestellung Gestationsdiabetes im LMU-Kollektiv

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Zeitpunkt der Diagnosestellung des GDM und die Messergebnisse des 75-g oGTT.

Diagnosestellung	Insulin-Kollektiv				Diät-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	
Zeitpunkt (Woche)	99		27,8 ± 6,4	28,0	53		30,1 ± 5,2	32,0	0,045
75-g oGTT									
Nüchtern Glucose (mg/dl)	83		93,0 ± 12,3	93,0	54		86,3 ± 10,4	85,0	0,002
1h-Wert (mg/dl)	83		201,9 ± 23,1	201,0	54		194,8 ± 21,5	192,5	0,043
2h-Wert (mg/dl)	80		150,4 ± 32,6	149,5	54		140,5 ± 33,9	137,5	0,058
OGTT auswärts durchgeführt	105	22 (20,9)			62	8 (12,9)			0,190

Tabelle 15: Diagnosestellung des GDM. Vergleich der insulinpflichtigen versus der diätetisch behandelten Gruppen

Im Insulin-Kollektiv wurde bei 99 Patientinnen der Zeitpunkt der Diagnosestellung GDM dokumentiert. Sie erfolgte im Mittel und im Median in der 28. SSW. Im Diät-Kollektiv wurde dieser Zeitpunkt bei 53 Patientinnen erfasst. Der arithmetische Mittelwert lag hier in der 30. ± 5,2 SSW und der Median betrug 32 Wochen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt der Diagnosestellung ( $p = 0,045$ ).

Bei 20,9 % der Patientinnen mit Insulintherapie wurde der 75-g oGTT in einer anderen Praxis oder Klinik durchgeführt. Diese Frauen kamen schon mit der Diagnose zur Weiterbehandlung in das Diabeteszentrum der LMU. Deshalb lagen hier keine Messwerte vor. Im Diät-Kollektiv war dies bei 12,9 % der Patientinnen der Fall.

Bei den Patientinnen, die im Verlauf der Schwangerschaft eine Insulintherapie erhielten, lag die Nüchternglukose im Mittel und im Median bei  $93,0 \pm 12,3$  mg/dl. Bei den Patientinnen, die rein diätetisch behandelt wurden, war der Nüchternglukosewert im Mittel um 6,7 mg/dl geringer und lag bei  $86,3 \pm 10,4$  mg/dl. Der Median betrug 85,0 mg/dl. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p\text{-Wert} = 0,002$ ) im Vergleich der zwei Kollektive.

Im Insulin-Kollektiv lag der 1h-Wert im oGTT im Mittel bei  $201,9 \pm 23,1$  mg/dl und im Median bei 201,0 mg/dl. Auch der 1h-Wert war im Diät-Kollektiv im Mittel geringer und

lag bei  $194,8 \pm 21,5$  mg/dl. Der Median betrug 192,5 mg/dl. Hier zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,043$ ).

Im Insulin-Kollektiv lag bei 80 Patientinnen ein 2h-Wert vor. Bei 3 Patientinnen wurde der oGTT aufgrund von hohen Nüchtern- oder 1h-Werten abgebrochen. Der mittlere 2h-Wert lag bei  $150,4 \pm 32,6$  mg/dl und im Median bei 149,5 mg/dl. Im Diät-Kollektiv betrug der Messwert im Mittel  $140,5 \pm 33,9$  mg/dl und im Median 137,5 mg/dl. Hier fällt kein Unterschied im Vergleich der zwei Gruppen auf.

Einen Überblick zu den neuen und alten Grenzwerten im 75-g oGTT gibt Tabelle 3 in der Einleitung.

Im Insulin-Kollektiv lagen für 80 Patienten alle 3 Messwerte vor. Laut neuer Leitlinie waren bei 23,8 % alle drei Messwerte pathologisch, bei 37,5 % lagen zwei Blutzuckerwerte und bei 38,8 % nur ein Wert über dem Grenzwert. Im Diät-Kollektiv lagen bei 54 Patientinnen alle 3 Messwerte vor. Hier ergaben sich bei 7,4 %, 29,6 % und 63,0 % drei, zwei oder ein pathologischer Blutzuckerwert.

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Auswirkungen der Veränderung der Leitlinie bezogen auf die Diagnosestellung.

oGTT	Insulin-Kollektiv				Diät-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert	Median	n	n (%)	Mittelwert	Median	
<b>Diagnose nach alter Leitlinie</b>									
pathologisch	83	45 (54,2)			54	16 (29,6)			0,007
nicht pathologisch	83	38 (45,8)			54	38 (70,4)			0,007
<b>Diagnose nach neuer Leitlinie</b>									
pathologisch	83	83 (100,0)			54	54 (100,0)			
nicht pathologisch	83	0 (0,0)			54	0 (0,0)			

Tabelle 16: Blutzuckerwerte im oGTT nach neuer und alter Leitlinie. Vergleich der insulinpflichtigen versus der nur diätetisch behandelten Gruppen

Anhand der alten Leitlinie wären 45,8 % der Patientinnen im Insulin-Kollektiv und 70,4 % der Patientinnen im Diät-Kollektiv nicht als GDM diagnostiziert worden wären.

#### 4.2.3 Verlaufskontrolle im LMU-Kollektiv

Nach Diagnosestellung erfolgte eine Betreuung der Schwangeren durch die Diabetesberaterinnen und Diabetologen am Diabeteszentrum der LMU München. Die Patientinnen kamen im Abstand von 4 Wochen zur Verlaufs- und Therapiekontrolle. Zusätzlich wurden beim Gynäkologen fetale Ultraschallkontrollen durchgeführt. Für die Patientinnen, die in der Frauenklinik der LMU entbunden haben (n=167), liegen die Ultraschallparameter vor.

Im folgenden Abschnitt geben Abbildungen eine Übersicht über die wichtigsten Parameter im Verlauf. Ein Vergleich zwischen dem Insulin-Kollektiv und dem Diät-Kollektiv ist aufgrund des zeitlichen Unterschiedes der Verlaufs- und Therapiekontrollen nicht sinnvoll.

Im Insulin-Kollektiv (Abb. 15) wurde die Diagnose GDM im Median in der 28. SSW gestellt. Die erste Diabetesberatung erfolgte im Median eine Woche später, d.h. in der 29. SSW. Im Median erfolgte der Therapiebeginn demnach sehr schnell nach Diagnosestellung. Schwangere, die früh diagnostiziert wurden, kamen im weiteren Verlauf regelmäßig zu den Arztterminen. Bei 39 Patientinnen wurde ein GDM zwischen der 24. und 28. SSW diagnostiziert. Davon kamen 8 Frauen nur einmalig zu einem Arzttermin. 15 Patientinnen kamen im Verlauf zu zwei Terminen, 14 Patientinnen kamen zu 3 Terminen und 2 kamen vier Mal. 46 Patientinnen wurden erst nach der 28. SSW diagnostiziert und kamen im Verlauf maximal zu 3 Arztterminen (n = 4). Die meisten dieser Patientinnen stellten sich vor Entbindung nur ein oder zwei Mal zur Therapiekontrolle vor.

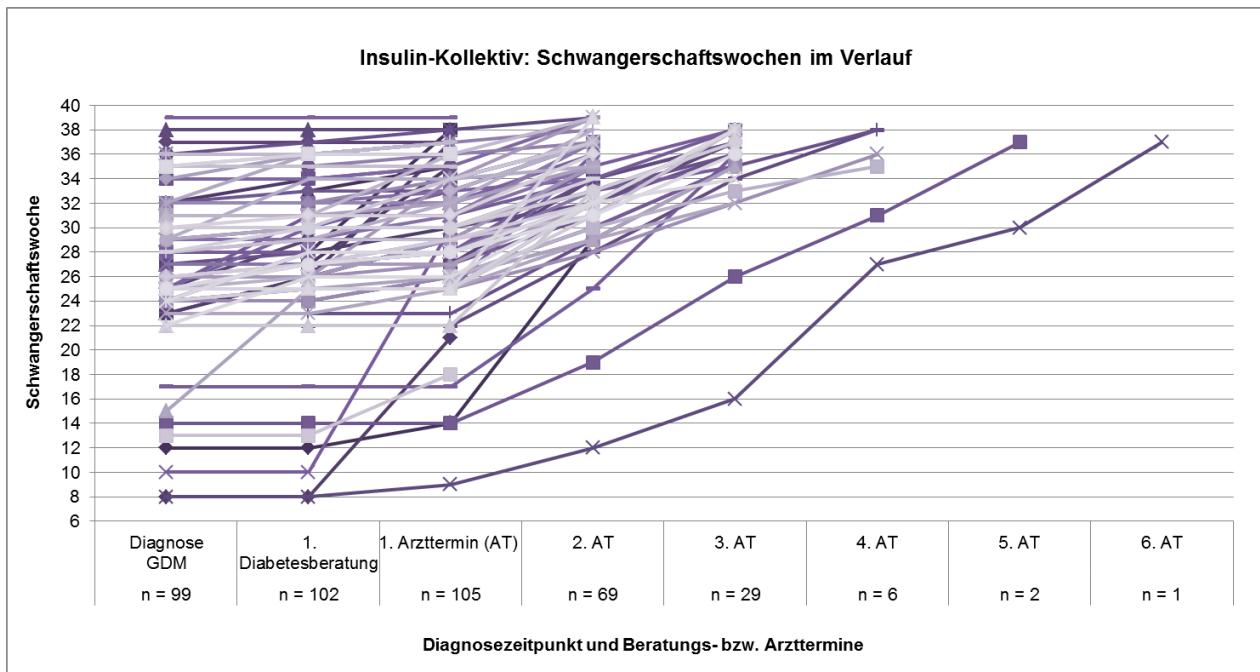


Abbildung 15: Zahl der Beratungs-/Behandlungstermine in der Diabetesambulanz bei den mit Insulin behandelten Patientinnen

Die Patientinnen im Diät-Kollektiv (Abb. 16) wurden im Median in der 32. SSW diagnostiziert. Die erste Diabetesberatung erfolgte im Median ebenfalls in der 32. SSW. Auch hier fällt auf, dass Patientinnen, die früh diagnostiziert wurden, regelmäßig zur Verlaufskontrolle kamen. Nur 11 Patientinnen wurden zwischen der 24. und 28. SSW gescreent und diagnostiziert. Davon waren 3 Frauen nur einmal da. 5 Patientinnen kamen zu zwei Terminen und 3 Patientinnen kamen zu 3 Terminen. 35 Patientinnen wurden nach der 28. SSW diagnostiziert.

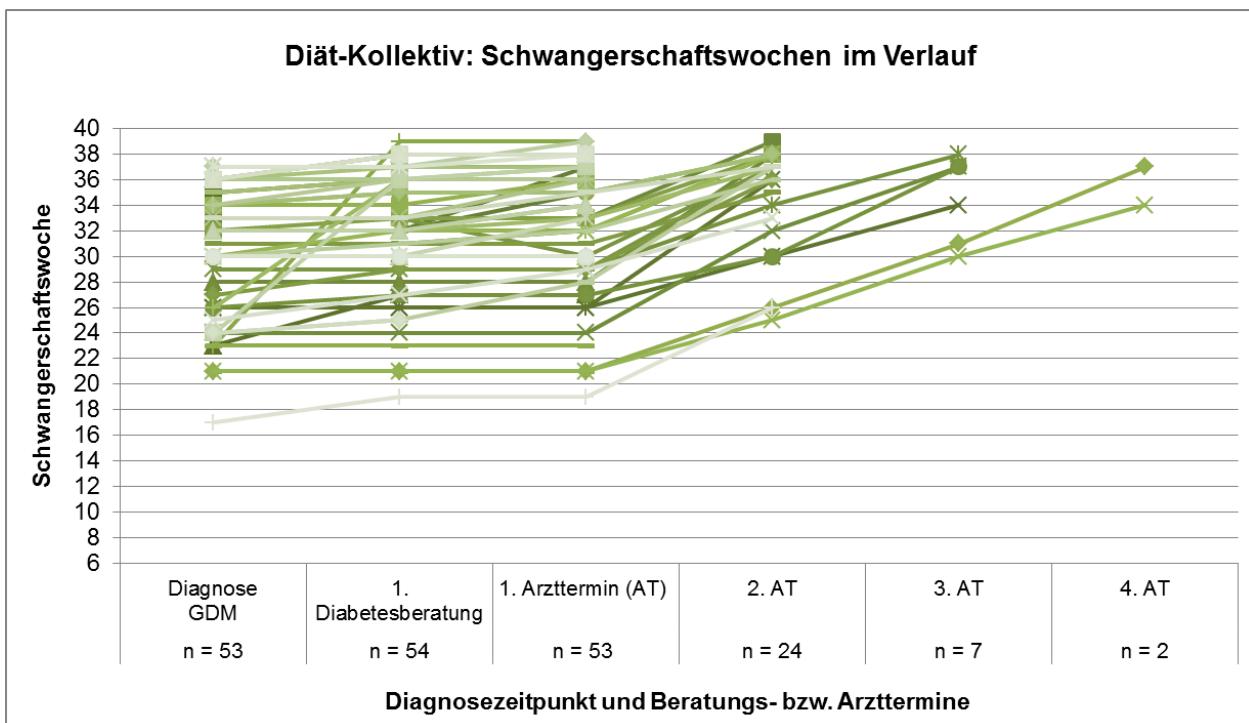


Abbildung 16: Zahl der Beratungs-/Behandlungstermine in der Diabetesambulanz bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen

#### 4.2.3.1 Verlauf des BMI im LMU-Kollektiv

Abbildung 17 zeigt den BMI der Patientinnen mit Insulintherapie vor der Schwangerschaft, im Verlauf und vor Entbindung. Ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> gilt als Adipositas. 24 Patientinnen (22,9 %) waren schon vor der Schwangerschaft adipös.

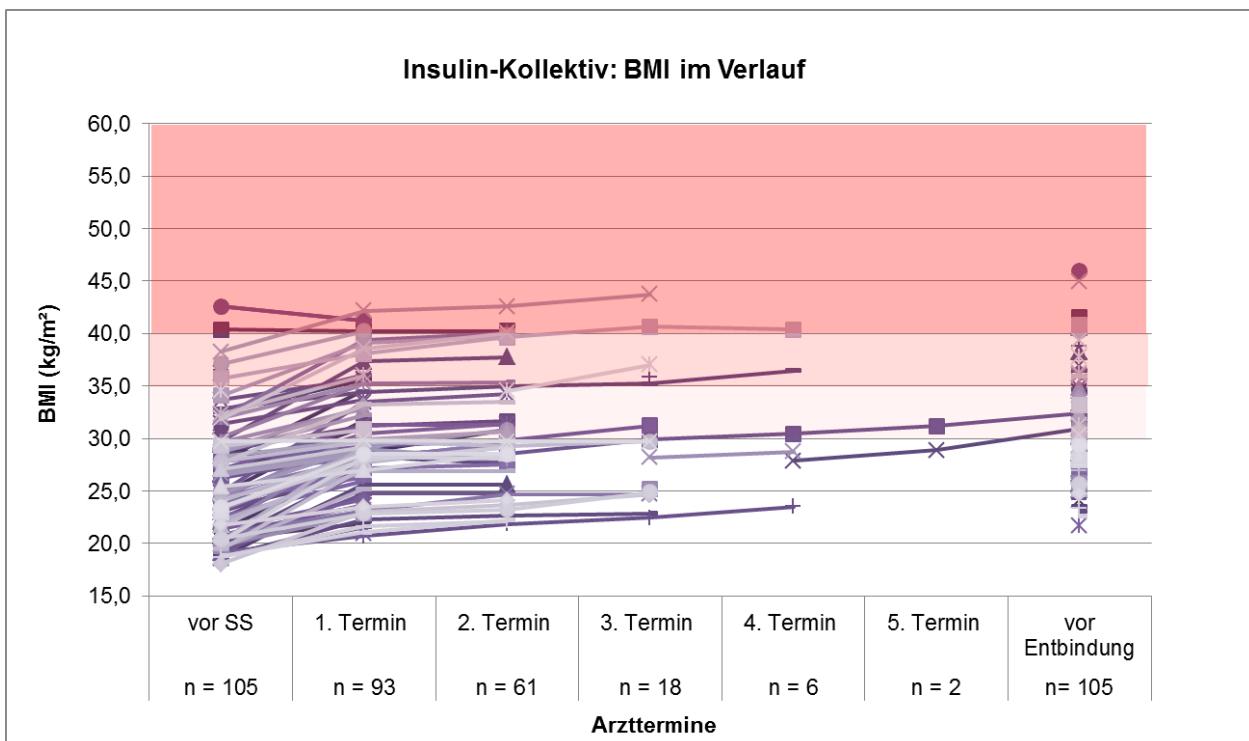


Abbildung 17: Verlauf des BMI bei den mit Insulin behandelten Patientinnen. Die Adipositasgrade I-III sind rot hinterlegt

Im Diät-Kollektiv (Abb. 18) waren 16 Patientinnen (26,7 %) schon vor der Schwangerschaft adipös. Fünf Frauen hatten vor der Schwangerschaft, im Verlauf oder vor der Entbindung einen BMI  $\geq 40$  (Adipositas Grad III). Besonders bei einer Patientin fielen extrem hohe Werte auf. Sie wog vor der Schwangerschaft 130,0 kg bei einer Größe von 1,56 m. Somit ergibt sich ein BMI von  $53,4 \text{ kg/m}^2$ . Im Verlauf existierte nur ein weiterer Wert, der bei  $56,1 \text{ kg/m}^2$  lag. Bis zum Zeitpunkt vor der Entbindung reduzierte sich der BMI wieder auf den Ausgangswert von  $53,4 \text{ kg/m}^2$ .

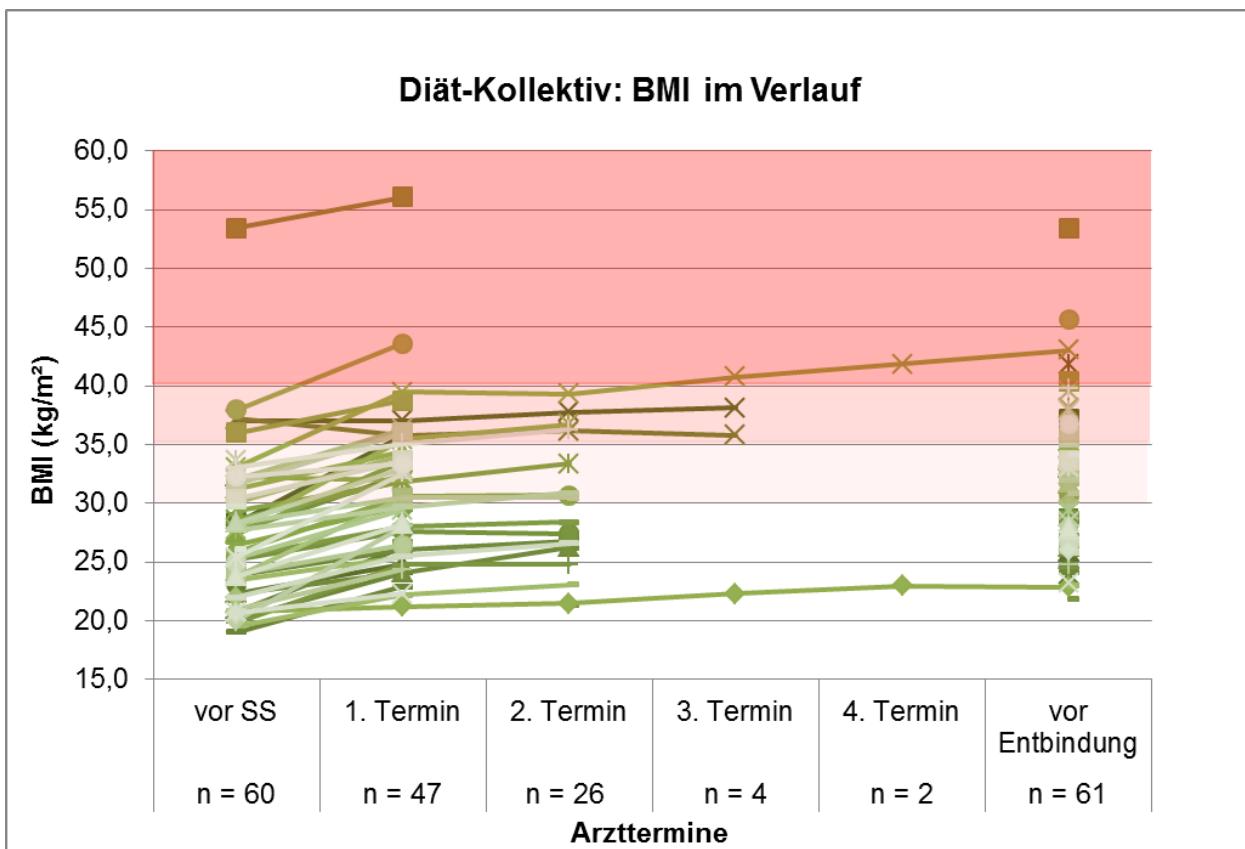


Abbildung 18: Verlauf des BMI bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen. Die Adipositasgrade I-III sind rot hinterlegt

#### 4.2.3.2 Verlauf des HbA1c Wertes im LMU-Kollektiv

Ein HbA1c von < 6,0 % zeigt eine gute Blutzuckereinstellung an. Werte zwischen 6,0 und 6,5 % gelten als grenzwertig zu hoch und ein HbA1c-Wert > 6,5 % spricht für eine schlechte Blutzuckereinstellung. In den Abbildungen 19 und 20 sind diese Bereiche grün, hell- und dunkelrot hinterlegt.

Die Abbildung 19 zeigt, dass die meisten Patientinnen im Insulin-Kollektiv normwertige HbA1c-Werte im Verlauf hatten. Bei 3 Patientinnen waren die Werte deutlich zu hoch. Bei einer Patientin wurde ein extrem hoher HbA1c-Wert gemessen.

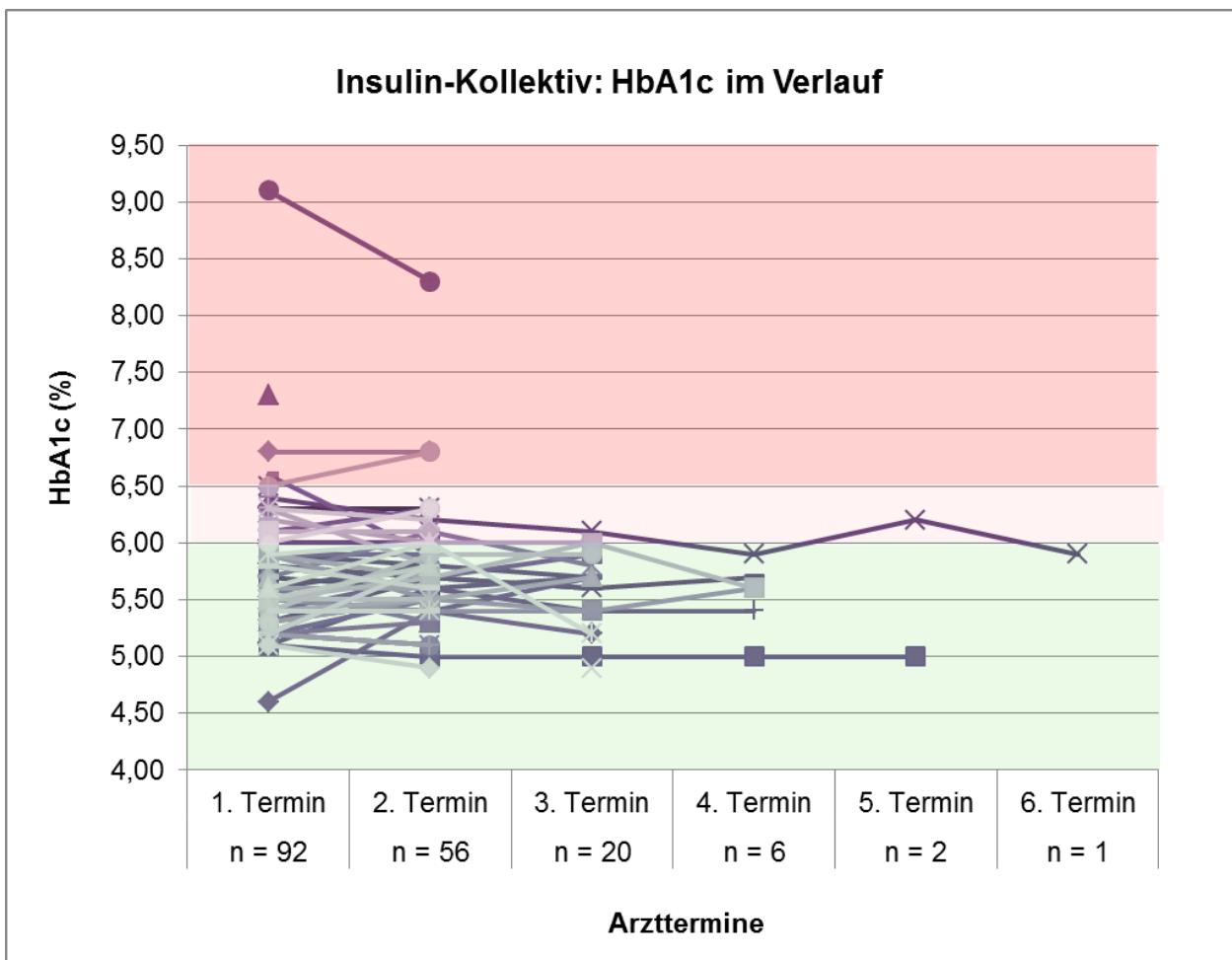


Abbildung 19: Verlauf des HbA1c bei den mit Insulin behandelten Patientinnen

Bei den Patientinnen mit diätetischer Therapie lagen die HbA1c-Werte im Verlauf im Normbereich bzw. im grenzwertig zu hohen Bereich (Abb. 20).

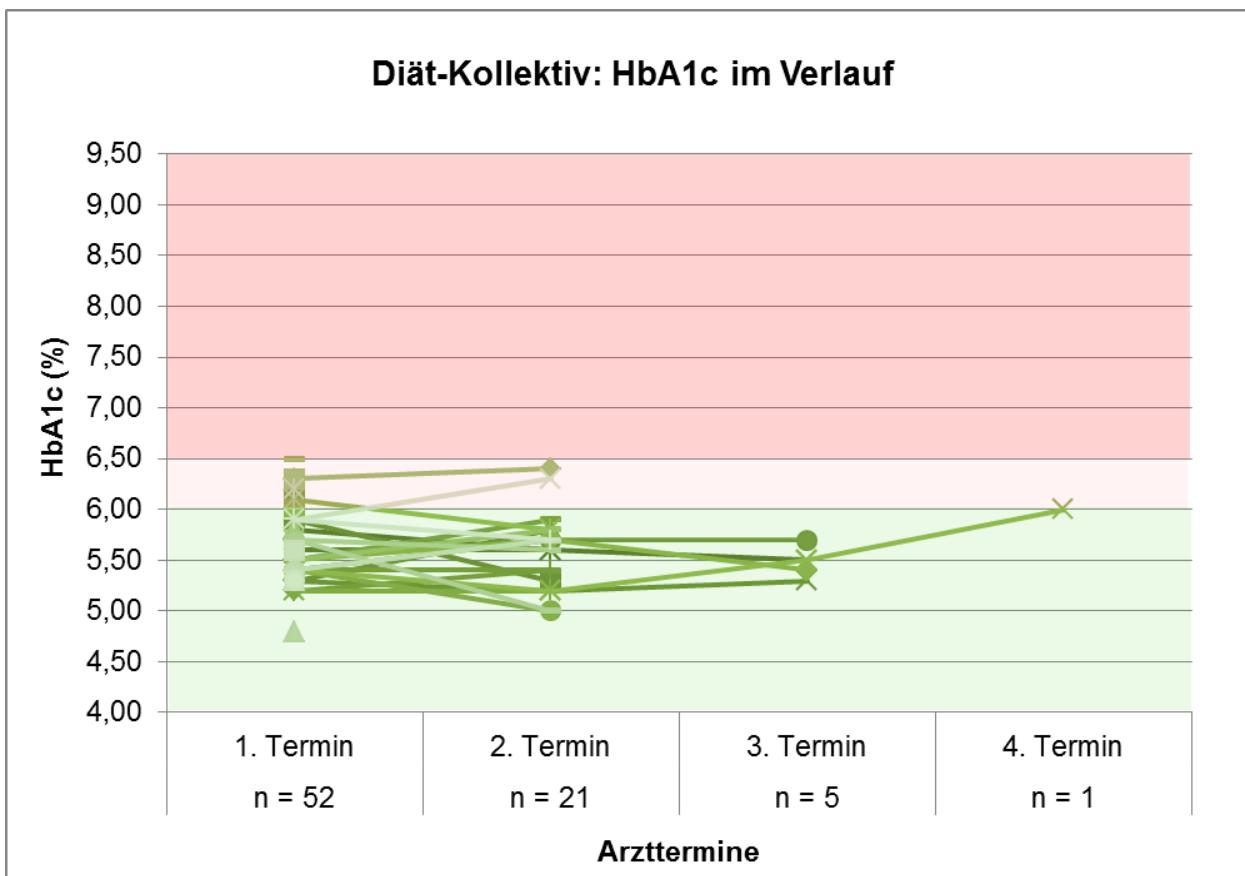


Abbildung 20: Verlauf des HbA1c Werts bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen

#### 4.2.3.3 Mittlere Blutglukose (MBG) im LMU-Kollektiv

Beim ersten Termin in der Diabetesberatung erhielten die Frauen Handmessgeräte zur Blutglukose-Selbstkontrolle. 59 Patientinnen wurde ein Messgerät (Accu-Chek Aviva) ausgehändigt, welches direkt ausgelesen werden kann, um die mittlere Blutglukose zu dokumentieren. Eine MBG von > 110 mg/dl kann auf eine unzureichende Stoffwechseleinstellung hinweisen und kann zur Therapieoptimierung verwendet werden. Dieser Grenzwert wird in den Abbildungen 21 und 22 durch eine rote Linie gekennzeichnet.

Von den Patientinnen mit Insulintherapie (Abb. 21) wurden beim 2. Termin von 46 Frauen die MBG-Werte dokumentiert. Bei 17 Frauen lag die MBG über 110 mg/dl. Beim 3. Termin waren von 18 Frauen Werte im Verlauf dokumentiert. Hier lagen nur bei 6 Patientinnen die Werte über 110 mg/dl. Bei 11 Frauen kam es im Verlauf zur

Verbesserung der mittleren Blutzuckerwerte durch Intensivierung der therapeutischen Maßnahmen. Beim 4. Termin wurde nur noch von 4 Patientinnen die MBG dokumentiert. Hier lagen alle Werte im Zielbereich. Keine der Frauen hatte im Verlauf Werte unter 90 mg/dl.

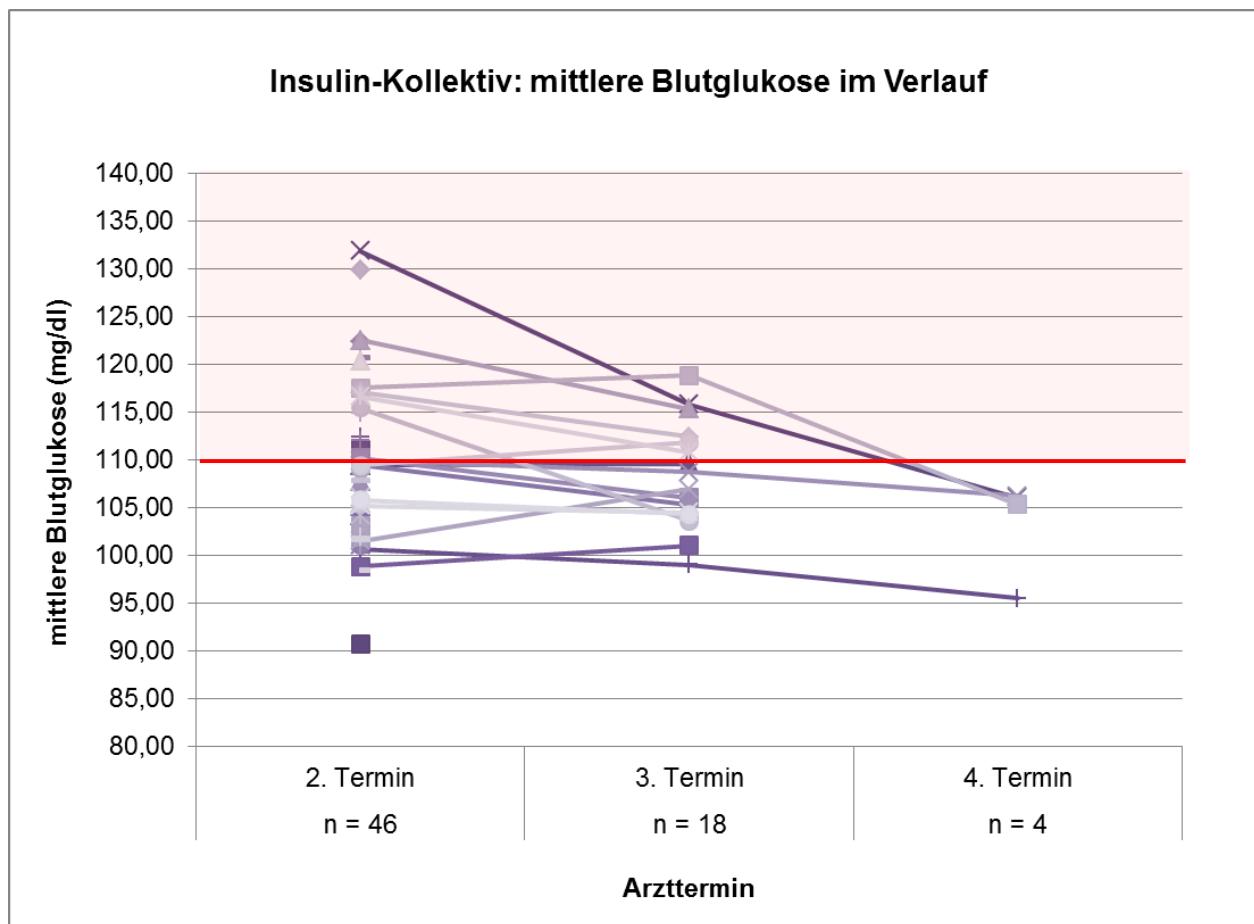


Abbildung 21: Mittlere Blutglukose bei den mit Insulin behandelten Patientinnen im Verlauf der Behandlung

Von den Frauen mit diätetischer Therapie (Abb. 22), wurde beim 2. Termin von 13 Patientinnen eine MBG dokumentiert. Verlaufswerte gab es beim 3. Termin nur von 2 Patientinnen und beim 4. Termin nur von einer Patientin. Beim ersten Termin (110,2 mg/dl) hatten, bis auf eine Patientin, alle Frauen MBG-Werte im Zielbereich.

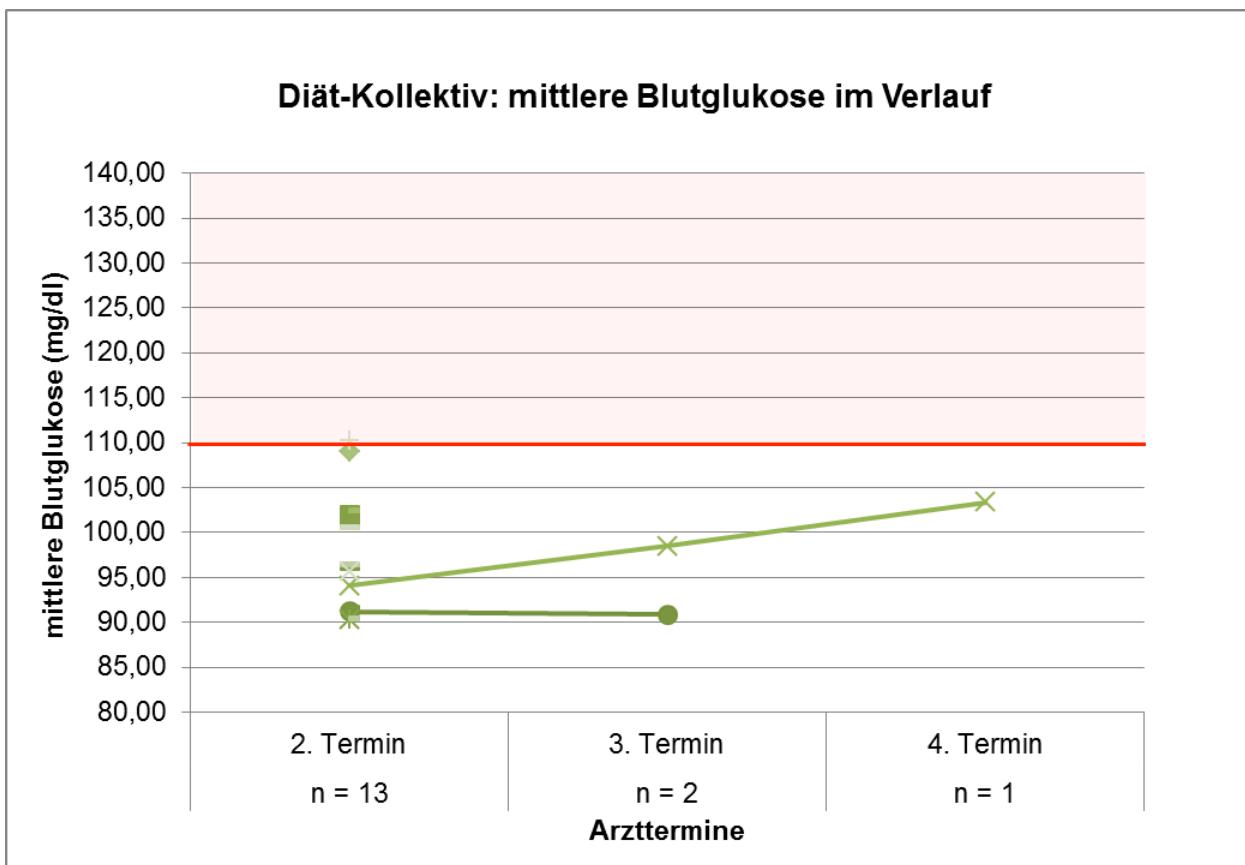


Abbildung 22: Mittlere Blutglukose bei den nur mit Diät behandelten Patientinnen im Verlauf der Behandlung

#### 4.2.3.4 Fetales Ultraschallkontrollen im LMU-Kollektiv

Die Patientinnen des Insulin- und Diät-Kollektives wurden zur pränatalen sonographischen Kontrolle der Feten, in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München betreut.

Retrospektiv wurden die Messwerte vom ersten und letzten durchgeföhrten Ultraschall erhoben. Besonders der fetale Abdominalumfang lässt Rückschlüsse auf den Therapieerfolg des mütterlichen GDM zu. Ein AU > 75. Perzentile kann einen Hinweis auf eine insuffiziente Therapie darstellen.

Pränataler Ultraschall	Insulin-Kollektiv				Diät-Kollektiv					
	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	p-Wert	
erster Ultraschall										
SSW	105		30,0 ± 4,1	30,0	62		31,6 ± 4,3	32,0	0,020	
Abdomenumfang (mm)	104		259,2 ± 51,2	252,1	62		270,8 ± 50,4	280,1	0,080	
Perzentilenbereich AU										
<10.	104	10 (9,6)			62	9 (14,5)			0,329	
>=10. und <50.	104	54 (51,9)			62	26 (41,9)				
>=50. und <75.	104	18 (17,3)			62	16 (25,8)				
>=75. und <=90.	104	11 (10,6)			62	8 (12,9)				
>90.	104	11 (10,6)			62	3 (4,8)				
letzter Ultraschall										
SSW	101		38,5 ± 1,6	39,0	61		38,6 ± 2,3	39,0	0,173	
Abdomenumfang (mm)	100		340,5 ± 27,3	341,7	61		332,6 ± 42,7	339,3	0,352	
Perzentilenbereich AU										
<10.	100	7 (7,0)			61	7 (11,5)			0,790	
>=10. und <50.	100	41 (41,0)			61	24 (39,3)				
>=50. und <75.	100	28 (28,0)			61	18 (29,5)				
>=75. und <=90.	100	15 (15,0)			61	9 (14,8)				
>90.	100	9 (9,0)			61	3 (4,9)				

Tabelle 17: Pränatale Ultraschalldaten von den Gestationsdiabetikerinnen unter einer Therapie mit Insulin oder nur diätetischen Behandlung

Im Insulin-Kollektiv wurde der erste Ultraschall in der 30. ± 4,1 SSW (Median 30. SSW) durchgeführt. Der fetale Abdominalumfang betrug im Mittel 259,2 ± 51,2 mm und der Median lag bei 252,1 mm. Dies entspricht einem Bereich zwischen der 10. und 50. Perzentile.

Im Diät-Kollektiv wurde der erste Ultraschall im Mittel und im Median erst in der 32. ± 4,3 SSW durchgeführt. Der AU lag im Mittel bei 270,8 ± 50,4 mm und im Median bei 280,1 mm. Dies entspricht ebenfalls einem Bereich zwischen der 10. und 50. Perzentile. (Tab. 19)

Abbildung 23 zeigt den prozentualen Anteil der Neugeborenen in den verschiedenen AU-Perzentilenbereichen beim ersten pränatalen Ultraschall. Die meisten Feten hatten einen Abdominalumfang zwischen der 10. und 50. Perzentile. Es fällt auf, dass im Diät-Kollektiv der I., III. und IV. Perzentilenbereich stärker und der II. und V. schwächer besetzt sind. Im Insulin-Kollektiv wiesen 21,2 % der Feten einen Abdominalumfang ≥ der 75. Perzentile auf. Im Diät-Kollektiv traf dies auf 17,7% zu.

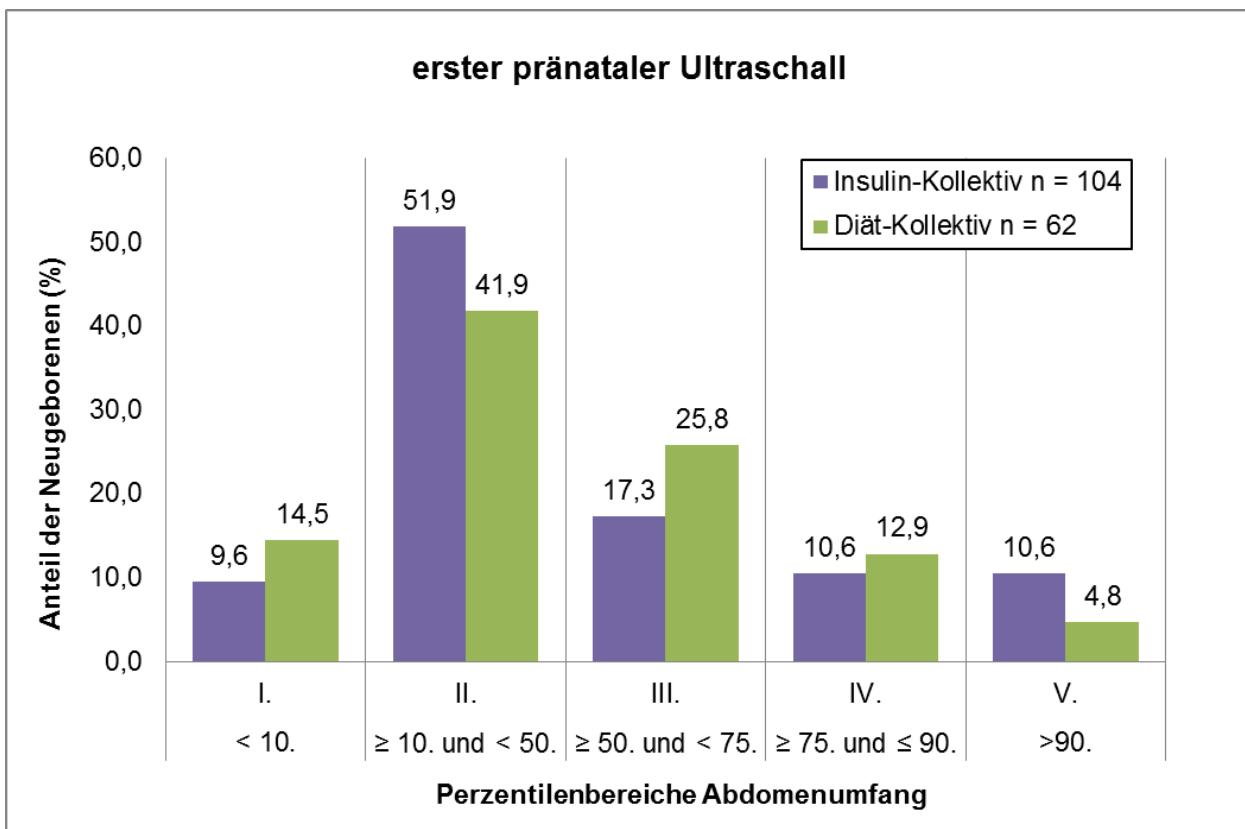


Abbildung 23: Insulin vs. Diät: Anteil der Neugeborenen (%) in den verschiedenen Abdomenumfang-Perzentilbereichen beim ersten pränatalen Ultraschall. Vergleich Insulin vs. Diättherapie

Bei den Patientinnen aus dem Insulin-Kollektiv wurde der letzte pränatale US im Mittel und im Median in der  $39. \pm 1,6$  SSW durchgeführt. Der mittlere AU lag bei  $340,5 \pm 27,3$  mm. Im Median lag der AU bei 341,7 mm. Dies entspricht im Mittel einem Bereich zwischen der 10. und 50. Perzentile.

Im Diät-Kollektiv wurde der letzte pränatale US ebenfalls im Mittel in der  $39. \pm 2,3$  SSW (Median 39. SSW) durchgeführt. Der mittlere fetale AU lag bei  $332,6 \pm 42,7$  mm und im Median bei 339,3 mm. (Tab. 19)

Abbildung 24 zeigt den prozentualen Anteil der Neugeborenen in den verschiedenen AU-Perzentilbereichen beim letzten pränatalen Ultraschall. Auch zu diesem Zeitpunkt haben die meisten Feten einen AU zwischen der 10. und 50. Perzentile. Im Vergleich zum ersten US in der Schwangerschaft fällt auf, dass die prozentualen Anteile der Feten mit einem AU im II., III. und IV. Perzentilbereich sich weitgehend auf dem Niveau des

Diät-Kollektivs angeglichen haben. Im I. und V. Perzentilenbereich bleiben dagegen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen.

Im Insulin-Kollektiv war der Anteil an Feten mit einem Abdomenumfang  $\geq$  75. Perzentile um 4,3% höher, als im Diät-Kollektiv (24 % vs. 19,7 %).

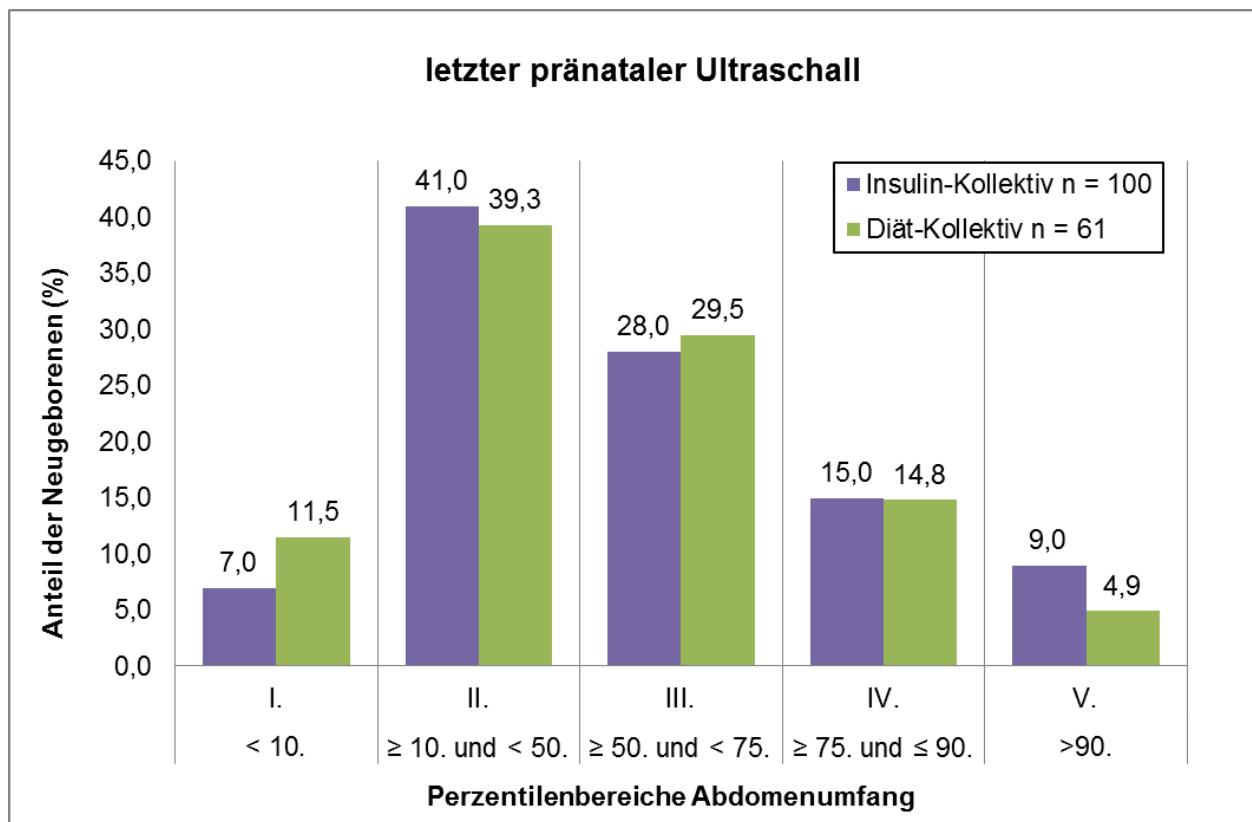


Abbildung 24: Anteil der Neugeborenen (%) in den verschiedenen Abdomenumfang-Perzentilenbereichen beim letzten pränatalen Ultraschall, Vergleich Insulin vs. Diättherapie

Im Insulin-Kollektiv wiesen beim ersten Ultraschall 22 Feten einen AU  $\geq$  75. Perzentile auf (Tab. 19). Davon hatten 7 Neugeborene (31,8 %) ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile. Beim letzten Ultraschall hatten 24 Feten der Mütter mit Insulintherapie einen AU  $\geq$  75. Perzentile. Davon kamen 11 (45,8 %) mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile auf die Welt. 12 Feten wiesen in beiden Ultraschalluntersuchungen Abdominalumfänge über der 75. Perzentile auf. Davon wurden 6 (50 %) als LGA geboren.

Im Diät-Kollektiv hatten beim ersten Ultraschall 11 Feten einen AU  $\geq 75$ . Perzentile. Bei sechs Feten normalisierte sich der AU im Verlauf. Sechs der elf Kinder (54,5 %) wurden makrosom geboren. Beim letzten Ultraschall wiesen 12 Feten einen Abdominalumfang  $\geq 75$ . Perzentile auf. Die Hälfte davon war bei Geburt LGA (Tab. 20). 5 Feten wiesen in beiden Ultraschall-Untersuchungen Abdominalumfänge über der 75. Perzentile auf. Davon wurden 4 (80 %) als LGA geboren.

	Insulin-Kollektiv		Diät-Kollektiv		p-Wert
	n	n (%)	n	n (%)	
<b>erster Ultraschall</b>					
LGA-Anteil bei AU < 75. Perzentile	82	6 (7,3)	51	4 (7,8)	0,594
LGA-Anteil bei AU $\geq 75$ . Perzentile	22	7 (31,8)	11	6 (54,5)	
<b>letzter Ultraschall</b>					
LGA-Anteil bei AU < 75. Perzentile	76	2 (2,6)	49	4 (8,2)	0,523
LGA-Anteil bei AU $\geq 75$ . Perzentile	24	11 (45,8)	12	6 (50,0)	

Tabelle 18: Späterer LGA-Anteil bezogen auf den Abdomenumfang  $\geq 75$ . Perzentile, Vergleich Insulin vs. Diättherapie

#### 4.2.4 Outcomeparameter der Mütter im LMU-Kollektiv

In der folgenden Tabelle werden die Outcomeparameter des Insulin- und des Diät-Kollektivs zusammengefasst.

Outcomeparameter	Insulin-Kollektiv				Diät-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert	Median	n	n (%)	Mittelwert	Median	
SSW Entbindung	105		$39,3 \pm 1,6$	39,0	62		$39,8 \pm 1,4$	40,0	0,029
Geburtsmodus									
spontan	105	60 (57,1)			62	39 (62,9)			0,977
Vakuumextraktion	105	10 (9,5)			62	6 (9,7)			
primäre Sectio	105	17 (16,2)			62	9 (14,5)			
sekundäre Sectio	105	18 (17,1)			62	8 (12,9)			
Schulterdystokie	48	2* (4,2)			28	0* (0,0)			

\* bei einer Fallzahl < 5 wurde kein statistischer Test durchgeführt

Tabelle 19: Outcomeparameter der nur diätetisch und mit Insulin behandelten Patientinnen

Die Patientinnen des Insulin-Kollektivs entbanden ihre Kinder in der  $39. \pm 1,6$  SSW Median 39. SSW). Die früheste Entbindung fand in der 32.+5 SSW statt und die späteste in der 40.+6 SSW. Der Anteil an Kindern, die vor oder in der 36.+6 SSW geboren wurden, lag bei 8,6 % (n=9).

Bei den Patientinnen im Diät-Kollektiv lag die Spanne des Entbindungszeitraumes zwischen der 34.+1 SSW und der 41.+2 SSW. Der mittlere Zeitpunkt der Entbindung betrug  $39 \pm 1,4$  Wochen und im Median entbanden die Frauen in der 40. SSW. 6,4% der Kinder (n=4) wurden vor oder in der 37. SSW geboren. (Tab. 21).

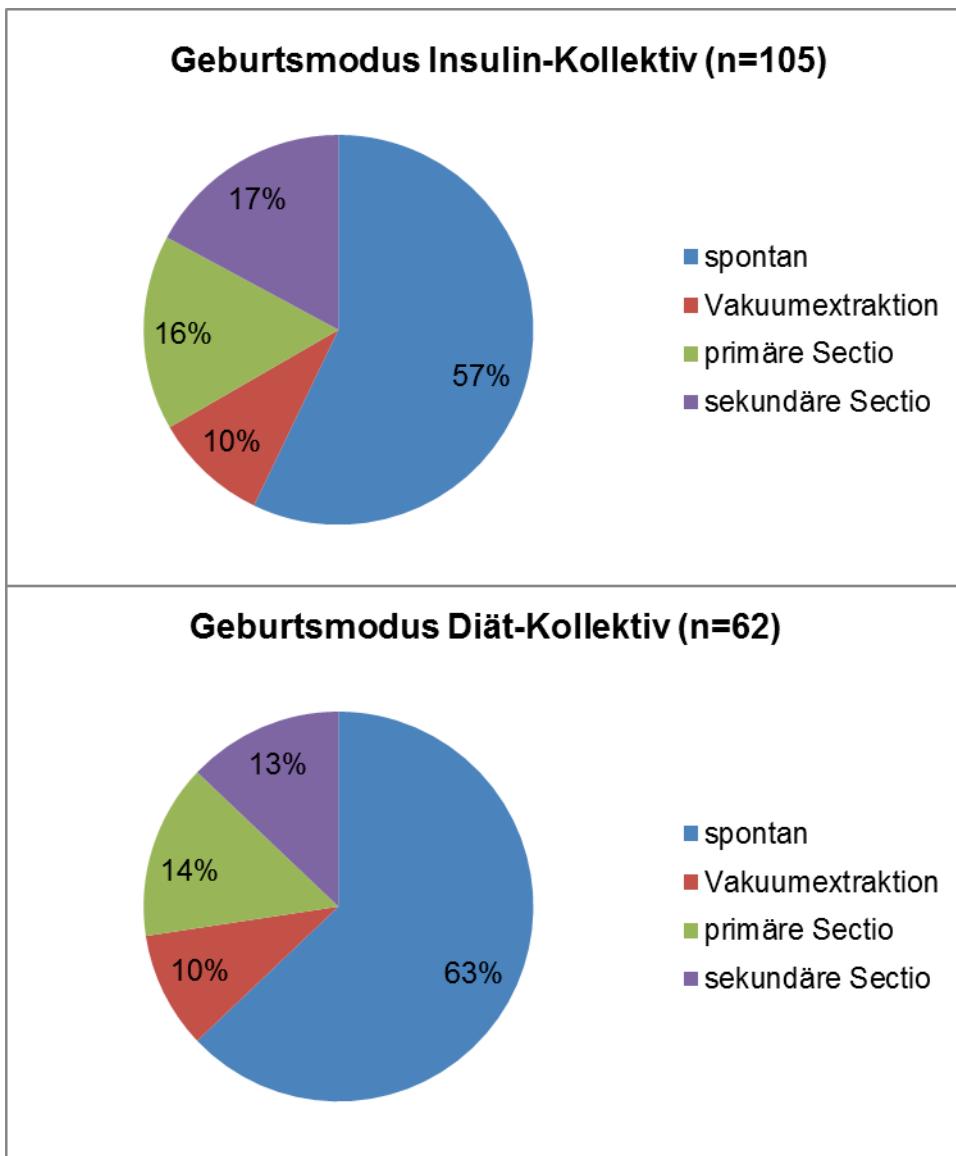


Abbildung 25: Geburtsmodi bei den nur diätetisch und den mit Insulin behandelten Patientinnen

57% der Patientinnen mit Insulintherapie und 63% der Frauen mit diätetischer Therapie entbanden ihre Kinder spontan. In beiden Kollektiven kam es bei 10% der Frauen zu einer vaginal operativen Entbindung (Vakuumextraktion). Im Insulin-Kollektiv wurde bei 16% der Patientinnen eine primäre Sectio caesarea und bei 17% eine sekundäre Sectio durchgeführt. Bei den Frauen im Diät-Kollektiv, wurden bei 14% eine primäre und bei 13% eine sekundäre Sectio durchgeführt.

Der Vergleich der beiden Kollektive, bezogen auf den Geburtsmodus, zeigt keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,977).

Tabelle 20 zeigt die dokumentierten Geburtsrisiken und Komplikationen im Insulin- und Diät-Kollektiv.

Im Insulin-Kollektiv bestanden bei 48 von 105 Patientinnen (45,7 %) Risiken. Im Diät-Kollektiv wurden bei 45,2 % der Patientinnen eines oder mehrere Geburtsrisiken dokumentiert.

Die Raten an schwerwiegenden Komplikationen, wie intrauteriner Fruchttod oder Schulterdystokie, waren sehr gering und auch im Vergleich der zwei Kollektive fällt kein signifikanter Unterschied auf.

<b>Geburtsrisiken/ Komplikationen</b>	<b>Insulin-Kollektiv</b>		<b>Diät-Kollektiv</b>		<b>p-Wert</b>
	<b>n</b>	<b>n (%)</b>	<b>n</b>	<b>n (%)</b>	
Risiken insgesamt	105	48 (45,7)	62	28 (45,2)	0,982
Oligohydramnion	48	5 (10,4)	28	2* (7,1)	
Polyhydramnion	48	3* (6,3)	28	6 (21,4)	
vorzeitiger Blasensprung	48	27 (56,3)	28	13 (46,4)	0,408
Wachstumsretardierung	48	5 (10,4)	28	2* (7,1)	
grünes Fruchtwasser	48	8 (16,7)	28	10 (35,7)	0,060
(V.a.) Amnioninfektionssyndrom	48	1* (2,1)	28	0* (0,0)	
Pfropfpräklampsie	48	0* (0,0)	28	1* (3,6)	
leichte Präklampsie	48	1* (2,1)	28	0* (0,0)	
(V.a.) Plazentainsuffizienz	48	1* (2,1)	28	1* (3,6)	
vorzeitige Plazentalösung	48	1* (2,1)	28	0* (0,0)	
intrauteriner Fruchttod	48	1* (2,1)	28	0* (0,0)	
<b>Dammrisse</b>					
insgesamt	105	27 (25,7)	62	24 (38,7)	0,078
Grad 1	27	11 (40,7)	24	14 (58,3)	0,274
Grad 2	27	14 (51,9)	24	10 (41,7)	
Grad 3	27	2 (7,4)	24	0 (0,0)	
Grad 4	27	0 (0,0)	24	0 (0,0)	

\* bei einer Fallzahl < 5 wurde kein statistischer Test durchgeführt

Tabelle 20: Geburtsrisiken und Komplikationen bei den nur diätetisch und den mit Insulin behandelten Patientinnen

Im Insulin-Kollektiv kam es bei 25,7 % der Patientinnen zu Dammrissen, wobei nur 2 Frauen einen Dammriss Grad 3 erlitten und keine Frau einen Dammriss Grad 4 erlitt. Im Diät-Kollektiv wurde bei 38,7 % der Frauen ein Dammriss dokumentiert. Hier kam es nur zu Rissen vom Schweregrad 1 und 2.

#### 4.2.5 Eigenschaften und Komplikationen der Neugeborenen im LMU-Kollektiv

Tabelle 21 zeigt die Parameter der Neugeborenen nach GDM mit und ohne Insulintherapie, sowie deren statistische Signifikanz.

Eigenschaften der Neugeborenen	Insulin-Kollektiv				Diät-Kollektiv				p-Wert
	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	n	n (%)	Mittelwert ± SD	Median	
Körperlänge (cm)	105		51,4 ± 2,8	51,0	62		51,4 ± 2,8	51,0	0,916
Kopfumfang (cm)	104		34,9 ± 2,0	35,0	62		34,9 ± 1,4	35,0	0,552
Gewicht (g)	105		3434,2 ± 600,2	3520,0	62		3472,9 ± 520,3	3445,0	0,951
>4000 (g)	105	15 (14,3)			62	10 (16,1)			0,747
Gewichtsperzentilen									
<10	101	11 (10,9)			62	5 (8,1)			
≥10 bis ≤ 90	101	76 (75,2)			62	47 (75,8)			0,825
>90	101	14 (13,9)			62	10 (16,1)			
APGAR 1 min	103		8,8 ± 1,3	9,0	62		9,0 ± 1,0	9,0	0,248
APGAR 5 min	103		9,8 ± 0,6	10,0	62		9,8 ± 0,5	10,0	0,787
APGAR 10 min	103		9,9 ± 0,4	10,0	62		10,0 ± 0,2	10,0	0,448
APGAR 5min <7	103	1 (1,0)			62	0 (0,0)			
BGA pH	103		7,3 ± 0,1	7,3	62		7,3 ± 0,1	7,3	0,153
BGA BE (mmol/l)	102		-4,0 ± 3,1	-3,5	61		3,6 ± 2,8	-3,1	0,606
dokumentierte Hypoglykämie	105	10 (9,5)			62	2 (3,2)			0,214
Verlegung auf Neugeborenenstation	105	37 (35,2)			62	19 (30,6)			0,561
Verlegung auf Intensivstation	105	5 (4,8)			62	3 (4,8)			

Tabelle 21: Eigenschaften der Neugeborenen von Müttern, die nur mit Diät oder mit Insulin behandelt worden sind

Die Neugeborenen von Müttern mit Insulintherapie hatten bei Geburt im Mittel eine Körperlänge von  $51,4 \pm 2,8$  cm. Der Median betrug 51,0 cm. Das kleinste Kind war 42,0 cm und das größte maß 58,0 cm. Der Kopfumfang lag im Mittel bei  $34,9 \pm 2,0$  cm und im Median bei 35,0 cm. Die Spanne lag zwischen 28,0 und 42,0 cm.

Im Diät-Kollektiv waren die Kinder im Mittel  $51,4 \pm 2,8$  cm und im Median 51,0 cm groß. Die Größenspanne lag zwischen 46,0 und 58,0 cm. Der Kopfumfang betrug im Mittel  $34,9 \pm 1,4$  cm und im Median 35,0 cm. Der minimalste Kopfumfang lag bei 32,0 cm und das Maximum bei 39,0 cm (Tabelle 21).

Der Vergleich der Geburtsmaße der Kinder zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Im Insulin-Kollektiv betrug die Gewichtsspanne der Neugeborenen 1465,0 bis 4668,0 g.

Im Mittel waren die Neugeborenen  $3434,2 \pm 600,2$  g schwer und im Median betrug das Geburtsgewicht 3520,0 g. 14,3 % der Kinder wogen mehr als 4000 g.

Im Diät-Kollektiv lag die Spanne zwischen 1990,0 und 4700,0 g. Der arithmetische Mittelwert betrug  $3472,9 \pm 520,3$  g und im Median waren die Kinder 3445,0 g schwer.

Der Anteil an makrosomen Neugeborenen betrug 16,1 %.

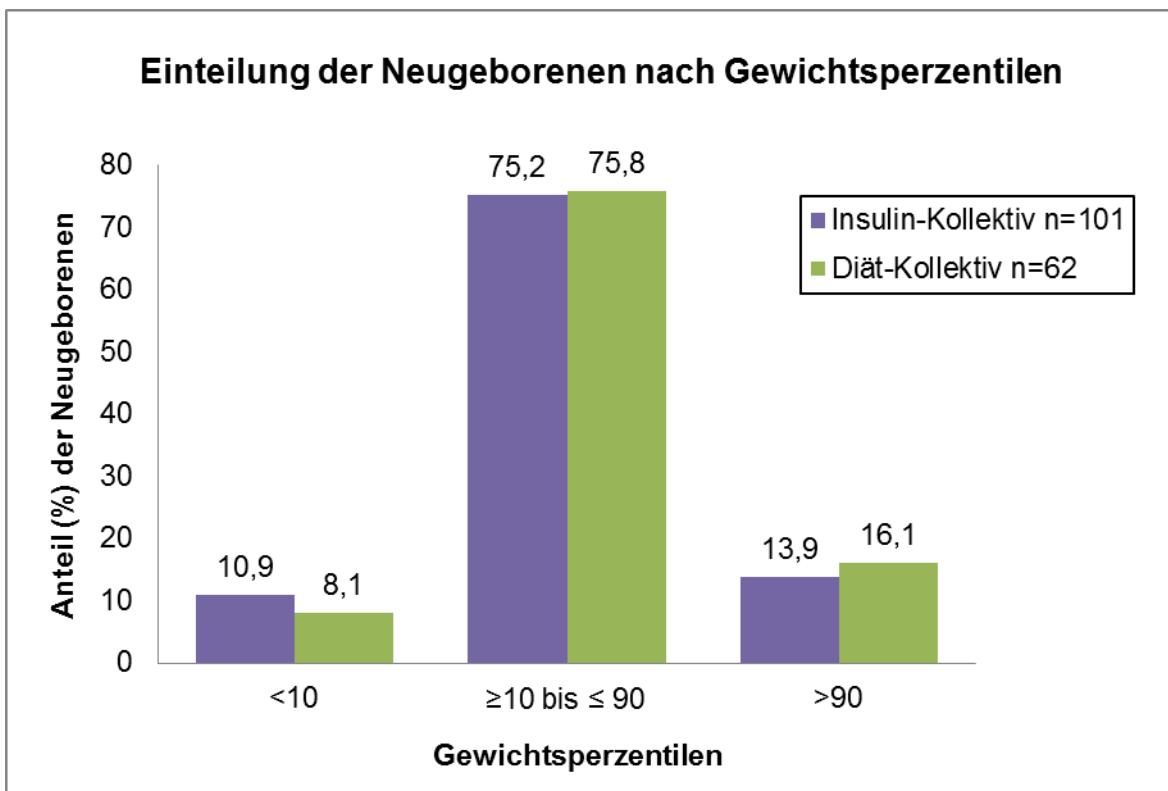


Abbildung 26: Einteilung der Neugeborenen anhand der Gewichtsperzentilen in SGA, Normalgewicht und LGA. Vergleich Insulintherapie vs. alleinige diätetische Behandlung

75,8% der Kinder von Müttern mit Insulintherapie lagen mit ihrem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile, 10,9 % der Kinder waren zu klein für ihr Gestationsalter (SGA) und 16,1 % waren „Large for gestational age“.

Bei den Frauen mit rein diätetischer Therapie waren 75,8 % der Neugeborenen normalgewichtig, 8,1 % hatten ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und 13,9 % ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile.

Der APGAR-Score wurde 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt erhoben. Im Mittel und im Median lagen die Werte, bei den Neugeborenen beider Kollektive immer über 8 (Tabelle 24). Im Insulin-Kollektiv gab es ein Neugeborenes mit einem 5 Minuten-Wert kleiner 7.

Direkt nach der Geburt wurden aus dem fetalen Nabelschnurblut mittels Blutgasanalyse pH-Wert und Base Excess (mmol/l) ermittelt. Eine vorliegende Hypoglykämie (<35mg/dl) wurde dokumentiert.

Im Insulin-Kollektiv wurde bei 103 Neugeborenen der pH-Wert ermittelt. Er lag mit Mittel und im Median bei  $7,3 \pm 0,1$ . Der arithmetische Mittelwert des Base-Excess lag bei  $-4,0 \pm 3,1$  und der Median bei  $-3,5 \text{ mmol/l}$ . Bei 9,7 % der Neugeborenen ( $n = 10$ ) wurde das Vorliegen einer Hypoglykämie dokumentiert.

Bei den Neugeborenen von Müttern mit diätetischer Therapie lag der pH-Wert im Mittel und im Median ebenfalls bei  $7,3 \pm 0,1$ . Der Base Excess wurde bei 61 Neugeborenen dokumentiert und betrug im Mittel  $-3,6 \pm 2,8 \text{ mmol/l}$ . Der Median lag bei  $-3,1 \text{ mmol/l}$ . Bei 2 Kindern (3,2 %) wurde eine neonatale Hypoglykämie dokumentiert.

#### **4.2.5.1 Postpartale Betreuung der Neugeborenen im LMU-Kollektiv**

Bei Vorliegen postnataler Probleme oder Komplikationen erfolgte eine Weiterbetreuung der Neugeborenen durch die Neonatologie. Je nach Schwere wurden die Kinder entweder auf die Intensivstation verlegt oder im Kinderzimmer weiter beobachtet.

Weiter betreut wurden aus folgenden Gründen:

- Temperaturinstabilität
- postnatale respiratorische Anpassungsstörung
- neonatale Blutzucker-Kontrollen bei GDM der Mutter
- initiale neonatale Hypoglykämie
- Frühgeburtlichkeit
- SGA
- Makrosomie des Neugeborenen
- V.a. Amnioninfektionssyndrom

4,8 % der Neugeborenen ( $n = 5$ ) von Müttern aus dem Insulin-Kollektiv mussten postnatal auf die Intensivstation verlegt werden. 37 Kinder (35,2 %) wurden zur weiteren Beobachtung im Kinderzimmer aufgenommen.

Im Diät-Kollektiv mussten 3 Neugeborene (4,8 %) auf die Intensiv-Station verlegt werden. 19 Kinder (30,6 %) wurden zur Beobachtung in das Kinderzimmer verlegt.

Bezogen auf die Eigenschaften der Neugeborenen, zeigt sich im Vergleich der beiden Kollektive kein signifikanter Unterschied. Die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar.

## 5 Diskussion

Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes und des Gestationsdiabetes (GDM) nimmt weltweit kontinuierlich zu. Der GDM ist in Deutschland eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen, so dass eine frühzeitige Diagnosestellung und eine optimale Behandlung zu einem wichtigen gesundheitspolitischen Ziel geworden sind. Publikationen der letzten Jahre konnten zeigen, dass eine intensive auf Blutzuckerzielwerte ausgerichtete Therapie des GDM, die Komplikationsraten für Mutter und Kind deutlich senken kann. In der ACHOIS-Studie reduzierte die bessere Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer „routine care group“, den kombinierten primären Endpunkt „perinataler Tod, Schulterdystokie, Knochenfraktur und Nervenlähmung“ (Crowther et al., 2005). In der MFMU-Studie, in der Patientinnen mit noch weniger stark erhöhten Blutzuckerwerten eingeschlossen worden waren (Nüchternblutglukose <95 mg/dl, 1 Std.- und 2 Std.-Wert nach 100 g Glukose <180 mg/dl und <155 mg/dl), reduzierte sich durch die Behandlung, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Sectiorate und das Auftreten von Markosomie und Schulterdystokie. In Bezug auf die Mütter waren Präeklampsie und Hypertonie vermindert (Landon et al., 2009). In der 2008 publizierten HAPO-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Schwangerschaftskomplikationen und dem Ergebnis eines 75-g oGTT um die 28. SSW untersucht. Das Studienkollektiv setzte sich aus über 25.000 Schwangeren aus 9 Ländern zusammen. Die Studie fand einen Zusammenhang zwischen steigenden maternalen Blutzuckerwerten und einer kontinuierlichen Zunahme fetaler Makrosomie. Auch für die primären Endpunkte: geplante Sectio, fetale Hyperinsulinämie und neonatale Hypoglykämie, ergaben sich signifikante Zusammenhänge. Diese Ergebnisse legten nahe, dass bereits relativ geringe Erhöhungen der Blutzucker in der Schwangerschaft mit relevanten Komplikationen einhergehen (Metzger et al., 2008). Aufgrund dieser Datenbasis wurden die Grenzwerte für die Diagnose Gestationsdiabetes weltweit auf neue, niedrigere nüchtern und postprandiale Blutzuckerwerte festgelegt (Metzger et al., 2010).

Ziel unserer Studie war es, die Behandlungsqualität und den Effekt einer intensiven Betreuung in einem spezialisierten Zentrum auf maternale und fetale Komplikationen zu untersuchen. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse am Diabeteszentrum und der Frauenklinik der LMU München handelt, fehlt ein Patientinnenkollektiv, wie in der ACHOIS- oder MFMU-Studie, welches eine „normale Behandlung“ mit weniger guten Blutzuckerwerten erhalten hat. Im Diabeteszentrum wurden bereits vor dem Jahr 2008 Blutzuckerzielbereiche von nüchtern 90-95 mg/dl angestrebt. Somit ist ein Gruppenvergleich zwischen den Patientinnen vor und nach der Einführung der auf den HAPO Daten basierenden Blutzuckerzielwerten nicht sinnvoll.

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass nach einem GDM ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten Typ 2 Diabetes besteht. O'Sullivan beispielsweise berichtete, dass 35% der Frauen mit einer spezifischen Behandlung und 36% der Frauen mit normaler Therapie, innerhalb von 16 Jahren einen Diabetes entwickelten (O'Sullivan, Gellis, Dandrow, & Tenney, 1966). Auch für die Kinder besteht ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und Diabetes (Schaefer-Graf et al., 2005). Die Langzeitfolgen für Mutter und Kind wurden in unserer Studie aufgrund fehlender Daten nicht untersucht.

## 5.1 Mütterliche Eigenschaften

Aus der Literatur sind zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM bekannt. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Übergewicht und Adipositas, mangelnde Bewegung, starke Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, früherer Gestationsdiabetes, frühere Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht über 4000 g, habituelle Abortneigung, polyzystisches Ovarsyndrom, mütterliches Alter, und Typ 2 Diabetes in der Familienanamnese (Dode & dos Santos, 2009; Kleinwechter et al., 2011; Savvidou et al., 2010).

Adipositas stellt ein ernst zu nehmendes globales Problem dar. In Europa hat sich die Prävalenz unter Erwachsenen ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) in den letzten Jahrzehnten von 10 auf 40% erhöht ("Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation," 2000). Demnach steigt auch der Anteil an Frauen, die eine

Schwangerschaft schon mit einem erhöhten Gewicht oder Adipositas beginnen. In der vorliegenden Untersuchung konnte die Assoziation zwischen erhöhtem Körpergewicht und GDM bestätigt werden. Frauen mit GDM hatten präkonzeptionell im Median einen BMI der um 2,9 kg/m<sup>2</sup> höher lag als bei den Frauen im Vergleichskollektiv. Bei 29 % versus 15 % lag ein Übergewicht und bei 19 % versus 5% sogar eine Adipositas vor. Diese Informationen unterstreichen die Notwendigkeit der Prävention von Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Bei allen Patientinnen mit GDM wurden durch Diabetesberaterinnen Informationen zum Tagesablauf und den Ernährungsgewohnheiten abgefragt. Es wurden Ernährungsprotokolle erstellt und individuelle Ernährungsvorschläge erstellt. Eine schriftliche Dokumentation der aufgenommenen Kalorienmenge und des prozentualen Anteils von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen lag allerdings bei den meisten Patienten in der Patientenakte nicht vor. Bezuglich der präkonzeptionellen Ernährungsgewohnheiten und des Grades der körperlichen Aktivität konnten somit keine Aussagen getroffen werden. Hier sollte, insbesondere wenn zukünftig wissenschaftliche Auswertungen erfolgen sollen, eine bessere Dokumentation, am besten direkt in der elektronischen Patientenakte, erfolgen.

Regelmäßige körperliche Bewegung vermindert das Risiko für einen GDM, besonders bei präkonzeptionell übergewichtigen Frauen (Santos et al., 2005; C. Zhang, Solomon, Manson, & Hu, 2006). Die verbesserte Glukosetoleranz erklärt sich über die erhöhte Insulinsensitivität (Retnakaran et al., 2009). Aufgrund der aktuellen Studienlage empfiehlt die neue Leitlinie eine adäquate körperliche Bewegung von 30 Minuten Dauer, mindestens dreimal wöchentlich (Kleinwechter et al., 2011). Daten zur körperlichen Bewegung vor und während der Schwangerschaft, waren in der Patientenakte nicht dokumentiert und wurden deshalb in unserer Studie nicht analysiert.

Ein erhöhtes Alter der Mutter gilt als weiterer Risikofaktor für einen GDM, wobei die Angaben schwanken, ob das Risiko bereits bei einem Alter von > 25 Jahren oder > 35 Jahren ansteigt (Kleinwechter et al., 2011; Solomon et al., 1997). Die Gestationsdiabetikerinnen unserer Studie waren mit einem medianen Alter von 33 Jahren relativ alt. Der Vergleich der GDM-Gruppe mit dem Normalkollektiv zeigte keinen

signifikanten Altersunterschied. Der statistisch nicht signifikante Unterschied, schließt ein erhöhtes mütterliches Alter als Trigger bei bestehender Diabetesprädisposition durch andere Risikofaktoren nicht aus und könnte dadurch bedingt sein, dass Frauen ihre Kinder heutzutage generell später bekommen als früher.

Daten zur familiären Diabetesbelastung, einem GDM in einer vorherigen Schwangerschaft und einer Abortneigung, konnten nur bei den GDM-Patientinnen erhoben werden. Es fanden sich anamnestisch bei 37,9 % der Patientinnen im Insulin-Kollektiv und bei 26,3 % der Patientinnen mit diätetischer Therapie, eine Vorbelastung mit einem Typ 2 Diabetes in der Verwandtschaft 1. Grades. Eine Studie aus England, die Risikofaktoren für die Vorhersage der Entwicklung eines GDM untersuchte, berichtete für die Gestationsdiabetikerinnen eine ähnliche familiäre Vorbelastung eines Typ 2 Diabetes von 38,7 % (Savvidou et al., 2010). Die neue Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft gibt dagegen an, dass 6-12 % der Schwangeren von einer familiären Belastung mit Diabetes in der Verwandtschaft 1. Grades betroffen sind (Kleinwechter et al., 2011).

36,5 % der Patientinnen im Insulin-Kollektiv berichteten darüber, in einer vorausgegangenen Schwangerschaft an einem GDM gelitten zu haben. Im Diät-Kollektiv betrug das Wiederholungsrisiko 22,2 %. Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit den Wiederholungsraten (25 - 36 %), die in drei älteren Studien beobachtet worden waren (Coelingh Bennink, 1977; MacNeill, Dodds, Hamilton, Arsmson, & VandenHof, 2001; Moses, 1996). Zwei weitere Studien gaben noch höhere Wiederholungsraten (52 - 69 %) für einen GDM an (Gaudier, Hauth, Poist, Corbett, & Cliver, 1992; Major et al., 1998).

Bestimmte ethnische Gruppen haben eine erhöhte Disposition zum GDM und weisen außerdem ein erhöhtes Wiederholungsrisiko auf (Green, Pawson, Schumacher, Perry, & Kretchmer, 1990). Besonders betroffen sind Frauen nicht-kaukasischer Abstammung (afro-amerikanisch, asiatisch, spanisch) (Solomon et al., 1997). Das Verhältnis zwischen Frauen mit Migrationshintergrund und Frauen deutscher Herkunft betrug in unseren Kollektiven 1:1. Da in unserer Vergleichsgruppe ohne GDM keine Daten über die

ethnische Zugehörigkeit verzeichnet waren, kann nicht geprüft werden, ob ethnische Unterschiede in der GDM Prävalenz vorhanden sind.

Ein weiterer Risikofaktor ist eine habituelle Abortneigung ( $\geq 3$  Aborte). Von Schwangerschaften mit einem präkonzeptionellem Diabetes ist bekannt, dass erhöhte Blutzuckerwerte bei Konzeption mit einem erhöhten Abortrisiko einhergehen (Kleinwechter et al., 2011; Rosenn, Miodovnik, Combs, Khoury, & Siddiqi, 1994). Zudem treten ein erhöhtes Abortrisiko und Fehlgeburten bei Patientinnen mit unerkanntem GDM signifikant häufiger auf (Aberg, Rydhstrom, Kallen, & Kallen, 1997). Anamnestisch war es bei 35,2 % der Patientinnen, die mit Insulin behandelt wurden, und bei 22,6 % der Patientinnen mit rein diätetischer Therapie zu Aborten oder Fehlgeburten in vorausgegangenen Schwangerschaften gekommen. Damit bestätigt sich auch in unserem Kollektiv die Häufung einer Abortneigung bei den GDM Patientinnen. Da wahrscheinlich bei einem Teil der Patientinnen die Fehlgeburt in der vorausgehenden Schwangerschaft auf einen unerkannten Diabetes mellitus zurückzuführen war, weisen diese Daten darauf hin, wie wichtig die Durchführung eines generellen GDM Screening ist, um diese Komplikation zu vermeiden.

## 5.2 Diagnosestellung und Therapie des Gestationsdiabetes

Nach den Ergebnissen der HAPO Studie wird in den neuen Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ein generelles Screening auf GDM in der 24. – 28. Schwangerschaftswoche mit einem standardisierten 75-g oGTT empfohlen (Kleinwechter et al., 2011). Bis zu diesem Zeitpunkt war die Durchführung eines oGTTs in der Schwangerschaft kontrovers diskutiert und nur von einem Teil der Gynäkologen durchgeführt worden.

Nach den heute gültigen Kriterien wurde die Diagnose GDM bei vielen Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung erst sehr spät gestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit von der später notwendigen Therapie. Frauen mit diätetischer Therapie wurden im Median 4 Wochen später diagnostiziert, als Patientinnen mit Insulintherapie (28. vs. 32. Schwangerschaftswoche). Dadurch bedingt zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Therapiebeginns (29 vs. 32 Wochen). Die Gründe für diesen Unterschied sind nicht genau eruierbar. Möglich ist, dass bei den Frauen, bei denen eine Insulintherapie notwendig wird, eine stärkere Störung der Glukosehomeostase auftritt, die sich bereits zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt manifestiert und zu Symptomen führt. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass die Patientinnen im Insulinkollektiv signifikant höhere Nüchtern- und 1-Stunden-Blutzuckerwertewerte im oGTT aufwiesen, als die rein diätetisch behandelten Patientinnen. Denkbar ist auch, dass die Patientinnen mit Insulintherapie eine höhere Rate an Risikofaktoren besaßen, so dass von den behandelnden Ärzten früher an die Durchführung eines oGTTs gedacht wurde.

Die späte Diagnosestellung bei Frauen, die mit einer Ernährungsumstellung einstellbar waren, könnte auf das Fehlen des generellen Screeningprogramms zurückzuführen sein. Es stellt sich dann die Frage, warum bei diesen Frauen in der Spätschwangerschaft ein oGTT durchgeführt worden ist. Möglicherweise waren bei diesen Schwangeren gynäkologische Komplikationen, wie Harnwegsinfekte oder fetale Wachstumsstörungen zu verzeichnen. Auf diese Punkte wird später in der Diskussion im Kapitel 5.5 eingegangen.

Bis zum Jahr 2001 wurden weltweit verschiedene Screeningtests und unterschiedliche Diagnosekriterien für den GDM eingesetzt. Aus diesem Grund schwanken die Raten zu GDM Prävalenzen zwischen 1 und 20 % (Galtier, 2010). Die Durchführung des oGTTs im LMU-Kollektiv erlaubt den Vergleich der Diagnosestellung eines GDM nach den alten und den neuen Leitlinien. Anhand der alten Leitlinie hätten 45,8 % der Patientinnen im Insulin-Kollektiv ( $n = 38$ ) und 70,4 % der Patientinnen im Diät-Kollektiv ( $n = 38$ ) nicht die Kriterien für einen GDM erfüllt. Zurückzuführen ist dies vor allem auf den Wegfall der Kategorie pathologische Glukosetoleranz in der Schwangerschaft (definiert als nur ein pathologisch erhöhter Messwert im oGTT) (Tab. 3). Nach den alten Leitlinien wäre bei 40,0 % der Patientinnen im Insulinkollektiv und bei 64,8 % der Patientinnen im Diät-Kollektiv eine pathologische Glukosetoleranz diagnostiziert worden. Bei 45,8 % bzw. bei 70,4 % der Frauen wäre ein GDM sogar gar nicht erkannt worden. Dies betrifft insbesondere Frauen mit einer relativ milden Erhöhung der Blutglukose. Ähnliche Ergebnisse beschreibt auch die Studie von Jenum et al., die die neuen Kriterien, entsprechend der IADPSG, vergleichen mit den Kriterien der WHO, auf ihr Kollektiv anwendet. Sie beschreibt eine 2,4 mal höhere GDM Prävalenz nach den neuen Kriterien (Jenum et al., 2012). Da die Patientinnen, die im Verlauf der Schwangerschaft eine Insulintherapie benötigten, eine schwerere Form des Diabetes aufweisen, ist es sicher vorteilhaft mit den neuen Leitlinien ein vereinfachtes Schema für die Diagnosestellung und nachfolgende Diabetestherapie zur Verfügung zu haben.

### 5.3 Verlaufsparameter im GDM-Kollektiv

Bei Frauen mit Gestationsdiabetes sollen regelmäßige diabetologische und gynäkologische Kontrollen durchgeführt werden, um das Auftreten von Komplikationen zu verhindern oder frühzeitig zu erfassen. Dies beinhaltet Stoffwechselkontrollen (BZ-Selbstmessungen, HbA1c Wert, Körpergewicht, Blutdruck) und Ultraschallkontrollen des Kindes. In der vorliegenden Studie lagen diese Befunde nur bei den Frauen vor, die regelmäßig im Diabeteszentrum der LMU betreut worden waren.

Bei allen Patientinnen mit GDM wurden durch Diabetesberaterinnen Informationen zum Tagesablauf und den Ernährungsgewohnheiten abgefragt. Es wurden

Ernährungsprotokolle erstellt und individuelle Ernährungsvorschläge erstellt. Eine schriftliche Dokumentation der aufgenommenen Kalorienmenge und des prozentualen Anteils von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen lag allerdings bei den meisten Patienten in der Patientenakte nicht vor. Bezuglich der präkonzeptionellen Ernährungsgewohnheiten und des Grads der körperlichen Aktivität können somit keine Aussagen getroffen werden.

Während der Schwangerschaft und vor der Entbindung lag der BMI im GDM-Kollektiv höher als im Vergleichskollektiv (Median: 30,4 vs. 27,1 kg/m<sup>2</sup>). Interessant ist allerdings, dass die Gewichtszunahme im GDM-Kollektiv signifikant geringer war als im Vergleichskollektiv (Median: 12,9 kg vs. 14,0 kg). Dies könnte als Erfolg der Ernährungsberatung durch die Diabetesberaterinnen gewertet werden. Die Patientinnen wurden leitliniengerecht beraten bei Übergewicht die Nahrungszufuhr moderat zu senken, so dass bei einem BMI von 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtszunahme von etwa 7-11,5 kg und bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup> von ca. 5-9 kg zu verzeichnen ist (Chu et al., 2007; Morisset et al., 2010; Torloni et al., 2009). Ähnliche Befunde wurden in der MFMU-Studie von Landon et al. beobachtet. Die Gewichtszunahme zwischen Studieneinschluss und Entbindung war in der Behandlungsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ( $2,8 \pm 4,5$  vs.  $5,0 \pm 3,3$  kg) (Landon et al., 2009).

Zur Überwachung der Diabeteseinstellung sind Blutglukose-Kontrollen entscheidend. Deshalb wurde allen Patientinnen beim ersten Termin ein Blutzuckerselbstmessgerät ausgehändigt, um die präprandialen, die postprandialen und die mittlere Blutglukose zu dokumentieren. Eine MBG von > 110 mg/dl weist auf eine unzureichende Stoffwechseleinstellung und die Notwendigkeit einer Therapieoptimierung hin. Vor allem im Insulin-Kollektiv zeigte sich eine Verbesserung der mittleren Blutzuckerwerte im Verlauf. Dies wird dadurch erklärt, dass genau bei diesen Patientinnen hohe Blutzuckerwerte unter Ernährungstherapie aufgetreten sind, die eine Intensivierung der Therapie notwendig machten. Gleichzeitig zeigt Abbildung 21 auch, dass mit der Insulintherapie bei dem Großteil der Patientinnen eine deutliche Verbesserung der Blutzuckereinstellung und ein Erreichen des Blutzuckerzielbereichs möglich ist.

Neben den Blutzuckerwerten wurden im Diabeteszentrum auch regelmäßige HbA1c Bestimmungen durchgeführt. Die meisten Patientinnen im Insulin- und im Diät-Kollektiv hatten normwertige HbA1c-Werte im Verlauf. Mittelwert und Median lagen bei allen Terminen unter 6,0 %. Dies spricht für eine gute normoglykämische Einstellung. Es ist allerdings zu betonen, dass die HbA1c Werte keine akuten Verschlechterungen oder Verbesserungen der Blutzuckereinstellung anzeigen, wie es bei Gestationsdiabetes notwendig wäre. Auch die Leitlinie gibt an, dass aufgrund der fehlenden Möglichkeit aktueller Korrekturen, auf die Messung des HbA1c-Wertes im Therapieverlauf verzichtet werden kann (Kleinwechter et al., 2011). Insofern belegt die vorliegende Studie, dass im Diabeteszentrum übermäßig häufige HbA1c Bestimmungen durchgeführt wurden. Hier könnte durch die Änderung der Häufigkeit der Blutannahmen ein sinnvolles Einsparungspotenzial erzielt werden.

In vier randomisierten Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass durch pränatale Ultraschallkontrollen und die daraus abgeleitete Therapiemodifikation, die Raten an fetaler Makrosomie und Wachstumsrestriktion reduziert werden konnten. Alle vier Studien benutzten einen Abdominalumfang über der 75. Perzentile, als Indikation zur Therapieintensivierung mittels Insulin (Bonomo et al., 2004; Buchanan et al., 1994; Kjos et al., 2001; Schaefer-Graf et al., 2004).

Da in diesen Untersuchungen besonders der fetale Abdominalumfang die Entwicklung von LGA Neugeborenen voraussagte und Rückschlüsse auf den Therapieerfolg des GDM zuließ, wurden parallel zur Betreuung im Diabeteszentrum fetale Ultraschallkontrollen an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der LMU durchgeführt.

In unserer Studie wurden retrospektiv Daten zum ersten und letzten durchgeföhrten Ultraschall erhoben. Da vor allem der erste Ultraschall zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurde, ergab sich ein relativ heterogenes Bild (24. bis 39. SSW). In unserem Kollektiv ließen sich mit den Daten des ersten durchgeföhrten Ultraschalls nur Tendenzen aber kein klares Bild hinsichtlich der Entwicklung einer fetalen Makrosomie erkennen. Der erste Ultraschall wurde im Median im frühen 3. Trimenon durchgeführt (30. vs 32. SSW) und der letzte Ultraschall wurde im Median am Ende des 3. Trimenons durchgeführt (39. SSW). Unter den Feten, die beim ersten und/oder beim letzten

Ultraschall Abdominalumfänge  $\geq$  75. Perzentile aufwiesen, zeigten sich erhöhte LGA-Raten (zwischen 31,8 und 54,5 %). Bei den Feten, die beim ersten und/oder beim letzten Ultraschall Abdominalumfänge  $<$  75. Perzentile aufwiesen, lag der LGA-Anteil bei Geburt zwischen 2,6 und 8,2 %. Diese Daten stimmen sehr gut mit Studien von Schaefer-Graf et al. überein, die darüber berichtet haben, dass ein AU unter der 75. Perzentile die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer fetalen Makrosomie signifikant reduziert (Schaefer-Graf et al., 2011).

In der Literatur werden verschiedene AU-Perzentilenbereiche als Grenzwerte angegeben. In unserer Studie wurde, wie auch in der Gestationsdiabetes Leitlinie, ein AU über der 75. Perzentile als Grenzwert definiert. Andere Studien haben einen AU über der 90. Perzentile verwendet. In der Studie von Bochner et al wurde untersucht, ob sich mittels des Abdominalumfanges im frühen 3. Trimester (30. - 33. SSW) Voraussagen über das Risiko für Makrosomie treffen ließen. Bei den diätetisch behandelten Gestationsdiabetikerinnen, ging ein AU unter der 90. Perzentile mit einem Makrosomierisiko von kleiner 5% einher (Bochner et al., 1987). Eine Studie von Schaefer-Graf et al zeigte, dass mit zwei aufeinanderfolgenden Ultraschalluntersuchungen im frühen 3. Trimenon und Abwesenheit von Risikofaktoren ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ , Z.n. Geburt eines LGA-Neugeborenen, Nüchternwerte  $> 100 \text{ mg/dl}$ ) 95,5 % aller Fälle der Entwicklung eines AU  $>$  90. Perzentile im Verlauf erfasst werden konnten. Bei normalen Abdominalumfängen in der 24. - 27. SSW und in der 28. - 31. SSW wurden, bei Frauen ohne Risikofaktoren, 92,5 % der Kinder normalgewichtig geboren. Weitere Ultraschalluntersuchungen verbesserten den prädiktiven Wert nicht. (Schaefer-Graf et al., 2011)

Mit den vorliegenden Daten kann nicht entschieden werden, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Frequenz Ultraschallkontrollen des Kindes, nach der Diagnosestellung Gestationsdiabetes, durchgeführt werden sollten. Durch eine Messung des AUs direkt nach der Diagnosestellung wird ein guter Ausgangspunkt für Kontrolluntersuchungen gelegt. AU-Werte über der 75. Perzentile sollten hier als Warnzeichen gewertet werden, die eine kurzfristige Kontrolle nach 3-4 Wochen rechtfertigt. AU-Werte über der 90. Perzentile weisen sicher auf die Notwendigkeit einer sofortigen Therapieüberprüfung und Intensivierung hin. Mit diesem Schema, welches dem Vorgehen in den Studien von Schäfer et al. entspricht, kann sichergestellt werden, dass die Entwicklung einer

Makrosomie frühzeitig erkannt werden kann. Damit ist in vielen Fällen noch Zeit, durch die Modifikation der Therapie das fetale Wachstum günstig zu beeinflussen. Um die Frage des optimalen Zeitpunktes und der Frequenz von fetal Ultraschallkontrollen zu beantworten, wäre eine prospektive Interventionsstudie notwendig.

#### **5.4 Mütterliche Outcomeparameter und Komplikationen**

Für die Assoziation zwischen der Höhe des mittleren Blutzuckeresspiegels im 3. Trimenon und der Entwicklung zahlreicher maternaler und fetaler Komplikationen liegen zahlreiche Studienergebnisse vor. Vor der Geburt besteht ein erhöhtes mütterliches Risiko für Infektionen (Harnwegsinfekt, vaginale Infektionen), für die Entwicklung einer Hypertonie und Präeklampsie/Eklampsie, einer Hydramionbildung, vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit, sowie eine erhöhte Rate an Sectiones (Bhat et al., 2010; Fadl et al., 2010; Ju et al., 2008; Metzger et al., 2008; Shand et al., 2008).

In dem von uns untersuchten Kollektiv fand sich eine geringe Rate an Komplikationen. Die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen und vaginale Infektionen wurden in unserem Kollektiv nicht untersucht. Eine Präeklampsie war nur bei einer Patientin (0,6 %) zu verzeichnen. In der HAPO-Studie waren 1116 Patientinnen (4,8 %) von einer Präeklampsie betroffen. In der Studie von Landon et al kam es bei 12 von 476 Frauen (2,5 %) in der Behandlungsgruppe und bei 25 von 455 Frauen (5,5 %) in der Kontrollgruppe zu einer Präeklampsie ( $p = 0,02$ ). Ein Polyhydramnion trat bei 9 Patientinnen (5,4 %) auf und bei 7 (4,2%) Patientinnen kam es zu einem Oligohydramnion. Diese lagen etwas niedriger im Vergleich zur HAPO Studie oder zur ACHOIS Studie, was auf eine effiziente Therapie hindeuten könnte. Bedingt durch die niedrige Fallzahl und die geringe Komplikationsrate zeigte auch der Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Insulintherapie keine signifikanten Unterschiede.

Die Patientinnen des GDM-Kollektivs und die Frauen des Vergleichskollektivs entbanden ihre Kinder im Median in der 40. SSW. Innerhalb des LMU-Kollektivs fiel auf,

dass die Patientinnen mit rein diätetischer Therapie im Mittel signifikant später entbanden, als die Frauen mit Insulintherapie.

Bezogen auf den Geburtsmodus zeigten sich weder innerhalb des LMU-Kollektivs noch im Vergleich der zwei Kollektive signifikante Unterschiede. Die Raten primärer und sekundärer Sectio caesarea (15 % und 16 %) waren im GDM-Kollektiv nicht erhöht. Dies spricht für vergleichbare Behandlungsergebnisse.

Die Anteile der Sectiones, in den zwei Kollektiven der ACHOIS-Studie waren ähnlich und zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (31 % vs. 32 %,  $p = 0,73$ ) (Crowther et al., 2005). In der HAPO-Studie betrug die Rate an Sectiones 23,7 % (Metzger et al., 2008). In der Studie von Landon et al war die Sectiorate der behandelten Patientinnen signifikant geringer als die der Kontrollgruppe (26,9 % vs. 33,8 %,  $p = 0,02$ ) (Landon et al., 2009).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch eine bessere Betreuung der Schwangeren der Anteil an Sectiones in den letzten Jahrzehnten deutlich verringert werden konnte. In einer Studie aus dem Jahre 1981, die das Outcome von schwangeren Diabetikerinnen untersuchte, bei denen eine präprandiale Normoglykämie angestrebt wurde, lag die Rate an Sectios caesareas noch bei 45,4 % (Tevaarwerk et al., 1981).

Eine Gestationsdiabetikerin aus dem Insulin-Kollektiv, erlitt in der 40. SSW einen intrauterinen Fruchttod. Bei Crowther et al und Landon et al wurden in den Behandlungsgruppen keine perinatalen Todesfälle verzeichnet. 5 solcher Ereignisse (1%) wurden in der Kontrollgruppe von Crowther et al berichtet. (Crowther et al., 2005; Landon et al., 2009; Metzger et al., 2008)

Insgesamt unterstützen unsere Behandlungsergebnisse die Hypothese, dass eine adäquate GDM-Therapie die Häufigkeit von Geburtsrisiken und Komplikationen fast in den Bereich der Frauen ohne Gestationsdiabetes reduzieren kann.

## 5.5 Eigenschaften und Komplikationen der Neugeborenen

Ein Gestationsdiabetes kann, insbesondere bei nicht rechtzeitig erkannten oder ungenügend behandelten Fällen, zu schweren intrauterinen und/oder perinatalen Komplikationen beim Kind führen.

Eine der Hauptwirkungen der chronischen Hyperglykämie ist die Induktion einer fetalen Betazellhyperplasie mit Hyperinsulinismus, sowie konsekutiver Entwicklungsstörung der fetalen Organe (z.B. Unreife der Lunge und der Leber) und Hypertrophie des Fetus (Makrosomie) (Fraser, 1994; Koyanagi et al., 2013; Yajnik, 2010). In der vorliegenden Untersuchung waren die Kinder von Müttern mit diabetogener Stoffwechsellage im Mittel 190 g schwerer als die Neugeborenen von Müttern ohne GDM. Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Dies zeigte sich auch im Vergleich der Kinder mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile ( $p < 0,0001$ ). Die Rate der Kinder, die LGA waren, war im GDM-Kollektiv mit 14,5% ebenfalls deutlich höher als im Vergleichskollektiv (5,3 %). Eine Komplikation, die sowohl mit Adipositas der Mutter als auch mit einem erhöhten Geburtsgewicht des Kindes assoziiert ist, ist die Schulterdystokie (Shand et al., 2008; Young & Ecker, 2013). Im GDM-Kollektiv kam es bei 2 von 167 Patientinnen (1,2 %) zu einer Schulterdystokie. In den Behandlungsgruppen der MFMU-Studie und der ACHOIS Studie waren vergleichbare Ergebnisse zu finden. Bei Landon et al. kam es in der Behandlungsgruppe bei 1,5 % der Patientinnen ( $n = 7$ ) und in der Kontrollgruppe bei 5,5 % der Patientinnen ( $n = 25$ ) zu einer Schulterdystokie. In der ACHOIS-Studie waren in der Interventionsgruppe 7 Frauen (1 %) und in der „Routine-Care-Group“ 16 Frauen (3 %) von einer Schulterdystokie betroffen.

Da der Vergleich der LGA-Raten in den Behandlungsgruppen von Crowther et al. und Landon et al. bei 13 % und 7,1 % lag, stellte sich die Frage, warum der Anteil an Neugeborenen mit LGA in unserem Kollektiv höher war. Deshalb erfolgte im nächsten Schritt eine Subgruppenanalyse anhand der Gewichtsperzentile der Kinder. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt der Diagnosestellung des GDM ( $p = 0,001$ ).

Der LGA-Anteil bei Diagnosestellung vor oder in der 28. SSW betrug 5,7 % und lag damit auf dem Niveau des Vergleichskollektivs mit 5,3 %. Frauen, bei denen vor oder in der 28. SSW ein GDM diagnostiziert wurde, hatten bezogen auf das Geburtsgewicht der

Kinder ein Outcome, das dem der gesunden Frauen entsprach. Patientinnen, die erst nach der 28. SSW diagnostiziert wurden, hatten einen LGA-Anteil von 22,2 %. Demnach scheint der Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns von großer Bedeutung: Je früher die Patientinnen diagnostiziert und damit auch therapiert wurden, desto besser war das, auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen, bezogene Outcome. Dieser Befund unterstreicht ganz eindeutig die Notwendigkeit eines generellen Screenings auf GDM bei allen Frauen. Nur auf diese Weise kann der GDM frühzeitig erfasst werden und die potenziellen Komplikationen durch Interventionstherapie vermieden werden.

Der Anteil von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile war in beiden Kollektiven ähnlich (10,9 % vs. 9,6 %). Die Häufigkeit von LGA war ähnlich wie in den Behandlungsgruppen von Crowther et al. (7,0 %) und Landon et al. (7,5 %).

Die Frühgeburtlichkeit ist eine schwerwiegende Komplikation bei GDM, da sie mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Fadl et al., 2010; Ju et al., 2008). Die Rate an Frühgeborenen ( $\leq$  37. SSW) war in beiden Kollektiven ähnlich. Sie betrug im GDM-Kollektiv 8,1 % und im Vergleichskollektiv 10,9 %. In der HAPO-Studie lag der Anteil an Frühgeborenen bei 6,9 % (n = 1608). In der Behandlungsgruppe der Studie von Landon et al. betrug der Anteil an Frühgeborenen 9,4%.

Im LMU-Kollektiv hatte ein von 168 Neugeborenen (0,6 %) einen 5 Minuten APGAR Wert kleiner 7. Im Vergleich dazu, hatten in der ACHOIS-Studie 6 von 506 (1 %) Neugeborene einen Wert unter 7. Acht von 167 Neugeborenen (4,8 %) mussten auf die Intensivstation verlegt werden. In der HAPO-Studie (8,0 %) und der MFMU-Studie (9,0 %) waren doppelt so viele Neugeborene betroffen (Crowther et al., 2005; Landon et al., 2009; Metzger et al., 2008)

Bei 12 von 167 Neugeborenen im LMU-Kollektiv (7,2 %) konnte eine postnatal dokumentierte Hypoglykämie erfasst werden. Retrospektiv konnte aufgrund fehlender Dokumentation nicht nachvollzogen werden, wann und wie oft die Hypoglykämie auftrat bzw. wie der Blutzuckerwert genau war.

In der HAPO-Studie kam es bei 2,1 % der Neugeborenen zu einer neonatalen Hypoglykämie. Diese wurde als solche gewertet, wenn ein Eintrag in der Akte war,

Symptome vorlagen, eine Behandlung erfolgte oder bestimmte Blutzuckergrenzwerte unterschritten wurden. Bei Landon et al waren 16,3% der Neugeborenen in der Behandlungsgruppe von einer Hypoglykämie betroffen. Hier konnten nicht alle Proben ausgewertet werden. In der Studie von Crowther et al betrug der Anteil von hypoglykämischen Neugeborenen in der Interventionsgruppe 7,0 %. Die Hypoglykämieschwelle, die eine i.v. Therapie notwendig machte, wurde hier durch den Kliniker bestimmt.

Aufgrund der verschiedenen Definitionen und heterogenen Angaben bezüglich der neonatalen Hypoglykämie, sind die Ergebnisse der verschiedenen Studien nur bedingt vergleichbar. Auch der Vergleich zu den hier erhoben Daten ist schwierig. Insgesamt scheint aber die Rate an Hypoglykämien und die Prävalenz der Neugeborenen mit niedrigen APGAR-Werten im LMU-Kollektiv eher am unteren Bereich der bisher publizierten Studien zu liegen. Dies spricht für eine gute Behandlung und perinatale Betreuung der Gestationsdiabetikerinnen und deren Kindern.

## 5.6 Dokumentationsqualität

Ein zusätzliches Ziel dieser Studie war es, die Dokumentationsqualität am Diabeteszentrum der Universität München - Campus Innenstadt zu erfassen. Neben der Dokumentation in Akten erfolgte eine Übertragung in zwei elektronische Dokumentationssysteme (LAMP-IS und EMIL). Die retrospektive Erhebung der Daten erfolgte mittels der elektronischen Dokumentationssysteme. Nicht übertragene Daten aus den Akten konnten somit nicht erfasst werden. Wie bereits zu Beginn der Diskussion erwähnt, waren nur sehr wenige Befunde über die Nahrungsaufnahme (Gesamtkalorienmenge, Aufnahme von Kohlenhydraten/Fetten/Eiweiß, Verteilung des Essens über den Tag) und die körperliche Aktivität in den elektronischen Dokumentationssystemen eingetragen. Hier sollte, insbesondere wenn zukünftig wissenschaftliche Auswertungen erfolgen sollen, eine bessere Dokumentation, am besten direkt in der elektronischen Patientenakte erfolgen. Auffällig war auch, dass die elektronischen Dokumentationssysteme in der Diabetologie (EMIL) und in der Gynäkologie (PIA) nur bedingt kompatibel sind und somit auf elektronischem Weg kein

kontinuierlicher Datenaustausch möglich ist. Aus diesem Grund kann es zu Verlust an Information kommen, wenn die Patientinnen wie üblich, gleichzeitig von der Diabetologie und der Gynäkologie während der Schwangerschaft betreut werden und die Befunde (z.B. Kopien von Arztbriefen oder Ultraschallbefunden) zum jeweiligen Arzttermin nicht selbstständig mitbringen. Eine Modifikation der verfügbaren Dokumentationssysteme wäre darüber hinaus auch von großem Vorteil für die behandelnden Ärztinnen/Ärzte und Diabetesberaterinnen. Zeitaufwendige Doppelteintragungen könnten hiermit vermieden werden.

## 5.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass mit der zielwertorientierten GDM-Therapie, entsprechend der Leitlinien der DDG, sehr niedrige mütterliche und kindliche Komplikationsraten erzielt werden konnten, die vergleichbar mit den Ergebnissen der aktuellen Interventionsstudien sind. Die Behandlung des GDM ist sehr effizient, da bei rechtzeitiger Diagnosestellung die LGA-Rate auf dem Niveau des Vergleichskollektivs liegt.

Alle Schwangeren sollten deshalb in der 24. – 28. Schwangerschaftswoche einen 75-g oGTT durchführen lassen, der bei Risikopersonen in der 32. - 34. Schwangerschaftswoche wiederholt werden sollte. Mit diesem Vorgehen kann ein sich entwickelnder GDM frühzeitig erkannt werden und so früh wie möglich eine Interventionstherapie eingeleitet werden. Parallel zur Therapie des GDM sollte eine sonografische Kontrolle des fetalen Wachstums erfolgen um die Therapie an die Bedürfnisse des Kindes anpassen zu können. Dies erfordert eine enge Zusammenarbeit von Gynäkologen und Diabetologen.

## 6 Zusammenfassung

Der Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert, als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene mittels Nüchternblutzucker oder mit einem standardisierten 75g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Der GDM gehört zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen in Deutschland. Mitbedingt durch bessere Screeninguntersuchungen und strengere Diagnosekriterien, hat seine Inzidenz in den letzten Jahren stetig zugenommen. Da aktuelle Studien zeigen, dass bereits gering erhöhte Blutzuckerwerte in der Schwangerschaft mit einer Zunahme sowohl an maternalen als auch an kindlichen Komplikationen einhergehen, wurden die Diagnosekriterien modifiziert und im Jahr 2011 in einer neuen Leitlinie publiziert. Erstmals existiert nun eine gute Evidenzbasis zur Diagnose und Therapie des GDM.

Ziel dieser Studie war es, in einer retrospektiven Analyse die Effektivität der aktuellen Therapie des Gestationsdiabetes, anhand der Behandlungsergebnisse am Diabeteszentrum der LMU München zu erfassen. Die Ergebnisse wurden mit den Daten aktueller internationaler Studien (ACHOIS, MFMU, HAPO) verglichen.

Die Studie umfasste 297 Gestationsdiabetikerinnen (GDM-Kollektiv), die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.06.2011 im Diabeteszentrum der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München betreut wurden. Davon entbanden 167 Patientinnen (LMU-Kollektiv) ihre Kinder in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München. Von diesen konnten zusätzliche perinatale Daten erhoben werden. Als Vergleichskollektiv ( $n = 8773$ ) wurden alle Frauen erfasst, die im selben Zeitraum ebenfalls an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der LMU München entbanden.

Der Vergleich der Baseline-Charakteristika der Frauen mit GDM und des Vergleichskollektivs bestätigte vor allem den präkonzeptionellen BMI als Risikofaktor für GDM. Diagnostik und Therapiebeginn erfolgte bei den Patientinnen mit Insulintherapie signifikant früher, als bei den Frauen mit rein diätetischer Therapie. Die Patientinnen im Insulin-Kollektiv wiesen signifikant höhere Nüchtern- und 1-h Werte im 75-g oGTT auf. Nach den alten Diagnosekriterien wären 55,5 % der Patientinnen im LMU-Kollektiv nicht

als GDM diagnostiziert worden. Mitbedingt durch die neuen Kriterien kam es zu einem Anstieg der Inzidenz um 50%.

Die Rate an mütterlichen und kindlichen Komplikationen war insgesamt gering. Im GDM-Kollektiv fand sich trotz Therapie ein höherer LGA-Anteil (Geburtsgewicht > 90. Perzentile) als im Vergleichskollektiv (14,5% vs. 5,3%), welcher höher lag, als in aktuell publizierten Interventionsstudien. Die Raten von SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile), primärer und sekundärer Sectio caesarea waren im GDM-Kollektiv nicht erhöht. Um zu klären, weshalb es trotz strenger Therapievorgaben zu einer erhöhten LGA-Rate nach GDM kommen konnte, erfolgte eine Unterteilung des GDM-Kollektivs nach dem Geburtsgewicht ( $\leq$  90. vs. > 90. Perzentile). Als einziger signifikanter Unterschied zeigte sich der Zeitpunkt der Diagnosestellung des GDM. Entsprechend lag der LGA-Anteil bei Diagnosestellung  $\leq$  28. SSW mit 5,6% auf dem Niveau des Vergleichskollektivs.

Die an unserem Zentrum praktizierte, nach den Leitlinien der DDG orientierte GDM-Therapie, bewirkte eine sehr niedrige mütterliche und kindliche Komplikationsrate. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung lag die LGA-Rate auf dem Niveau des Vergleichskollektivs und ist mit den Ergebnissen aktueller Interventionsstudien durchaus vergleichbar. Unsere Daten unterstreichen noch einmal die Bedeutung eines generellen GDM-Screenings bei allen Frauen. Parallel zur Therapie des GDM sollte in enger Zusammenarbeit mit den betreuenden Gynäkologen eine sonografische Kontrolle des fetalen Wachstums erfolgen um Therapieanpassungen entsprechend der Entwicklung des Kindes durchführen zu können.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aberg, A., Rydhstrom, H., Kallen, B., & Kallen, K. (1997). Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 76(3), 212-217.
- Albareda, M., Caballero, A., Badell, G., Piquer, S., Ortiz, A., de Leiva, A., et al. (2003). Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*, 26(4), 1199-1205.
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15(7), 539-553.
- American Diabetes Association. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34 Suppl 1, S62-69.
- AWMF, A. d. W. M. F. (2010). Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. *AWMF-Leitlinien*, 024/006.
- Bhat, M., K. N. R., Sarma, S. P., Menon, S., C, V. S., & S, G. K. (2010). Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 30(2), 91-96.
- Bochner, C. J., Medearis, A. L., Williams, J., 3rd, Castro, L., Hobel, C. J., & Wade, M. E. (1987). Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol*, 157(3), 703-708.
- Bonomo, M., Cetin, I., Pisoni, M. P., Faden, D., Mion, E., Taricco, E., et al. (2004). Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab*, 30(3), 237-244.
- Buchanan, T. A., Kjos, S. L., Montoro, M. N., Wu, P. Y., Madrilejo, N. G., Gonzalez, M., et al. (1994). Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care*, 17(4), 275-283.
- Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 115(3), 485-491.
- Catalano, P. M., Kirwan, J. P., Haugel-de Mouzon, S., & King, J. (2003). Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2), 1674S-1683S.
- Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Wolfe, R. R., Calles, J., Roman, N. M., Amini, S. B., et al. (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*, 264(1 Pt 1), E60-67.
- Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., et al. (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30(8), 2070-2076.
- Coelingh Bennink, H. J. (1977). Recurrence of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 7(6), 359-363.
- Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S., & Robinson, J. S. (2005). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352(24), 2477-2486.
- Deshpande, S., & Ward Platt, M. (2005). The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 10(4), 351-361.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (2010). Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM).
- Dode, M. A., & dos Santos, I. S. (2009). Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cad Saude Publica*, 25 Suppl 3, S341-359.

- Fadl, H. E., Ostlund, I. K., Magnuson, A. F., & Hanson, U. S. (2010). Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*, 27(4), 436-441.
- Ferrara, A., Weiss, N. S., Hedderson, M. M., Quesenberry, C. P., Jr., Selby, J. V., Ergas, I. J., et al. (2007). Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia*, 50(2), 298-306.
- Fraser, R. (1994). Diabetes in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 71(3), F224-230.
- Galtier, F. (2010). Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*, 36(6 Pt 2), 628-651.
- Gaudier, F. L., Hauth, J. C., Poist, M., Corbett, D., & Cliver, S. P. (1992). Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 80(5), 755-758.
- Gestational diabetes mellitus. (2004). *Diabetes Care*, 27 Suppl 1, S88-90.
- Green, J. R., Pawson, I. G., Schumacher, L. B., Perry, J., & Kretchmer, N. (1990). Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *Am J Obstet Gynecol*, 163(1 Pt 1), 86-92.
- Hadlock, F. P., Deter, R. L., Harrist, R. B., & Park, S. K. (1984). Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*, 152(2), 497-501.
- Hirsch, I. B. (2005). Insulin analogues. *N Engl J Med*, 352(2), 174-183.
- Horvath, K., Koch, K., Jeitler, K., Matyas, E., Bender, R., Bastian, H., et al. (2010). Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340, c1395.
- Hunger-Dathe, W., Mosebach, N., Samann, A., Wolf, G., & Muller, U. A. (2006). Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 114(1), 11-17.
- Jenum, A. K., Morkrid, K., Sletner, L., Vangen, S., Torper, J. L., Nakstad, B., et al. (2012). Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*, 166(2), 317-324.
- Ju, H., Rumbold, A. R., Willson, K. J., & Crowther, C. A. (2008). Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 8, 31.
- Kainer, F., Weiss, P. A., Huttner, U., & Haas, J. (1997). Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type-I. *Early Hum Dev*, 49(2), 113-121.
- Kerner, W., & Brückel, J. (2010). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie*, 5, 109-112.
- Kerner, W., Brückel, J., & Böhm, B. O. (2004). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG*.
- Kim, C. (2010). Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*, 2, 339-351.
- Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 25(10), 1862-1868.
- Kjos, S. L., Schaefer-Graf, U., Sardesi, S., Peters, R. K., Buley, A., Xiang, A. H., et al. (2001). A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care*, 24(11), 1904-1910.
- Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bührer, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., et al. (2011). Gestationdiabetes mellitus (GDM), Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).

- Koyanagi, A., Zhang, J., Dagvadorj, A., Hirayama, F., Shibuya, K., Souza, J. P., et al. (2013). Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet*, 381(9865), 476-483.
- Kwak, S. H., Kim, H. S., Choi, S. H., Lim, S., Cho, Y. M., Park, K. S., et al. (2008). Subsequent pregnancy after gestational diabetes mellitus: frequency and risk factors for recurrence in Korean women. *Diabetes Care*, 31(9), 1867-1871.
- Landon, M. B., Spong, C. Y., Thom, E., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Casey, B., et al. (2009). A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361(14), 1339-1348.
- Lechner, A., Lohr, R., & Seissler, J. (2011). [Gestational diabetes]. *Internist*, 52(10), 1149-1157.
- Lobner, K., Knopff, A., Baumgarten, A., Mollenhauer, U., Marienfeld, S., Garrido-Franco, M., et al. (2006). Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 55(3), 792-797.
- MacNeill, S., Dodds, L., Hamilton, D. C., Armson, B. A., & VandenHof, M. (2001). Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 24(4), 659-662.
- Major, C. A., deVeciana, M., Weeks, J., & Morgan, M. A. (1998). Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*, 179(4), 1038-1042.
- McIntyre, H. D., Chang, A. M., Callaway, L. K., Cowley, D. M., Dyer, A. R., Radaelli, T., et al. (2010). Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care*, 33(2), 356-360.
- Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., de Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., et al. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2, S251-260.
- Metzger, B. E., Gabbe, S. G., Persson, B., Buchanan, T. A., Catalano, P. A., Damm, P., et al. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676-682.
- Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., et al. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358(19), 1991-2002.
- Morisset, A. S., St-Yves, A., Veillette, J., Weisnagel, S. J., Tchernof, A., & Robitaille, J. (2010). Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev*, 26(1), 17-25.
- Moses, R. G. (1996). The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care*, 19(12), 1348-1350.
- O'Sullivan, J. B., Gellis, S. S., Dandrow, R. V., & Tenney, B. O. (1966). The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 27(5), 683-689.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- Retnakaran, R., Qi, Y., Sermer, M., Connelly, P. W., Zinman, B., & Hanley, A. J. (2009). Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol*, 70(4), 615-622.
- Rieck, S., & Kaestner, K. H. (2010). Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*, 21(3), 151-158.
- Rosenn, B., Miodovnik, M., Combs, C. A., Khoury, J., & Siddiqi, T. A. (1994). Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 84(4), 515-520.
- Ryan, E. A. (2011). Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*, 54(3), 480-486.
- Sachdeva, M. M., & Stoffers, D. A. (2009). Minireview: Meeting the demand for insulin: molecular mechanisms of adaptive postnatal beta-cell mass expansion. *Mol Endocrinol*, 23(6), 747-758.

- Saisho, Y., Miyakoshi, K., Tanaka, M., Shimada, A., Ikenoue, S., Kadohira, I., et al. (2010). Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J*, 57(11), 973-980.
- Santos, I. A., Stein, R., Fuchs, S. C., Duncan, B. B., Ribeiro, J. P., Kroeff, L. R., et al. (2005). Aerobic exercise and submaximal functional capacity in overweight pregnant women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 106(2), 243-249.
- Savvidou, M., Nelson, S. M., Makgoba, M., Messow, C. M., Sattar, N., & Nicolaides, K. (2010). First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes*, 59(12), 3017-3022.
- Schaefer-Graf, U. M., Kjos, S. L., Fauzan, O. H., Buhling, K. J., Siebert, G., Buhrer, C., et al. (2004). A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care*, 27(2), 297-302.
- Schaefer-Graf, U. M., Pawliczak, J., Passow, D., Hartmann, R., Rossi, R., Buhrer, C., et al. (2005). Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*, 28(7), 1745-1750.
- Schaefer-Graf, U. M., Wendt, L., Sacks, D. A., Kilavuz, O., Gaber, B., Metzner, S., et al. (2011). How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? *Diabetes Care*, 34(1), 39-43.
- Shand, A. W., Bell, J. C., McElduff, A., Morris, J., & Roberts, C. L. (2008). Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med*, 25(6), 708-715.
- Solomon, C. G., Willett, W. C., Carey, V. J., Rich-Edwards, J., Hunter, D. J., Colditz, G. A., et al. (1997). A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 278(13), 1078-1083.
- Tevaarwerk, G. J., Harding, P. G., Milne, K. J., Jaco, N. T., Rodger, N. W., & Hurst, C. (1981). Pregnancy in diabetic women: outcome with a program aimed at normoglycemia before meals. *Can Med Assoc J*, 125(5), 435-440.
- The Expert Committee. (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1, S5-20.
- Torloni, M. R., Betran, A. P., Horta, B. L., Nakamura, M. U., Atallah, A. N., Moron, A. F., et al. (2009). Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*, 10(2), 194-203.
- Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. (2009). Washington DC: National Academy of Sciences.
- Wendland, E. M., Torloni, M. R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M. A., Campos, M. A., et al. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12, 23.
- Yajnik, C. S. (2010). Fetal programming of diabetes: still so much to learn! *Diabetes Care*, 33(5), 1146-1148.
- Young, B. C., & Ecker, J. L. (2013). Fetal macrosomia and shoulder dystocia in women with gestational diabetes: risks amenable to treatment? *Curr Diab Rep*, 13(1), 12-18.
- Zhang, C., Solomon, C. G., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2006). A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 166(5), 543-548.
- Zhang, J., Merialdi, M., Platt, L. D., & Kramer, M. S. (2010). Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*, 202(6), 522-528.

## **8 Anhang**

### **8.1 Danksagung**

Ich möchte mich bei allen ganz herzlich bedanken, die zur Entstehung und Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit beigetragen haben.

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jochen Seißler, für die Überlassung des Themas, für die kompetente Unterstützung und das detaillierte Korrekturlesen des schriftlichen Teils in der Endphase.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Uta Ferrari und Herrn Dr. Andreas Lechner für die vielen hilfreichen Ideen zur erfolgreichen Durchführung des Themas und für die Anregung ein Poster auf zwei Kongressen vorzustellen sowie die Ergebnisse der Arbeit zu publizieren.

Besonders möchte ich mich auch bei den Mitarbeiterinnen der Diabetesberatung für die hilfreichen Ratschläge und motivierenden Worte bedanken.

Frau Marietta Rottenkamp, aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) danke ich für die kompetente und hilfreiche statistische Beratung im Rahmen meiner Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden für die durchgängige Unterstützung und den anhaltenden Zuspruch bedanken.

## **Eidesstattliche Versicherung**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand