

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität München

Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

**SCHLAF UND GLUKOSETOLERANZ BEI FRAUEN NACH  
GESTATIONS DIABETES**

**Dissertation**  
**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**  
**an der Medizinischen Fakultät der**  
**Ludwig-Maximilians-Universität München**

vorgelegt von

Katharina Tröndle

aus Bad Säckingen

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Lechner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus G. Parhofer  
Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr.med. Ferrari

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2016

## DANKSAGUNG

Eine Doktorarbeit ist nicht das Werk eines Einzelnen, viele haben mich unterstützt und mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Andreas Lechner für seine herausragende fachliche Betreuung. Sein immer offenes Ohr für jegliche Fragestellung im Zusammenhang mit großem Fachwissen haben in besonderem Maße dazu beigetragen, mir Licht in manche inhaltliche Verständnislosigkeit zu bringen. Im Besonderen bedanke ich mich für seine Wertschätzung, die er immer wieder zum Ausdruck gebracht hat.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Arbeitsteam bedanken, allen voran Dr. Uta Ferrari für Ihre Unterstützung beim "Ringeln mit dem Schlaf". Zu jeder Zeit konnte ich mit ihrer Anregung, konstruktiven Kritik und einem wohlwollendem Meinungsaustausch rechnen. Dem restlichen Team danke ich für alle Hilfe und Unterstützung, für das Einlernen in die wissenschaftliche Arbeit und das entgegengebrachte Vertrauen.

Mein Dank gilt zudem dem Cusanuswerk, dem katholisch-bischoflichen Begabtenförderungswerk, das mir durch eine Verlängerung der Förderzeit den nötigen finanziellen Rückhalt für die zusätzlich benötigte Zeit für diese Arbeit gegeben hat.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meinen Eltern für ihr immerwährendes Vertrauen und dafür, dass sie in den vielen Jahren die Grundsteine nicht nur für diese Arbeit sondern auch für meine bisherige Entwicklung und Werdegang gelegt haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1. Diabetes Mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes</b>	<b>2</b>
1.1. Diabetes mellitus Typ2 . . . . .	2
1.2. Gestationsdiabetes (GDM) . . . . .	5
1.3. Zusammenhang zwischen GDM und T2DM . . . . .	6
<b>2. Schlaf und Diabetes</b>	<b>9</b>
2.1. Zusammenhang zwischen Schlaf und Diabetes . . . . .	9
2.2. Schlaf und Schwangerschaft, mit und ohne GDM . . . . .	11
<b>Zielsetzung</b>	<b>13</b>
<b>3. Fragestellung</b>	<b>14</b>
<b>Methode und Material</b>	<b>16</b>
<b>4. Studienaufbau</b>	<b>17</b>
4.1. Studieninhalt . . . . .	17
4.2. Population . . . . .	17
4.3. Studienorganisation . . . . .	18
<b>5. Untersuchungen</b>	<b>20</b>
5.1. Glukosetoleranz- und Insulinsensitivitätsmessung . . . . .	20
5.2. Blutanalysen . . . . .	24
5.3. Fragebögen . . . . .	25
5.4. Weitere Untersuchungsmethoden . . . . .	30
<b>6. Datenmanagement und Analyse</b>	<b>32</b>

<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
<b>7. Hauptergebnisse</b>	<b>34</b>
<b>8. Charakteristika der Studienpopulation</b>	<b>37</b>
8.1. Baselinecharakteristika . . . . .	37
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	46
8.2. Auswertung der Fragebögen . . . . .	47
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	54
<b>9. Zusammenhänge zwischen Schlafqualität und Glukosestoffwechsel</b>	<b>56</b>
9.1. Korrelationen des Plasmazuckers im oGTT mit den Fragebogenscores . . .	56
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	58
9.2. Deskription der Population mit ausgefülltem PSQI . . . . .	58
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	58
9.3. Zusammenhang zwischen Schlafqualität und IGT . . . . .	60
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	61
9.4. Multivariate Adjustierung des 120min-Plasmazuckers nach PSQI und an- deren Faktoren . . . . .	61
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	63
<b>10. Vertiefung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Schlaf und   Insulinsensitivität bzw. <math>\beta</math>-Zellfunktion</b>	<b>64</b>
10.1. Zusammenhänge mit Insulinresistenz und $\beta$ -Zellfunktion . . . . .	64
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	66
10.2. Subgruppenanalyse ivGTT . . . . .	66
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	68
<b>11. Einflussfaktoren auf die subjektive Schlafqualität</b>	<b>69</b>
11.1. Zusammenhang zwischen PSQI und Kofaktoren . . . . .	69
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	71
11.2. Einschätzung der Einflüsse auf einen erhöhten PSQI . . . . .	72
<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	73
<b>Diskussion</b>	<b>74</b>
<b>12. Übersicht über die Hauptresultate</b>	<b>75</b>

<b>13. Charakteristika der Studienkohorte</b>	<b>76</b>
13.1. Ergebnisse der einzelnen Instrumente zur Erhebung der Schlafqualität in der Gesamtkohorte der Studie . . . . .	78
<b>14. Schlaf und Glukosetoleranz</b>	<b>81</b>
14.1. Einzelaspekte der Schlafqualität und Glukosetoleranz . . . . .	81
14.2. Insulinresistenz, $\beta$ -Zellfunktion und Schlafqualität . . . . .	84
14.3. Weitere Einflüsse auf die Glukosetoleranz . . . . .	86
<b>15. Einfluss von Kofaktoren auf die Schlafqualität</b>	<b>89</b>
<b>16. Methodische Diskussion der Fragebögen</b>	<b>93</b>
16.1. Rücklauf . . . . .	93
16.2. Erhebung der Schlaffaktoren . . . . .	93
16.3. Erhebung der psychologischen Kofaktoren . . . . .	96
<b>17. Allgemeine Limitationen und Stärken</b>	<b>100</b>
<b>18. Ausblick</b>	<b>103</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>105</b>
<b>Anhang</b>	<b>108</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>109</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>127</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>129</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>131</b>
<b>A. Anhang</b>	<b>i</b>
<b>B. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>iv</b>

# Einleitung

# 1. Diabetes Mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes

## 1.1. Diabetes mellitus Typ2

### Definition und Epidemiologie

Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM) ist eine Stoffwechselstörung, die durch Hyperglykämie bei peripherer Insulinresistenz und/oder verminderter Insulinsekretion des Pankreas gekennzeichnet ist [68]. Die weltweite Prävalenz betrug 2008 laut dem Global Burden of Disease Report der WHO einkommensabhängig zwischen 8 und 10% der Bevölkerung über 25 Jahre [160]. Die globale Prävalenz hat in den letzten Jahren stark zugenommen, bis zum Jahr 2030 wird ein Anstieg von 2,2% auf 4,4% erwartet [161]. Eine erhöhte Prävalenz findet sich vor allem in Ländern mit mittlerem oder höherem Einkommen [160]. In Deutschland liegt sie in den Altersgruppen von 25 bis 69 Jahren bei 5% [52]. Dabei ist die Dunkelziffer der nicht entdeckten Diabetesfälle hoch [122, 133]. Die Mortalität des Diabetes ist bereits in der frühen Phase der Krankheitsentwicklung doppelt so hoch wie in der gesunden Vergleichsgruppe. Häufigste Todesursache sind kardiovaskuläre Folgeschäden [48]. Damit stellt der Diabetes ein weltweites Problem dar, das im Zuge der immer älter werdenden Bevölkerung sowie des Aufstiegs der Schwellenländer zu Industriestaaten an Bedeutung zunimmt.

### Diagnostik und Therapie

Nach den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Anlehnung an die WHO-Kriterien erfolgt die Diagnose eines Diabetes Mellitus bei Vorliegen folgender Merkmale [68]:

1.1. *Diabetes mellitus Typ2*

- a)  $HbA1_c \geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol)
- b) Plasmaglukose, nicht nüchtern  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l)
- c) Plasmaglukose, nüchtern  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l)
- d) Venöse Plasmaglukose, 2h-Wert im oGTT  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l)

Als endokrinologischer Funktionstest wird der orale Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Die WHO empfiehlt diesen Test, da er neben einem manifesten T2DM auch eine verminderte Glukosetoleranz (IGT) detektiert. Dabei handelt es sich um eine Vorstufe des T2DM, bei der das Erkrankungsrisiko deutlich erhöht ist [158]. Die Grenzwerte der Plasmaglukose bei venöser Blutentnahme im oGTT mit 75g Glukose sind im Folgenden zusammengestellt (Tabelle 1.1).

**Tabelle 1.1.** Grenzwerte des oGTT nach den Praxisleitlinien der DDG [68]

abnorme Nüchtern-Glukose (IFG)	nüchtern: 100 - 125 mg/dl
verminderte Glukosetoleranz (IGT)	nüchtern: $<126$ mg/dl <u>und</u> 2h-Wert: 140 - 199 mg/dl
manifeste Diabetes Mellitus (T2DM)	2h-Wert: $>200$ mg/dl

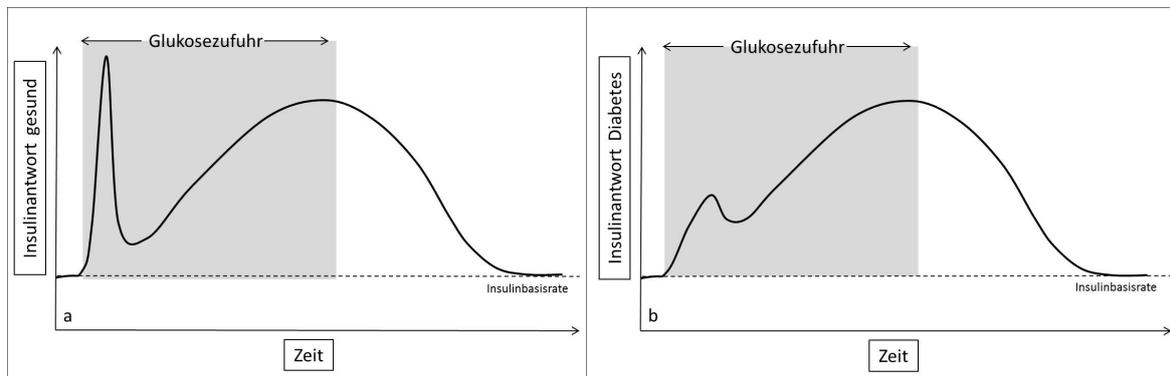
Die Therapie des T2DM umfasst je nach Schweregrad und Fortschreiten der Symptomatik Lebensstilintervention, orale Medikation und/oder Insulintherapie. Als Richtlinie dienen die evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

## Übersicht über die Pathophysiologie

Bei der Entstehung eines T2DM spielen unterschiedliche Mechanismen eine Rolle, die schlussendlich in eine dauerhafte Hyperglykämie führen. Im Wesentlichen sind die Funktionsweise der  $\beta$ -Zellen im Pankreas und die Insulinresistenz im peripheren Gewebe und der Leber betroffen [11].

Die Insulinsekretion lässt sich in eine schnelle, stark ansteigende sowie eine nachfolgende verzögerte, flachere Phase einteilen. Beim T2DM ist die schnelle Insulinantwort aufgrund der verminderten  $\beta$ -Zellfunktion kaum noch vorhanden (s. Abbildung 1.1). Ob die fehlende Funktion durch initialen Zellverlust oder als Folge der andauernden Hyperglykämie zu sehen ist, ist noch umstritten [3].

## 1.1. Diabetes mellitus Typ2

**Abbildung 1.1.****Unterschied der Insulinantwort zwischen Gesunden und an Diabetes Erkrankten**

Die Insulinantwort besteht aus einer schnellen und einer langsamen Phase. (a) Die erste Phase der Insulinantwort eines Gesunden ist schnell ansteigend und ausgeprägt. (b) Dagegen zeigt der Diabetiker eine stark verminderte erste Phase (nach [33, 117])

Verschiedene Ursachen für den  $\beta$ -Zell-Funktionsverlust werden diskutiert. Der genetische Einfluss ist Gegenstand aktueller Forschung. Es sind bisher über 40 verschiedene Gene bekannt, die vor allem im Zusammenhang mit einer reduzierten  $\beta$ -Zellfunktion vermutet werden [3]. Allerdings kann aufgrund des schwachen Einfluss des einzelnen Locus auf die Krankheitsentstehung bisher nur 10% der T2DM-Fälle auf genetische Ursachen zurückgeführt werden [53, 105].

Physiologisch am sensibelsten auf Insulin reagieren Leber-, Muskel- und Fettgewebe. Ursachen für eine muskuläre Insulinresistenz bei T2DM werden in einem Defekt des Insulinrezeptorsignalwegs oder der Glykogensynthese gesehen [29]. Eine gut untersuchte Ursache für die Insulinresistenz ist der übersättigte Fettmetabolismus bei Adipositas, was mit einem hohen Diabetesrisiko assoziiert ist [49]. Freie Fettsäuren (FFS) im Muskel und in der Leber [116], Defekte in den Mitochondrien [105], oxidativer Stress und subakute Entzündung [90] werden als molekulare Auslöser einer Insulinresistenz beschrieben. Hardy et al. betont dabei den Zusammenhang mit unterschiedlichen Fettverteilungsmustern. Ein starker Zusammenhang mit Diabetes wird besonders dem viszeralen Fettgewebe zugeschrieben [49]. Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Entzündungsfaktoren wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (Il-6), die ebenfalls mit einer erhöhten Insulinresistenz assoziiert sind [49, 62].

Die Pathophysiologie des T2DM ist komplex, es greifen verschiedene Mechanismen ineinander und bedingen sich gegenseitig. Es ist immer noch umstritten, welcher die Folge des anderen ist. Schlussendlich läuft es jedoch darauf hinaus, dass die  $\beta$ -Zellen des Pankreas

## 1.2. Gestationsdiabetes (GDM)

---

die Insulinresistenz in Peripherie und Leber nicht mehr kompensieren können und es zu einem manifesten und behandlungsbedürftigen T2DM kommt [3, 11, 29].

Ähnliche Zusammenhänge spielen auch beim Gestationsdiabetes (GDM) eine Rolle.

## 1.2. Gestationsdiabetes (GDM)

### Definition und Epidemiologie

Ein Gestationsdiabetes (GDM) ist ein erstmalig in der Schwangerschaft auftretender Diabetes Mellitus [85]. Die Prävalenz in Deutschland hat in den letzten 10 Jahren stark zugenommen und lag 2010 bei 3.7% [73]. Das Wiederholungsrisiko für einen GDM in einer erneuten Schwangerschaft ist hoch (30-37%) [71].

### Diagnostik und Therapie

Die Diagnosestellung erfolgt mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) mit 75g Glukose zwischen der 25. und 28. Schwangerschaftswoche (24+0 SSW bis 27+6 SSW). Die Grenzwerte sind in Tabelle 1.2 dargestellt. Ein einziger erhöhter Wert führt zur Diagnose Gestationsdiabetes. Für ein Screening bei Frauen ohne zusätzliche Risikofaktoren ist ein 50g oGTT ausreichend, wenn dieser bei einem 1h-Wert von  $>135$  mg/dl mit einem 75g oGTT überprüft wird [73, 85].

**Tabelle 1.2.**

Grenzwerte für einen GDM im 50g und 75g oGTT nach den Praxisleitlinien der DDG [73]

	BZ im 50g oGTT	BZ im 75g oGTT
nüchtern	-	$\geq 92$ mg/dl
1h-Wert	$\geq 135$ mg/dl	$\geq 180$ mg/dl
2h-Wert	-	$\geq 153$ mg/dl

Für Frauen mit präkonzeptionellen Risikofaktoren, wie GDM in der Vorgeschichte, Alter  $\geq 45$  Jahre, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder positive Familienanamnese, wird ein oGTT bereits im ersten Trimenon empfohlen [85].

Die Therapie des GDMs besteht zunächst in einer Ernährungsumstellung unter regelmäßigen kapillären Blutzuckerkontrollen durch die Patientin [85]. Der tägliche Kalorienbedarf

### 1.3. Zusammenhang zwischen GDM und T2DM

---

sollte mit 40-50% Kohlenhydraten, 20% Protein und 30-35% Fett gedeckt werden. Dabei sollten die Kohlenhydrate auf 5-6 Mahlzeiten am Tag verteilt sowie lang wirksame Kohlenhydrateinheiten (z.B. Vollkornprodukte) bevorzugt werden. Bei Adipositas sollte eine Gewichtszunahme vermieden werden. Ernährungspläne und Therapieziele werden in GDM-Schulungen vorgestellt. In 20% der Fälle reichen diese Maßnahmen für eine dauerhafte Blutzuckersenkung nicht aus und es muss eine Insulintherapie angeordnet werden. Orale Antidiabetika sind aufgrund fehlender Zulassung in der Schwangerschaft nicht indiziert [73].

## Übersicht über die Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus des Gestationsdiabetes ist noch nicht vollständig geklärt. Im Laufe der Schwangerschaft steigt physiologisch bedingt durch die Freisetzung plazentarer Hormone die Insulinresistenz, was die  $\beta$ -Zellen durch gesteigerte Insulinsekretion kompensieren [5, 20, 34, 83].

Bei Frauen mit GDM führt vermutlich ein Zusammenspiel von Umwelt- und genetischen Faktoren zu einer abgeschwächten  $\beta$ -Zellreaktion und/oder einer erhöhten Insulinresistenz, die bereits auch präkonzeptionell nachweisbar ist [85]. Verschiedene Genloki, die auch im Zusammenhang mit T2DM beschrieben wurden, sind mit GDM assoziiert [81]. Gewichtszunahme, vor allem in der frühen Schwangerschaft, wurde als weiterer begünstigender Faktor gesehen [51]. Adipositas ist jedoch nicht der alleinige Risikofaktor. Auch schlanke Frauen können einen GDM entwickeln. Bei diesen scheint eher ein Defekt der  $\beta$ -Zellen vorzuliegen [66]. Gerade die unterschiedlichen Pathomechanismen zwischen adipösen und schlanken GDM-Patientinnen konnten bisher nur unzureichend aufgeklärt werden.

## 1.3. Zusammenhang zwischen GDM und T2DM

Das Risiko nach GDM einen T2DM zu entwickeln ist mindestens sieben mal so hoch wie nach einer normoglykämischen Schwangerschaft [9]. Die kumulative Inzidenz des T2DM nach GDM liegt, abhängig von der Anzahl der Beobachtungsjahre nach Entbindung, zwischen 3 und 70%. Dabei ist der Anstieg in den ersten fünf Jahren nach Entbindung am steilsten und flacht in den darauffolgenden Jahren ab [72]. Die kumulative Inzidenz der ersten fünf Jahre beträgt in einigen Studien bis zu 50% [99]. Trotz der hohen Wahrscheinlichkeit an

### 1.3. Zusammenhang zwischen GDM und T2DM

---

einem weiteren GDM oder T2DM zu erkranken, wird jedoch nur bei etwa der Hälfte der GDM-Patientinnen ein postpartaler oGTT durchgeführt [149].

## Entwicklung von $\beta$ -Zellfunktion und Insulinresistenz nach GDM

Nach der Schwangerschaft verbessert sich die Insulinsensitivität bei normoglykämien Frauen und auch die meisten Frauen nach GDM zeigen bei der ersten oGTT-Kontrolle wieder eine normalisierte Glukosetoleranz.

Die Ursache für eine erneute Verschlechterung der Glukosetoleranz bei Frauen nach GDM wird diskutiert. Eine alleinige Abnahme der  $\beta$ -Zellfunktion ohne Einfluss der Insulinresistenz wurde zwar beschrieben [125], die meisten Studien weisen jedoch auf eine Kombination aus Abnahme der  $\beta$ -Zellfunktion und Verschlechterung der Insulinsensitivität hin. Einige Studien heben dabei den Zusammenhang zwischen Adipositas und verminderter Insulinempfindlichkeit hervor [79, 86]. Jedoch wurde auch eine gewichtsunabhängige Zunahme der Insulinresistenz beschrieben [10, 136].

## Risikofaktoren für T2DM nach GDM

Eine Vielzahl von Risikofaktoren wurden im Zusammenhang mit der Diabetesentwicklung nach GDM publiziert (s. Abbildung 1.2).

<p><u>Präkonzeptionell:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas</li> <li>• HDL &lt; 50 mg/dl</li> <li>• &gt; 2 vorangegangene Schwangerschaften</li> <li>• Zustand nach GDM</li> </ul> <p><u>Schwangerschaft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoantikörper (IA-2, GAD)</li> <li>• Frühes Gestationsalter bei Diagnosestellung</li> <li>• Insulintherapie in der Schwangerschaft</li> <li>• Alter der Mutter bei Entbindung &gt; 35 Jahre</li> </ul> <p><u>Postpartal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IGT postpartal (oGTT-2h-Wert <math>\geq</math> 140 mg/dl)</li> <li>• Vorliegen eines Hypertonus</li> </ul>
--

**Abbildung 1.2.** Ursachen für die postpartale Entwicklung eines T2DMs nach GDM [4, 38, 45, 89].

*1.3. Zusammenhang zwischen GDM und T2DM*

---

Einige der oben genannten Risikofaktoren können teilweise durch Änderungen des Lebensstils beeinflusst werden, wie beispielsweise Adipositas und Blutfettwerte durch erhöhte sportliche Aktivität und/oder Umstellung der Ernährung. Es gibt bereits einige Interventionsstudien, die postpartal die Auswirkung von Lebensstiländerungen auf die Entwicklung von T2DM nach GDM untersuchen. Für Diät, körperlicher Aktivität und medikamentöser Therapie mit oralen Antidiabetika konnte bereits eine Verminderung des Diabetesrisikos nach GDM gezeigt werden [123, 154]. Studien hinsichtlich psychosomatischer Einflussfaktoren wie Depression, Lebensqualität, Schlaf oder Stress auf die Entwicklung eines T2DM bei Frauen nach GDM wurden bisher nicht untersucht, obwohl es Hinweise für den Zusammenhang dieser Faktoren mit Diabetesentwicklung gibt (s. folgendes Kapitel).

## 2. Schlaf und Diabetes

### 2.1. Zusammenhang zwischen Schlaf und Diabetes

Gestörter Schlaf kann in vielen Formen auftreten: Zu kurze oder zu lange Schlafdauer, Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen, frühes oder häufiges Erwachen in der Nacht, subjektiv erniedrigte Schlafqualität und nicht zuletzt durch Schlafstörungen wie obstruktives Schlafapnoesyndrom oder Insomnie. 25% der deutschen Bevölkerung leiden an Schlafstörungen und mehr als 10% bezeichnen ihren Schlaf als nicht erholsam [114].

Das hat Auswirkungen auf den Organismus. Es konnte gezeigt werden, dass Schlafstörungen mit kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung und Hypertension zusammenhängen [47, 75]. Der Einfluss von Schlafstörungen auf die Glukosetoleranz wurde in vielen Studien untersucht (Zusammengefasst in [91]). Ein häufig beschriebener Zusammenhang zwischen Schlaf und Diabetesentwicklung ist beispielsweise die Schlafdauer. Sowohl eine zu kurze ( $< 7\text{h}$ ) als auch eine zu lange Schlafdauer ( $> 9\text{h}$ ) sind mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert [18, 42]. Die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken, ist bei durchschnittlich fünf Schlafstunden pro Nacht doppelt so hoch wie bei sieben Stunden [43]. Diskutierte Mechanismen sind dabei eine erniedrigte Insulinsensitivität im Gewebe durch erhöhte Katecholamin- und Cortisolausschüttung oder ein verminderter cerebraler Glukoseverbrauch mit ansteigenden peripheren Glukosespiegeln und nachfolgender Insulinresistenzentwicklung [14, 43]. Auch bei einer deutlich erhöhten Schlafdauer von  $> 9$  Stunden pro Nacht wurde eine erhöhtes Diabetesrisiko nachgewiesen. Ein möglicher Zusammenhang könnte über proinflammatorische Zytokine bestehen, die bei Müdigkeit und Schläfrigkeit vermehrt ausgeschüttet werden und im Zusammenhang mit Diabetesentwicklung beschrieben wurden. Jedoch ist der genaue pathophysiologische Mechanismus noch unklar [43].

Daneben konnte eine Unterbrechung der Schlafkontinuität mit einer Glukosetoleranzstörung in Verbindung gebracht werden. Es wurde gezeigt, dass eine selektive Unterbrechung der Slow-Wave-Sleep-Phasen zu einer ca. 25%igen Verminderung der Insulinsensitivität

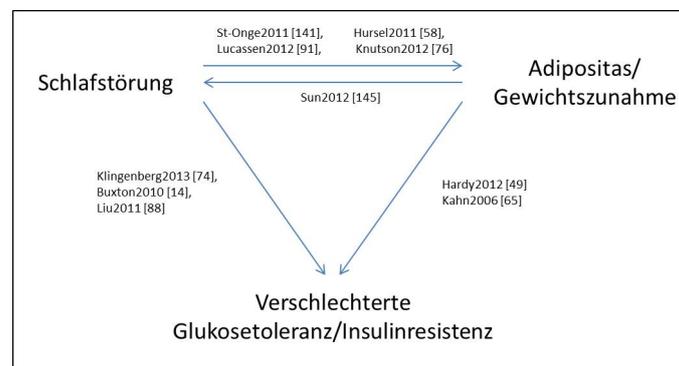
### 2.1. Zusammenhang zwischen Schlaf und Diabetes

führt [147]. Auch eine unselektierte Störung aller Schlafphasen führt zu einer ähnlich erniedrigten Glukosetoleranz und Insulinsensitivität [142].

Die Gründe für häufiges Aufwachen in der Nacht und die damit verbundenen Unterbrechungen der Schlafkontinuität können verschieden sein. Erwachen durch externe Einflüsse wie z.B. kleine Kinder oder aufgrund einer psychischen Erkrankung wie Depression [164] oder einer Schlafkrankheit wie obstruktives Schlafapnoesyndrom [145] stören die physiologische Abfolge der Schlafphasen und beeinflussen so auch den Glukosestoffwechsel.

Die zugrunde liegende Verbindung zwischen Schlafstörungen und Glukosetoleranz ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Es konnten bisher einige direkte Mediatoren wie Hormone und Entzündungsparameter gefunden werden [76]. Auch erhöhte freie Fettsäuren, erniedrigtes Adiponectin, erhöhtes Ghrelin oder erniedrigtes Leptin führen zu einer erhöhten Insulinresistenz oder verminderten Glukosetoleranz. Die genannten Faktoren werden durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Nach Schlafrestriktion treten eine vermehrte Nahrungsaufnahme, Aufnahme höherer Energiemengen und größerer Appetit auf [58, 76, 91, 135, 141], was zu Gewichtszunahme und Adipositas führen kann. Adipositas ist somit wichtiger Kofaktor, der im Zusammenhang mit Schlaf berücksichtigt werden muss, was bereits mehrfach beschrieben wurde [76]. Demgegenüber wurde in kleinen polysomnographischen Studien auch bei schlanken Probanden nach Schlafentzug eine Verschlechterung der Insulinsensitivität oder der Glukosetoleranz gezeigt [14, 74, 88].

Letztendlich stehen sich Studien gegenüber, die eine Assoziation einer Gewichtszunahme/Adipositas mit einer zu kurzen Schlafdauer oder einer zu kurzen und zu langen Schlafdauer oder keiner Assoziation mit der Schlafdauer zeigen [93] (siehe Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1.**

**Dreiecksbeziehung zwischen Schlaf, Adipositas und Glukosetoleranz.** In der Literatur finden sich sowohl Hinweise für einen direkten Einfluss von Schlafstörungen auf die Glukosetoleranz als auch indirekt über eine Gewichtszunahme. Dabei kann Adipositas auch das Schlafverhalten beeinflussen.

*2.2. Schlaf und Schwangerschaft, mit und ohne GDM*

---

Als wichtiger Kofaktor ist die Depression zu betrachten, da diese sich häufig durch Schlafstörungen ausdrückt. Vor allem Einschlafstörungen und frühes Erwachen sind beschrieben [100]. Sie ist daneben auch eigener Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DMs [101, 124, 139]. Als Ursache werden einerseits mangelnde Self-care und damit verbunden mangelnde Krankheitseinsicht gesehen. Andererseits wurden biochemische Zusammenhänge mit der Hypothalamisch-Hypophysären-Adrenocorticalen-Achse (HPA-Achse) und erhöhtem Sympathikotonus mit Kortisolserhöhung beschrieben [124]. Eine Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten mit Major Depression konnte nach Therapie mit Amitryptilin und Paroxetin gesehen werden [157]. Der Einfluss des Schlafs wird dabei in den meisten Studien zu Depression und T2DM nicht beachtet, obwohl Depression in engem Zusammenhang mit Schlafstörungen steht und Änderungen der HPA-Achse und des Sympathikotonus auch für Schlafstörungen beschrieben wurden [91, 100].

## **2.2. Schlaf und Schwangerschaft, mit und ohne GDM**

Das hier untersuchte Kollektiv besteht aus Frauen im ersten Jahr nach Entbindung. Es finden sich Hinweise dafür, dass Schlafstörungen in der Schwangerschaft mit einer verschlechterten Glukosetoleranz einhergehen [120]. Der Schlaf (Schlafqualität, kurze Schlafdauer, Prävalenz des Restlesslegssyndrom) verschlechtert sich im Verlauf der Schwangerschaft bis kurz vor der Entbindung [36]. Nicht geklärt ist, warum einige schlecht schlafende Frauen einen GDM entwickeln und andere nicht.

Frauen nach Entbindung schlafen auch weiterhin deutlich schlechter als vor der Schwangerschaft [60]. Unklar ist, ab wann sich die Schlafqualität und die Schlafdauer wieder normalisieren und auf den Zustand vor der Schwangerschaft zurück fallen [57, 103]. Bisher nicht beurteilt wurde, inwieweit der Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft nach der Entbindung bestehen bleibt.

Im Zusammenhang steht auch eine hohe Prävalenz von Schlafstörungen bei depressiven Frauen in der Schwangerschaft [107, 121]. Gerade bei Frauen nach Gestationsdiabetes wurde sogar eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik nach Entbindung beschrieben [26]. Aber auch unter Einbezug der gesunden Schwangeren liegt die Prävalenz der postpartalen Depressionen bei 10-15% [130] und ist damit ein nicht zu unterschätzender Kofaktor des Schlafes bei Frauen nach Entbindung. Dessen Einfluss auf die Glukosetoleranz wurde dabei in diesem Kollektiv bisher noch nicht eingehend untersucht.

*2.2. Schlaf und Schwangerschaft, mit und ohne GDM*

---

Schlaf ist somit ein bekannter Risikofaktor auf die Entwicklung eines T2DM und kann bei Frauen nach Entbindung durch äußere Einflüsse stark beeinträchtigt sein. Einflussfaktoren des Schlafs wie Depression wurden zwar bereits im Zusammenhang mit einer Glukosetoleranzstörung beschrieben, jedoch fehlen Studien, die das Kollektiv der Frauen nach Entbindung betrachten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Mütter nach GDM und ein Kontrollkollektiv hinsichtlich der Prävalenz von Glukosetoleranzstörungen im ersten Jahr nach Entbindung zu untersuchen, ihr Schlafverhalten zu charakterisieren, einen möglichen Einfluss auf eine Glukosetoleranzstörung darzustellen und den Einfluss möglicher Kofaktoren zu bewerten.

# Zielsetzung

## 3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung von Frauen nach Gestationsdiabetes und einer Kontrollgruppe (Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft) hinsichtlich Parameter des Glukosestoffwechsels und des psychosomatischen Faktors Schlaf.

Es soll der Frage nachgegangen werden, ob ein Zusammenhang zwischen Glukosetoleranz, Insulinsensitivität und Schlafqualität, auch unter Berücksichtigung von Kofaktoren wie Depression und Stress, besteht.

### Hypothese

Schlechter Schlaf begünstigt die Entstehung einer verschlechterten Glukosetoleranz bei Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM).

### Primäre Fragestellung

- Gibt es einen Unterschied in der Schlafqualität erhoben durch die Fragebögen PS-QI, ESS, Schlafdauer und Fragen zu nächtlichem Erwachen sowie Dauer bis zum Wiedereinschlafen zwischen der Gruppe der Frauen nach GDM (mit und ohne Insulintherapie) und der Kontroll-Gruppe im ersten Jahr postpartum?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Glukosetoleranz (120min-Plasmaglukose im oGTT) und den o.g. Schlafparametern?

### Sekundäre Fragestellung

- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen den genannten Schlafparametern und der Insulinresistenz (HOMA- und Matsuda-Index) oder der  $\beta$ -Zellfunktion (Disposition-Index im oGTT und im ivGTT) erkennen?

*3. Fragestellung*

---

- Gibt es einen Unterschied in Bezug auf Depression und Stress zwischen der Gruppe mit verschlechterter Glukosetoleranz und den normoglykämischen Probandinnen nach GDM?
- Wirken neben den Schlafparametern auch mögliche Kofaktoren wie metabolische Faktoren, Blutfettwerte oder Entzündungswerte auf eine verschlechterte Glukosetoleranz? Gibt es einen Unterschied zwischen den Frauen nach GDM und den Kontrollen für diese Faktoren?
- Welche Parameter wirken auf einen schlechten Schlaf im Fragebogen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Kovariablen wie Depression, Stress und BMI und den schlafbezogenen Parametern?

# Methode und Material

## 4. Studienaufbau

### 4.1. Studieninhalt

Übergeordnetes Ziel der Studie, in deren Rahmen die vorliegende Arbeit erstellt wurde, ist die Subklassifizierung, Prädiktion und Prävention von Typ 2 Diabetes (PPS-Diab). Es soll ein oder mehrere Phänotyp(en) des Prädiabetes bestimmt und Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Diabetes Typ 2 untersucht werden. Für die Beantwortung der Fragestellung wurden Frauen nach Gestationsdiabetes und ein entsprechendes Kontrollkollektiv in einer Langzeitanalyse mit Querschnittsanteilen beobachtet. Ziel ist es, Gruppenunterschiede festzustellen und daraus Präventionsansätze abzuleiten.

Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsanalyse der Baseline-Untersuchung von PPS-Diab, 4 bis 15 Monate postpartum.

### 4.2. Population

Bei der untersuchten Population handelte es sich um Frauen nach insulinpflichtigem oder diätetisch eingestelltem GDM und einem Kontrollkollektiv nach normoglykämischer Schwangerschaft. Die Erstvorstellung erfolgte zwischen dem 4. und 15. Monat nach Entbindung. Die Probandinnen wurden im Zeitraum von November 2011 bis März 2013 konsekutiv zunächst auf den Wöchnerinnenstationen der Frauenkliniken Innenstadt und Großhadern (Station H10) der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, ab November 2013 nur noch in der Frauenklinik Innenstadt, rekrutiert. Frauen, die sich aufgrund eines GDMs in den diabetologischen Ambulanzen der beiden Kliniken vorstellten, erhielten ebenfalls konsekutiv Informationen über die Studie.

Bei Interesse wurden die Frauen etwa vier bis sechs Monate nach Entbindungstermin kontaktiert und entsprechend Abbildung A.1 (s. Anhang) den Studiengruppen GDM mit Insulin, GDM ohne Insulin und Kontrolle zugeteilt. Für die Zuteilung in die Fallgruppe musste mindestens ein Wert des 75g oGTTs während der Schwangerschaft oberhalb des

### 4.3. Studienorganisation

---

Grenzwerts entsprechend der Leitlinien vorliegen. Ein unauffälliger 50g Test war für die Zuordnung in das Kontrollkollektiv ausreichend.

#### **Ausschlusskriterien**

Neben unklaren oder nicht dokumentierten Glukosewerten konnten Probandinnen mit nachfolgenden Merkmalen nicht in die Studie aufgenommen werden: Alter unter 18 Jahren, erneute Schwangerschaft, Alkohol- und Drogenabusus, chronische Allgemeinerkrankung außer Hypothyreose sowie Dauermedikation mit Ausnahme von L-Thyroxin, hormoneller Kontrazeption und Substitution von Vitaminen, Eisen und Folsäure. Kontrollen mit normoglykämischen BZ-Werten in der Indexschwangerschaft wurden ausgeschlossen, wenn in einer früheren Schwangerschaft ein GDM festgestellt worden war.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Querschnittsanalyse der ersten 114 Probandinnen der PPS-Diab-Studie vorgenommen. Fünf Probandinnen mussten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden (Abbildung A.2).

## 4.3. Studienorganisation

### **Studienzentrum und Studiendesign**

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Studie am Diabeteszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Medizinische Klinik Innenstadt ist ein Krankenhaus der Versorgungsstufe 1 und Lehrkrankenhaus der Universität. Im Diabeteszentrum wird die ambulante und stationäre Versorgung von Diabetespatienten gewährleistet. Neben der Einstellung von Typ 1- und Typ 2-Diabetikern findet auch die Betreuung von GDM-Patientinnen statt.

Abbildung 4.1 zeigt das Studiendesign der gesamten Studienzeit.

4.3. Studienorganisation

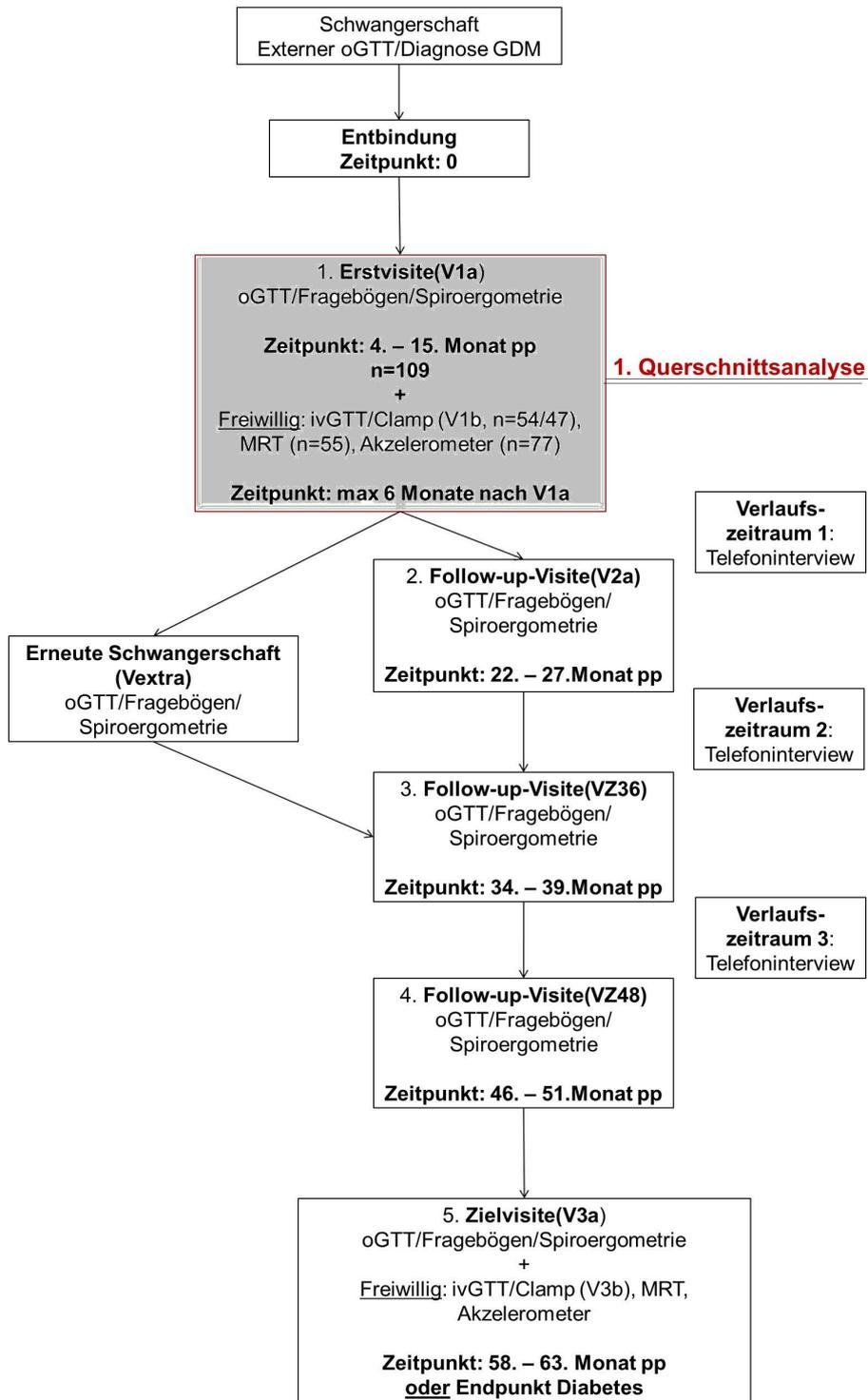


Abbildung 4.1.

Studienaufbau der gesamten Studienzeit von PPS-Diab. Der rote Kasten zeigt den Zeitpunkt und die durchgeführten Untersuchungen für die vorliegende Arbeit an.

## 5. Untersuchungen

### 5.1. Glukosetoleranz- und Insulinsensitivitätsmessung

#### Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Der orale Glukosetoleranztest ist ein zwei stündiger Test zur Messung der Glukoseverstoffwechslung. Er wurde 2006 durch die World Health Organisation (WHO) als Standardmethode zur Erfassung der Glukosetoleranz festgelegt [158].

*Vorbereitung:* Der Test wurde morgens zwischen 8 und 10 Uhr durchgeführt. Nachdem anamnestisch sicher gestellt war, dass die Probandin mindestens 10h nüchtern, gesund und nicht schwanger war, erfolgten die Aufklärung und das schriftliche Einverständnis. Es folgte die 0'-Blutentnahme (Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 Minuten, zur weiteren Blutverarbeitung siehe Kapitel 5.2). Außerdem wurde ein manifester Diabetes (Glukose nüchtern  $\geq 126$ mg/dl [68]) durch eine Glukoseschnellbestimmung mittels Biosensor (Hitado SuperGL) ausgeschlossen.

*Durchführung:* Die Probandin erhielt eine 75g Glukose-Trinklösung (Accu-Chek<sup>®</sup> Dextrose O.G.-T., Roche Pharma AG), die innerhalb eines Zeitraums von ein bis drei Minuten getrunken wurde. Die venösen Blutentnahmen erfolgten bei 30', 60', 90' und 120'. Während des Tests war eine Unterbrechung durch Stillen oder Toilettengang nicht möglich. Innerhalb der zwei Stunden erhielten die Probandinnen Informationen zum weiteren Verlauf der Studie und beantworteten Fragebögen.

*Grenzwerte:* Für die Diagnosegrenzen einer abnormen Nüchtern-Glukose (IFG), einer verminderten Glukosetoleranz (IGT) und eines manifesten Diabetes Mellitus (T2DM) wurden die Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft zugrunde gelegt (Tabelle 1.1). Außerdem wurden aus den Werten für Plasmaglukose und Insulin Insulinsensitivitätsindices und Indices zur  $\beta$ -Zellfunktion berechnet.

## 5.1. Glukosetoleranz- und Insulinsensitivitätsmessung

**Indices des oGTTs**

Der *HOMA-Index* (*Homeostasis Model Assessment-Index*) ist eine Formel zur Berechnung der hepatischen Insulinresistenz (IR). Sie berechnet sich aus Nüchtern-Plasmaglukose und -Insulin des oGTTs [97]. Je höher der Wert ist, desto höher ist die hepatische Insulinresistenz.

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{fastingG} * \text{fastingI}}{405}$$

$$\begin{aligned} \text{fastingG} &= \text{nüchtern-Plasmaglukose [mg/dl]} \\ \text{fastingI} &= \text{nüchtern-Insulin [\mu U/ml]} \end{aligned}$$

Über den *Matsuda-Index* lässt sich die periphere Insulinsensitivität bestimmen [140]. Ein hoher Matsuda-Index zeigt eine bessere periphere Insulinsensitivität als ein niedriger Index.

$$\text{Matsuda-Index} = \frac{10.000}{\sqrt{(\text{fastingG} * \text{fastingI})(\text{meanG} * \text{meanI})}} \quad [96]$$

$$\begin{aligned} \text{meanG} &= \text{Mittelwert der Glukosekonzentrationen nach 0', 30', 60', 90', 120' [mg/dl]} \\ \text{meanI} &= \text{Mittelwert der Insulinkonzentrationen nach 0', 30', 60', 90', 120' [\mu U/ml]} \end{aligned}$$

Der *Insulinogenic Index (IGI)* ist ein Maß für die  $\beta$ -Zellfunktion im oGTT und wird anhand der Änderung der Glukose- und Insulinkonzentration innerhalb der ersten 30' berechnet [138].

$$\text{IGI} = \frac{(30'I - \text{fastingI})}{(30'G - \text{fastingG})}$$

$$\begin{aligned} 30'I &= \text{Insulin nach 30' [\mu U/ml]} \\ 30'G &= \text{Glukose nach 30' [mg/dl]} \end{aligned}$$

Der *Disposition-Index (DI)* ist eine Formel, die die  $\beta$ -Zellfunktion im Zusammenhang mit der Insulinsensitivität berücksichtigt. Er macht eine Aussage darüber, inwieweit die  $\beta$ -Zellen eine Insulinresistenz kompensieren können. Dafür werden der Matsuda-Index für die Insulinsensitivität und die Änderung der Insulinkonzentration nach 30min in einer Formel verwendet [131].

$$\text{Di} = (30'I - \text{fastingI}) * \text{Matsuda}$$

## Intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT)

Eine freiwillige Zusatzuntersuchung bestand aus einem intravenösen Glukosetoleranztest (ivGTT) mit anschließendem euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp. Der ivGTT ist ein Verfahren, um die direkte Insulinantwort der  $\beta$ -Zellen auf einen intravenösen Glukosebolus zu bestimmen [12, 109].

Anhand des ivGTTs lässt sich die Inkretinantwort des Gastrointestinaltrakts umgehen und die direkte  $\beta$ -Zellfunktion darstellen. Die Insulinantwort teilt sich bei gesunden Probanden in eine First Phase Insulin Response (FPIR) und in eine verzögerte Second Phase Insulin Response (SPIR) ein. Es konnte gezeigt werden, dass bei Probanden mit frühem T2DM und IGT die FPIR erniedrigt ist [137]. Somit ist der Quotient aus SPIR/FPIR bei diesen Probanden erhöht. Er wird als Parameter für eine pathologische Insulinsekretion verwendet.

*Vorbereitung:* Der Test wurde zwischen 8 und 9 Uhr morgens gestartet. Die Probandin musste mindestens 10h nüchtern und gesund sein. Nach Abgabe einer Urinprobe zum Ausschluss einer Schwangerschaft mittels Schwangerschaftstest (Cyclotest Care Diagnostika, Möllersdorf, Austria) und weiterer Urindiagnostik wurde die Probandin gemessen und gewogen.

*Durchführung:* Die Menge des Glukosebolus wurde nach folgender Formel berechnet: Glukosebolus [g] = KG [kg] \* 0.3. Dieser wurde als 40%-Glukoselösung (G40, Firma Braun) innerhalb einer Minute intravenös injiziert (Berechnung der Menge der Lösung: G40 = Glukosebolus \* 2.5). Blutentnahmen erfolgten vor der Injektion bei 0' sowie 2', 4', 6', 8', 10', 20', 30', 45' und 60'. Die Verarbeitung der Proben erfolgte wie in Kapitel 5.2 beschrieben.

### Werte aus dem ivGTT

**FPIR** = First Phase Insulin Response: schneller Anstieg der Insulinkonzentration nach Glukoseinfusion

**SPIR** = Second Phase Insulin Response: nachfolgender langsamer Anstieg

**SPIR/FPIR:** Quotient erhöht bei verschlechterter Insulinsekretion

## Euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp

Der euglykämische hyperinsulinämische Clamp ist eine klinisch-experimentelle Methode zur Bestimmung der Insulinsensitivität des Skelettmuskels, erstmalig von DeFronzo et al. 1979 beschrieben. Das durchgeführte Protokoll orientierte sich an dem von DeFronzo und Ferrannini beschriebenen Vorgehen [28, 39]. Prinzip des Clamps ist es, durch exogen gesteuerte Glukosezufuhr bei konstanter hyperinsulinämischer Insulinrate die endogene Glukoneogenese auszuschalten. Die Glukoseinfusion wird dabei über einen Zeitraum von ca. 2,5h so angepasst, dass sich ein euglykämisches Steady-State (Plateau) bei  $80 \text{ mg/dl} \pm 5 \text{ mg/dl}$  einstellt [28]. Anhand der Glukoseinfusionsrate während der Plateauphase lassen sich Indices zu peripherer Insulinresistenz und  $\beta$ -Zellfunktion berechnen. Für die Analyse wurde ein Parameter ausgewählt, der die Insulin-Resistenz bezogen auf Gewicht und Insulinspiegel wiedergibt (M-kgI).

*Vorbereitung:* Der Clamp wurde im Anschluss an den ivGTT durchgeführt. Der direkte Anschluss an den ivGTT ist nach Tripathy et al. (Botnia-Protokoll) möglich [150]. Blutentnahmen und Insulin- bzw. Glukosezufuhr erfolgte an örtlich getrennten Dauerverweilkanülen (Insulin 40 U/ml, INSUMAN Radpid 100E/ml und 20%-Glukose (Fresenius Kabipac Glucosteril G20) über Infusomat der Firma Braun).

*Durchführung:* Die anfängliche Glukoseinfusionsrate wurde mit  $4 \text{ mg}/(\text{kgKG} * \text{min})$  begonnen. Diese wurde zuerst gestartet und nach deren einwandfreiem Fluss der Insulinperfusor mit einer Infusionsrate von  $40 \text{ mU}/(\text{m}^2 \text{ KÖF} * \text{min})$  zugeschaltet. Im Verlauf wurden alle fünf Minuten Blut für eine Glukosebestimmung mittels SuperGL (Dr. Müller Gerätebau) entnommen. Ein Abfall des Blutzuckers auf  $< 60 \text{ mg/dl}$  sollte vermieden werden. Das frühe Erreichen des Steady States erfolgte nach 150min Clamp-Dauer. Weitere Voraussetzung für eine Plateau-Phase war eine über 15min gleichbleibende Glukosezufuhr mit drei konstant im Zielbereich liegenden Blutzuckermessungen ( $80 \text{ mg/dl} \pm 5 \text{ mg/dl}$ ) ohne Trend nach oben oder unten. Wurden diese Voraussetzungen erfüllt, erfolgte umgehend die letzte Blutentnahme.

*Nachbehandlung:* Nach der letzten Blutentnahme wurde die Insulininfusion abgestellt und die Glukoserate für eine halbe Stunde auf das Doppelte des Plateauniveaus eingestellt, um der verlängerten Insulinwirkung entgegenzuwirken. Die Probandin bekam ein Mittagessen gestellt und wurde über die Symptome einer Hypoglykämie aufgeklärt. Eine Stunde nach Abstellen der Insulininfusion und bei ausreichend hohen Blutzuckerwerten konnte die Probandin entlassen werden.

## 5.2. Blutanalysen

## Werte aus dem Clamp

**M-Wert**  $\hat{=}$  Glukoseinfusionsrate (mmol/l/min)

**M-kg**  $\hat{=}$  Glukoserate bezogen auf Körpergewicht =  $\frac{M-Wert}{kg \cdot 1000}$

**M-kg/I**  $\hat{=}$  Glukoserate bezogen auf Körpergewicht in Bezug auf Insulinresistenz  
 $= \frac{M-kg}{Seruminsulin-Plateau \cdot 1000}$

## 5.2. Blutanalysen

Die Lagerung der Proben erfolgte nach Aliquotierung bei  $-80^{\circ}\text{C}$ . Eine Übersicht der verwendeten Röhrchen und Blutparametern ist am Beispiel des oGTTs in Abbildung 5.2 zusammengestellt. Die Abnahme beim ivGTT und Clamp erfolgten dementsprechend.

Zeitpunkt der Blutentnahme	Röhrchen	Parameter	Methode
0'	Kapillare Serum P800 (Plasma) Na-Flourid Li-Heparin EDTA EDTA PaxGene	Glukose Insulin, AK Gluc, GIP, GLP-1 } Plasmaglukose, kleines Blutbild, Leber, Fett (Laboratoriumsmedizin) DNA, PBMC RNA	(SuperGL) (RIA, ELISA) (RIA, ELISA)
30', 60', 90'	Serum Na-Flourid P800 (Plasma)		Verarbeitung wie oben
120'	Kapillare Serum Na-Flourid P800 (Plasma)		Verarbeitung wie oben

**Abbildung 5.1.**

**Übersicht der verwendeten Materialien für die Blutentnahme am Beispiel des oGTTs.** Für jedes Röhrchen werden die analysierten Parameter und Methodik zum entsprechenden Zeitpunkt angegeben.

*Glukoseschnellbestimmung:* Die Blutglukose wurde zusätzlich zu der Analyse in der Laboratoriumsmedizin über einen plasmakalibrierten SuperGL der Firma Hitado bestimmt.

*Analysen durch die klinikinterne Laboratoriumsmedizin:* Für die Bestimmung von kleinem Blutbild, Plasmazucker, Leber- und Nierenwerte, Fett- und Cholesterinwerte sowie CRP wurden EDTA-, Lithium-Heparin- und Natrium-Fluorid-Proben verwendet. Sie erfolgte in der klinikinternen Laboratoriumsmedizin der Medizinischen Klinik LMU Innenstadt

### 5.3. Fragebögen

---

entsprechend der Standards einer Universitätsklinik. Die Ergebnisse der Laboranalyse konnten während der Untersuchung eingesehen werden.

*Serum-Röhrchen* (Saarstedt): Nach 30min Ruhezeit wurden die Serum-Röhrchen mit 2000g für 10 min bei Raumtemperatur zentrifugiert, das Serum anschließend aliquotiert und auf Trockeneis eingefroren. Die weitere Probenverarbeitung fand in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Bidlingmeier an der Medizinischen Klinik der LMU München und dem Helmholtz Zentrum München statt. Insulin wurde mittels eines Insulin Radioimmunassay Kit der Firma DiaSorin, Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (IA2) und Glutamatdecarboxylas-Antikörper (GAD) mittels ELISA der Firma Medipan zum Ausschluss eines Diabetes Typ 1 analysiert.

*EDTA-Röhrchen* (Saarstedt): EDTA-Blut wurde zu DNA-Bestimmung und Aufbereitung von PBMCs verwendet, dessen Werte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht einbezogen wurden.

*p800-Röhrchen* (BD): Plasmagewinnung zur Bestimmung von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Glucagon (Gluc) und Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP). Es enthält das Antikoagulan  $K_2EDTA$ . GLP-1 wurde mittels eines ELISA-Kits (High Sensitivity GLP-1 Active Chemiluminescent), Gluc mittels Radioimmunassay (RIA) und GIP mittels GIP-ELISA der Firma Millipore bestimmt.

*PaxGene-Röhrchen* (BD): Dieses Entnahmesystem dient der Stabilisierung von RNA in Vollblut. Zur Analyse wurde ein PaxGene Kit verwendet und durch Kooperationspartner im Helmholtz Zentrum München durchgeführt. Auf die RNA wird in dieser Arbeit ebenfalls nicht eingegangen.

## 5.3. Fragebögen

Neben dem oGTT stellen die Fragebögen zum Schlaf, Depression und Stress den Kernbestandteil der vorliegenden Arbeit da. Anhand der Fragebögen sollten unterschiedliche psychosomatische oder ernährungsbezogene Einflussgrößen erfasst werden. Die Fragebogenmappe bei Erstvisite umfasste deutlich mehr Fragebögen, als die hier ausgewerteten. Diese wurden den Probandinnen während des oGTTs ausgegeben. Es wurde darum gebeten, die Beantwortung bereits während des Tests zu beginnen und gegebenenfalls zu Hause fertigzustellen und mittels vorfrankierter Rückumschläge zurück zu senden.

### 5.3. Fragebögen

---

Für die Berechnung der Scores bzw. Subskalen wurde SAS Version 9.3. verwendet. Die dafür benötigte Syntax stellten Mitarbeiter des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU, München, oder des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München zur Verfügung.

## Erhebung der Schlafdaten

### Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI wurde von Daniel J. Buysse entwickelt und validiert und untersucht die subjektiv empfundene Schlafqualität [16]. Die 19 Antworten werden in sieben Untergruppen zusammengefasst und mit 0 bis 3 Punkten bewertet. Diese beinhalten Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Einnahme von Schlafmedikamenten und Tagesform. Es wird der Zeitraum der letzten 4 Wochen abgefragt. Daraus errechnet sich ein Summenscore von 0 bis 21, wobei 21 Punkte die schlechteste Schlafqualität darstellen. Fünf weitere Fragen richten sich an den im gleichen Raum schlafenden Partner. Diese gehen nicht die Bewertung mit ein, sondern dienen ausschließlich der klinischen Information. Buysse legte eine Unterscheidung von schlechten und guten Schläfern bei einem Cut-off von 5 Punkten mit einer Spezifität von 86,5% und einer Sensitivität von 89,5% fest. Dabei haben Probanden mit 5 Punkten oder weniger eine gute und Probanden mit mehr als fünf Punkten im PSQI eine schlechte Schlafqualität.

### Erhebung der Schlafdauer

Die absolute Schlafdauer ist ein Item des PSQI. Diese Angabe wurde aus diesem entnommen und gesondert analysiert. Die Angabe erfolgte in vollen Stundenzahlen.

### Epworth Sleepness Scale (ESS)

Bei dem ESS handelt es sich um einen Fragebogen, der die Tagesschläfrigkeit durch Selbstangabe erfasst. Er wurde 1991 durch Murray W. Johns veröffentlicht und ist bis heute ein sehr häufig eingesetzter und gut validierter Fragebogen [63]. Dem Probanden werden darin acht Fragen zu alltäglichen, monotonen Situationen wie z.B. längeres Autofahren oder zu der Zeit nach dem Mittagessen vorgelegt. Er soll dabei einschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, in diesen Situationen einzunicken (niemals, geringe, mittlere, hohe Wahrscheinlichkeit). Die geringste Wahrscheinlichkeit wird mit 0, die höchste mit

### 5.3. Fragebögen

3 Punkten kodiert. Der daraus errechnete Summenscore von 0 bis 24 spiegelt die Tagesschläfrigkeit des Probanden wider.

PSQI und ESS korrelieren nur sehr schwach miteinander [15].

#### **Tabelle 5.1.**

*Klinische Einteilung des ESS-Summscores nach Angaben aus der Validierungsstudie.*

Summenscore	klinischer Schweregrad [63]
0 - 10	keine Tagesschläfrigkeit; Range der Kontrollen
11 - 15	abnorme Tagesschläfrigkeit
16 - 24	extreme Tagesschläfrigkeit; tritt fast ausschließlich bei Schlafkrankheiten wie Narkolepsie, OSAS oder idiopathischer Hypersomnie auf

### Erhebung des Restless Legs Syndrome (RLS)

Für die Feststellung eines Restless Legs Syndrom (RLS) wurde den Probandinnen ein nicht validierter Fragebogen mit drei Fragen vorgelegt, die die Diagnosekriterien für das Restless Legs Syndrom umfassen (s. Abbildung 5.2).

Falls alle drei Fragen mit Ja beantwortet wurden, wurde die Probandin als RLS positiv eingeordnet. Die aufgeführte Fragenauswahl und -formulierung wurden als minimalste Diagnosekriterien für die Erhebung eines RLS durch Allen et al. charakterisiert [2]. Bei positiver Beantwortung folgten Fragen zu Beschwerdefrequenz, dem erstmaligen Auftreten der Beschwerden und familiären Vorbelastung, die nicht in die Analysen eingingen.

Bitte kreuzen Sie an, ob folgende Symptome für Sie zutreffen:

- Haben Sie Missempfindungen wie Kribbeln, Ameisenlaufen oder Schmerzen an den Beinen verbunden mit einem Bewegungsdrang?  
 Ja     Nein
- Treten diese Symptome nur in Ruhe bzw. beim Einschlafen auf und lassen sie sich durch Bewegung bessern?  
 Ja     Nein
- Sind diese Symptome Abends oder Nachts schlimmer als Morgens?  
 Ja     Nein

**Abbildung 5.2.** Fragen zum RLS

### Aufstehen aufgrund des Kindes und Dauer des Einschlafens

Das nächtliche Aufwachen und Aufstehen aufgrund Störung durch das Kind wurde durch die offene Frage: *Wie oft stehen Sie pro Nacht wegen des Kindes auf?* erfasst. Außerdem

### 5.3. Fragebögen

---

wurde die Probandin gebeten die aktuelle Anzahl der Monate nach Entbindung anzugeben und nach wie vielen Minuten sie wieder einschlafen könne. Beide Antworten erfolgten frei. Es fand keine Validierung der Angaben statt.

## Erhebung psychologischer Kofaktoren

### Depression

#### Beck Depression Inventory (BDI)

Die erste Version des BDI wurde 1961 von Beck et al. entwickelt und validiert [7, 8]. 31 unserer Probandinnen erhielten die erste Version des BDI (BDI-I). Im Verlauf wurde die Weiterentwicklung (BDI-II) ausgegeben, der sich an den DSM-IV-Kriterien orientiert. Als zusätzliche Items gegenüber dem BDI-I sind unter anderem Agitation, Wertlosigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten als weitere Einzelkriterien einer Major Depression hinzugefügt [6]. In beiden Versionen erfragen 21 Items depressive Symptome und Verhaltensweisen im letzten Monat, die mit 0 - 3 Punkten von nicht vorhanden bis sehr stark ausgeprägt zu beantworten sind. Die klinische Einordnung des Schweregrads erfolgt anhand des Summenscores und ist in der Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression für beide Versionen aufgeführt [118]. Um beide Versionen für die Analysen verwenden zu können, wurden die unterschiedlichen Scores nach Kategorien ausgewertet, die ebenfalls dort aufgeführt sind [118].

#### **Tabelle 5.2.**

***Klinische Einteilung einer depressiven Symptomatik anhand des Summenscores des BDI-I und -II [118].***

BDI-I	BDI-II	klinischer Schweregrad
0 - 9	0 - 12	keine Depression bzw. klinisch unauffällig
10 - 19	13 - 19	mildes depressives Syndrom
20 - 29	20 - 28	mittelgradiges depressives Syndrom
≥30	≥29	schweres depressives Syndrom

## Stress

### Perceived Stress Scale (PSS-10)

Die Perceived Stress Scale in 10 Fragen (PSS-10) ist ein Fragebogen zur Erfassung des empfundenen Stress‘ in den letzten vier Wochen [23]. In der englischen Fassung werden die Probanden gebeten, 10 Fragen zu Belastung durch Stress mit 0 (nie) bis 4 (sehr oft) Punkten zu bewerten. Die deutsche Übersetzung vergibt für die Einzelitems 1 (nie) bis 5 (sehr oft) Punkte. Für die Auswertung wird ein Summenscore gebildet. Item 4, 5, 7 und 8 müssen dabei invers kodiert werden, da es sich hierbei um stressentgegenwirkende Inhalte handelt. Daraus ergibt sich ein Score von 10 (kein Stress in den letzten vier Wochen) bis 50 (maximal ausgeprägter Stress). Eine klinische Einteilung kann für Stress nicht angegeben werden. Hier verweist der Autor auf Vergleichsmöglichkeit mit der Validierungsstudie von 1988 [23].

## Psychiatrisches Assessment

### Critical International Diagnostic Interview (CIDI)

Der CIDI ist ein strukturiertes Interview zur Erfassung eines psychopathologischen Befundes, das auch durch unterwiesene, medizinische Laien durchgeführt werden kann [129]. Die Diagnosekriterien richten sich nach den DSM-IV/ICD-10-Kriterien und beziehen sich sowohl auf die Lebenszeit als auch aktuelle Perioden (hier als ‚andauernde‘ Diagnose bezeichnet) [70]. Die CIDI-Diagnose korreliert gut mit den entsprechenden klinisch erhobenen Diagnosen [69, 162].

Der CIDI wurde während des oGTTs als Interview in der Regel ohne Unterbrechung durchgeführt. Bei großen sprachlichen Verständnisschwierigkeiten wurde der Test nicht durchgeführt oder abgebrochen. Da es sich bei den Probandinnen in dieser Studie um psychopathologisch überwiegend gesunde Probandinnen mit kleinen Kindern und in stabilen Beziehungen handelt, wurden einige Module des CIDI nicht einbezogen (z.B. Schizophrenie, psychotische Störungen, dissoziative und somatoforme Störungen). Es wurden folgende Bereiche befragt: psychosomatische Beschwerden, affektive Störungen (Depression und Manie), Essstörungen, Substanzabusus (Nikotin, Alkohol, Medikamente, Drogen), Zwangsstörungen, Panik - und Angststörungen, Suizidalität und Posttraumatische Belastungsstörung. Die Auswahl erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München.

## Weitere Fragebögen

Weitere Bereiche wie Angst und Persönlichkeit, Essverhalten und Lebensqualität, Gesundheitszustand und Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen wurden durch weitere Fragebögen erfasst. Da die Analyse aller Fragebögen in dieser Arbeit nicht erfolgt, wird auf eine detaillierte Beschreibung an dieser Stelle verzichtet.

## 5.4. Weitere Untersuchungsmethoden

### Körperliche Untersuchung (KU)

Neben der Glukosetoleranz und Fragebögen wurden auch anthropomorphe Daten erhoben. Gegen Ende des oGTTs wurde der Blutdruck der Probandin im Sitzen an beiden Armen und nach etwa 10 - 15min noch einmal an dem Arm mit höherem systolischen Blutdruck gemessen (Blutdruckgerät der Firma Omron). Ab einem Armumfang  $\geq 32\text{cm}$  wurde eine dafür vorgesehene breitere Manschette eingesetzt. In die Analysen ging der Mittelwert aus höherem Wert und dem der Folgemessung ein. Der Herzfrequenz wurde bei der letzten Messung abgelesen.

Die Messung von Hüft- und Taillenumfang mit Hilfe eines Maßbandes erfolgte nach Ende des oGTT im Stehen und in Unterwäsche. Für die Taillenmessung wurde das Maßband am schmalsten Bauchumfang unterhalb des Rippenbogens und für die Hüftmessung am größten Umfang des Gesäßes auf Höhe der Femurköpfe angelegt.

Gewicht, BMI, Körperwasser, Körperfettanteil, viszerales Fett und Muskelmasse wurden durch eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ermittelt. Das Prinzip der BIA beruht auf Aufbau eines elektromagnetischen Felds im Körper, das durch verschiedene Gewebe unterschiedliche Widerstände erfährt. Dadurch können Rückschlüsse über die Art eines Gewebes wie Fettmasse oder Knochen und deren Anteil an der Gesamtkörpermasse gezogen werden [82]. Es wurde eine BIA-Waage der Firma Tanita verwendet und die Daten über das Softwareprogramm GMON analysiert. Die Größe der Probandinnen wurde an einem Maßband ermittelt berechnet. Die über GMON erhobenen Daten wurden direkt in die Datenbank übermittelt.

Die Auskultation von Lunge und Herz erfolgte an den üblichen Auskultationspunkten und diente hauptsächlich zum Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Kontraindikation für eine Spiroergometrie.

## **Spiroergometrie, Akzelerometer, MRT**

Weitere Daten der PPS-Diab-Studie unter anderem zu Ausdauer, alltäglicher Bewegung und Fettverteilung wurden mittels Spiroergometrie, Akzelerometer und MRT erhoben. Da diese nicht weiter in die Analysen miteinbezogen wurden, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Methodik verzichtet.

## 6. Datenmanagement und Analyse

Die ermittelten Daten der Anamnese, Fragebögen, körperlichen Untersuchung und Spiroergometrie wurden zunächst handschriftlich festgehalten und am Ende der Untersuchung in eine Datenbank (erstellt mit Access 2010, relationales Datenbankmanagementsystem) eingegeben. Labor, BIA-Waage, MRT-Daten und ivGTT wurden direkt aus den Ursprungsformaten in Excel-Dateien (Microsoft Excel 2007) konvertiert und in die Datenbank importiert. Es wurden regelmäßige Plausibilitätskontrollen der Daten durchgeführt. Die Erstellung, Überprüfung und Pflege der Datenbank erfolgte durch und in Kooperation mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU, München.

Für die Nutzung der Daten wurden diese mit SAS 9.3. exportiert und deskriptiv dargestellt. Weitere deskriptive, uni- und multivariate Analysen fanden mit SPSS 21.0 für Microsoft Windows statt.

In der deskriptiven Analyse wurden Mittelwert und Median sowie Minimum und Maximum angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit der Fallzahl  $n$  und dem prozentualen Anteil dargestellt. Gruppenvergleiche von zwei Gruppen erfolgten aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen und häufig nicht-normalverteilter Werte zweiseitig mit dem Mann-Whitney-Test oder bei mehr als zwei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis Test. Bei kategorialen Variablen wurden Unterschiede mittels Chi<sup>2</sup>-Test dargestellt. Bei einem Signifikanzniveau von  $<5\%$  wurden die Tests als statistisch signifikant gewertet ( $p \leq 0.05$ ). Die Darstellung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Sternchen ( $p \leq 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ,  $p < 0.001^{***}$ ).

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten  $\rho$  erfolgte nach Spearman.

Für multivariate Analysen wurde aufgrund der binären Zielgrößen die logistische Regression gewählt. Nagelkerkes  $R^2 > 0.3$  zeigt ein akzeptables Modell an. Die Odds Ratio wurde durch  $\text{Exp}(B)$  angezeigt.

Die Analysen wurden explorativ durchgeführt und nicht für multiples Testen korrigiert. Die Abbildungen wurden mit Microsoft Excel 2010 (Histogramme, Tortendiagramme) und SPSS 21.0 (Streudiagramme, Box Plots), die Tabellen mit Latex Texmaker 3.3.1. erstellt.

# Ergebnisse

## 7. Hauptergebnisse

Insgesamt wurden 109 Frauen im ersten Jahr postpartum untersucht, davon 70% nach GDM und 30% nach normoglykämischer Schwangerschaft. Die Baselinecharakteristika wie Alter, Körpermaße, Laborwerte oder Anzahl der Schwangerschaften unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Auch die Ergebnisse der Schlaffragebögen sowie der anderen Fragebögen unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (s. Tabelle 7.1).

**Tabelle 7.1.**

**Baselinecharakteristika, Ergebnisse der Fragebögen sowie des Glukosetoleranztests.** Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Baselinecharakteristika und Fragebögen scores. Die Ergebnisse des Glukosetoleranztests unterschieden sich zwischen Fällen und Kontrollen.

Baselinecharakteristika	Fälle Median (min, max)	Kontrolle Median (min, max)	p-Wert*
Alter [Jahre]	35 (27, 47)	36 (25, 42)	0.958
Zeit nach Entbindung [Monate]	8.8 (3.4, 15.5)	8.0 (4.3, 13.6)	0.221
Primipara <sup>#</sup>	34 (45%)	19 (58%)	0.218 <sup>#</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.7 (17.9, 44.1)	23.4 (19.5, 40.19)	0.075
Taillenumfang <sup>§</sup> [cm]	84 (66, 120)	80 (63, 104)	0.089
systolischer Blutdruck [mmHg]	120 (101, 154)	115 (95, 142)	0.052
PSQI	6 (1, 16)	6.5 (2, 12)	0.526
ESS	8 (0, 19)	7 (1, 12)	0.206
BDI-I	3 (0, 21)	5 (3, 7)	0.430
BDI-II	4 (0, 25)	3.5 (0, 13)	0.482
PSS	21 (12, 46)	23 (12, 34)	0.813
BZ 0'	93 (76, 136)	88 (72, 114)	0.001**
BZ 120'	116 (73, 226)	87 (53, 132)	<0.001***
HOMA-Index	2.2 (0.0, 9.8)	1.3 (0.3, 4.6)	0.002**
Matsuda-Index	4.0 (0.9, 15.7)	7.2 (1.8, 20.0)	<0.001***

Missing < 8%; <sup>§</sup>Missing ≤12%; <sup>#</sup>n (%), Chi<sup>2</sup>-Test; \*Mann-Whitney-Test

7. *Hauptergebnisse*

Dagegen zeigte der orale Glukosetoleranztest signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, insbesondere fand sich ein Gefälle der Glukosetoleranz sowie der Insulinresistenz zwischen den Fällen und Kontrollen. Dabei bestand dieser für jeweils beide Falluntergruppen (GDM mit und ohne Insulin) gegenüber der Kontrollgruppe. Glukosestoffwechselstörungen waren dementsprechend nach GDM am häufigsten zu sehen.

Im Weiteren wurden die Korrelationen zwischen der Glukosetoleranz und den Fragebogenscores für Fälle und Kontrollen getrennt dargestellt. Die einzige signifikante Korrelation fand sich zwischen PSQI-Score der Fälle und dem Plasmazucker im oGTT ( $\rho=0.406$ ,  $p=0.001^{**}$ ). Alle weiteren Korrelationen zwischen Fragebögen-Scores und Plasmaglukose blieben sowohl bei Fällen als auch bei Kontrollen nicht signifikant.

Pathophysiologisch zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Schlafqualität und einer erhöhten Insulinresistenz. Ebenfalls bestand dieser Zusammenhang für die Tages-schläfrigkeit sowie der Schlafdauer (s. Tabelle 7.2).

**Tabelle 7.2.**

**Korrelationen der Fragebögen mit Glukose und Insulinsensitivitätsindices der Fallgruppe (n=61).**

	Glukose 120'	HOMA	Matsuda	Insulinogenic	Disposition
PSQI	0.001**	0.005**	0.005**	0.444	0.011*
ESS	0.427	0.009**	0.046*	0.648	0.109
Schlafdauer	0.095	0.016*	0.006**	0.772	0.188
Anzahl des Aufstehens	0.194	0.659	0.977	0.645	0.499
Einschlafen nach min	0.666	0.677	0.495	0.764	0.865
BDI (kategoruell)	0.266	0.049*	0.097	0.837	0.295
PSS	0.127	0.064	0.236	0.163	0.853

Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho$ , Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$

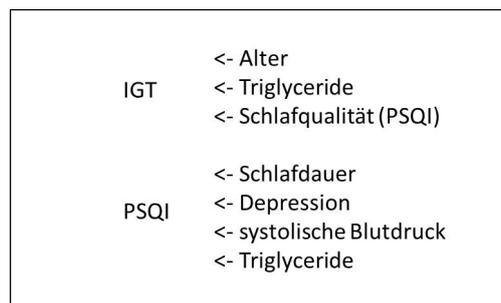
Für alle weiteren Untersuchungen zur Schlafqualität wurden ab hier die Daten der Fallgruppe verwendet, die auch den PSQI vollständig ausgefüllt hatten (n=61). Diese Gruppe zeigte keine Unterschiede in Baselinecharakteristika und Fragebogenscores zu den 15 Frauen nach GDM, die den PSQI nicht ausgefüllt hatten.

Nun wurde der Frage nachgegangen, ob die Schlafqualität Einfluss auf einen IGT (120min-Glukose  $\geq 140$ mg/dl) gegenüber einem nur moderat erhöhten Plasmazucker (120min-Glukose  $< 140$ mg/dl) hat und ob dieser adjustiert nach weiteren Variablen bestehen bleibt. Dafür wurden zunächst alle Variablen der Baselinecharakteristika sowie der Fragebögen zwischen Frauen (nach GDM) mit und ohne IGT verglichen. Signifikanten Einfluss auf

7. *Hauptergebnisse*

einen IGT hatten neben dem PSQI ( $p=0.004^{**}$ ) das Alter ( $p=0.018^*$ ), der nüchtern-Plasmazucker ( $p=0.004^{**}$ ), BMI ( $p=0.017^*$ ) und Taillenumfang ( $p=0.019^*$ ) sowie die Laborwerte Triglyceride ( $p=0.001^{**}$ ) und GPT ( $p=0.023^*$ ). Nach Adjustierung in verschiedenen Modellen z.B. nach psychologischen Einflussgrößen, Parameter für Leberverfettung oder auch nach BMI blieb die Schlafqualität signifikanter Einflussfaktor auf einen IGT. Adjustiert nach mehreren Parametern des metabolischen Syndroms blieb die Schlafqualität jedoch kein signifikanter Einflussfaktor mehr.

Da die Schlafqualität von vielen Faktoren abhängig ist, wurde im letzten Schritt mögliche Einflüsse auf diese untersucht. Dafür wurden zunächst die Baselinecharakteristika der Probandinnen mit einem PSQI  $\leq 5$  und  $> 5$  verglichen und die sich signifikant unterscheidenden Faktoren anschließend multivariat adjustiert. Als signifikante Einflussgrößen auf die Schlafqualität fanden sich hier die effektive Schlafdauer, Depression, systolischer Blutdruck und der Laborwert Triglyceride (Zusammenfassende und vereinfachte Darstellung 7.1).



**Abbildung 7.1.**

**Zusammenfassende Übersicht der in dieser Arbeit signifikant gewordenen Einflüsse auf einen IGT sowie auf die Schlafqualität bei Frauen nach Gestationsdiabetes.**

Im Folgenden werden die hier zusammengefassten Hauptergebnisse im Detail dargestellt.

## 8. Charakteristika der Studienpopulation

### 8.1. Baselinecharakteristika

#### Allgemeine Charakteristika

In die Analyse gingen die Daten von 109 Probandinnen ein, die im Zeitraum von November 2011 bis März 2013 in der Frauenklinik und Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München rekrutiert wurden. Die Verteilung der Fall- und Kontrollgruppe setzte sich wie folgt zusammen:

Probandinnen nach GDM mit Insulin (GDMmit)	$n = 50(46\%)$	} Fälle
Probandinnen nach GDM ohne Insulin (GDMohne)	$n = 26(24\%)$	
Probandinnen nach normoglykämischer Schwangerschaft	$n = 33(30\%)$	} Kontrollen

In Tabelle 8.1 sind die Baselinecharakteristika der Studienkohorte aufgeführt. Die Bezeichnung „Fälle“ bezieht sich auf die Gruppe der Probandinnen nach GDM mit und GDM ohne Insulin zusammengenommen ( $n=76$ , 70%).

Das mittlere Alter der Frauen lag bei 35 bis 36 Jahren, wobei die jüngste Probandin bei Erstvisite 25 und die älteste 47 Jahre alt war. Die Erstvorstellung erfolgte im Schnitt  $8.8 \pm 3.0$  Monate nach Entbindung. Der Begriff „Indexkind“ bezieht sich auf das Kind, während dessen Schwangerschaft ein GDM diagnostiziert wurde bzw. eine normoglykämische Schwangerschaft im oGTT nachgewiesen werden konnte. Aus diesem Grund kann die Zeit nach Entbindung mit dem Alter des Indexkindes bei der Erstvisite gleichgesetzt werden.

Innerhalb der Fälle betrug der Anteil der Erstgebärenden 45%, bei den Kontrollen 58%. Die meisten Frauen hatten zum Zeitpunkt der Erstvisite bereits abgestillt ( $n=77$ , 71%). 6 Frauen (5,5%) stillten ihre Kinder noch voll, wobei sich diese bereits im 4. - 6. Monat

## 8.1. Baselinecharakteristika

**Tabelle 8.1.**

**Baselinecharakteristika der Population nach Erstvisite.** Im Rekrutierungszeitraum von Nov 2011 bis März 2013 wurden 76 Fälle und 33 Kontrollen rekrutiert.

Baselinecharakteristika	Fälle	Kontrolle	p-Wert*
	Median (min, max)	Median (min, max)	
Alter [Jahre]	35 (27, 47)	36 (25, 42)	0.958
Zeit nach Entbindung [Monate]	8.8 (3.4, 15.5)	8.0 (4.3, 13.6)	0.221
Primipara <sup>#</sup>	34 (45%)	19 (58%)	0.218 <sup>#</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.7 (17.9, 44.1)	23.4 (19.5, 40.19)	0.075
Taillenumfang <sup>§</sup> [cm]	84 (66, 120)	80 (63, 104)	0.089
systolischer Blutdruck [mmHg]	120 (101, 154)	115 (95, 142)	0.052
diastolischer Blutdruck [mmHg]	75 (56, 100)	75 (60,90)	0.269
HbA1 <sub>C</sub> [%]	5.5 (4.7, 6.5)	5.4 (4.9, 5.9)	0.191
HDL [mg/dl]	62.0 (32.0, 127.0)	62.0 (40.0, 118.0)	0.385
LDL [mg/dl]	105.0 (36.0, 177.0)	105.0 (66.0, 162.0)	0.450
Cholesterin [mg/dl]	179.0 (108.0, 261.0)	188.0 (131.0, 252.0)	0.174
Triglyzeride [mg/dl]	69.0 (28.0, 198.0)	62.0 (41.0, 233.0)	0.609
Ferritin [ $\mu$ g/l]	32.0 (6.0, 138.0)	28.0 (3.0, 81.0)	0.759
CRP [mg/dl]	0.10 (<0.10, 1.78)	0.10 (<0.10, 0.71)	0.608
GPT [U/l]	16.0 (8.0, 187.0)	16.0 (8.0, 34.0)	0.583
$\gamma$ -GT [U/l]	15.0 (8.0, 75.0)	15.0 (7.0, 28.0)	0.838
TSH [ $\mu$ U/ml]	1.60 (0.02, 18.50)	1.84 (0.03, 6.27)	0.210

Missing < 8%; <sup>§</sup>Missing  $\leq$ 12%; <sup>#</sup>n (%), Chi<sup>2</sup>-Test; \*Mann-Whitney-Test

postpartum und damit sehr früh nach Entbindung zur Erstvisite vorstellten (GDMmit: n=4, GDMohne: n=2).

### 8.1. Baselinecharakteristika

---

BMI, Taillenumfang und systolischer Blutdruck wurden im Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen knapp nicht signifikant. Mit einem BMI von  $24.7\text{kg}/\text{m}^2$  bzw.  $23.4\text{kg}/\text{m}^2$  im Median lag dieser bei den Fällen im oberen, bei den Kontrollen im mittleren Normbereich. Stark adipöse Probandinnen stellten sich in beiden Gruppen vor. Die für den Fettstoffwechsel relevanten Laborwerte (HDL, LDL, Cholesterin, Triglyzeride) zeigten keinen Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen.

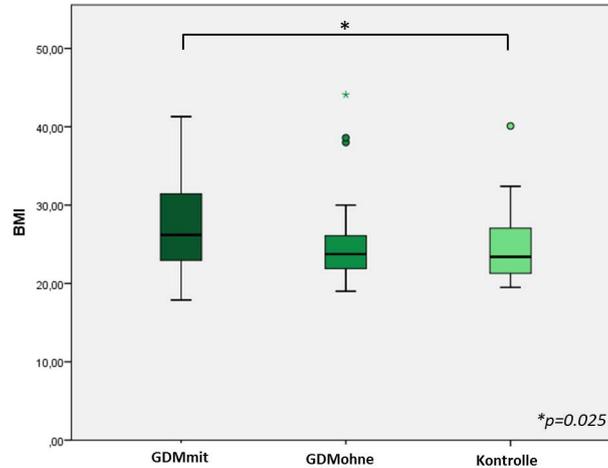
Weitere Laborwerte wie das Ferritin als möglicher Einflussfaktor auf eine erhöhte Prävalenz des Restless Legs Syndrom oder als Marker für eine latente Eisenmangelanämie mit verstärkter Müdigkeit, das CRP, dessen Erhöhung im Zusammenhang mit Schlafstörungen beschrieben wurde [91], die Leberwerte (GPT,  $\gamma$ -GT) als Marker für eine Leberfunktionsstörung im Rahmen einer Leberverfettung und das TSH zur Einschätzung der Schilddrüsenfunktion hinsichtlich einer Unterfunktion mit verstärkter Müdigkeit unterschieden sich nicht zwischen Fällen und Kontrollen. Das CRP wurde mit einem Mindestwert von  $< 0.10\text{mg}/\text{dl}$  und einem Median von 0.10 dargestellt, da die laborchemische Nachweisgrenze bei diesem Wert endet und der Median demnach auch kleiner sein kann. Da es sich jedoch in jedem Fall um einen nicht auffälligen Wert handelte und die Probandinnen gesund zu der Untersuchung kamen, wurde auf eine andere Darstellung des Medians verzichtet.

### Unterschiede der Baselinecharakteristika nach Therapie des GDMs

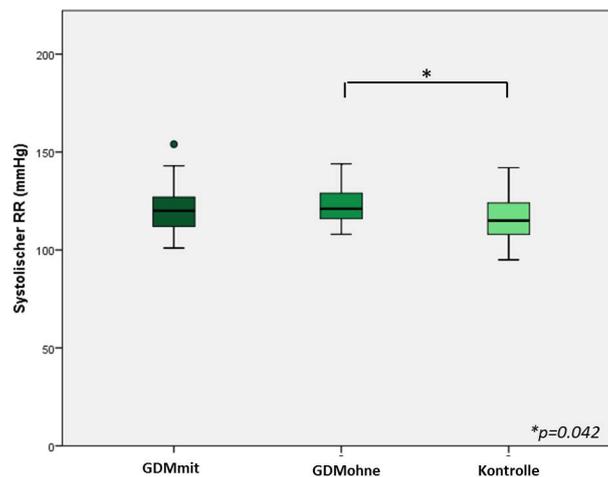
Da die Therapie des GDMs in der Schwangerschaft mit einer hohem Risiko für die Entwicklung eines T2DM assoziiert ist, wurden bei jeder Gruppenunterscheidung zwischen den Fällen und Kontrollen auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, also der Unterschied zwischen GDMmit und Kontrolle (GDMmit vs. Ko), GDMohne und Kontrolle (GDMohne vs. Ko) sowie zwischen GDMmit und GDMohne (GDMmit vs. GDMohne) betrachtet.

So zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen für BMI (Abbildung 8.1), systolischen Blutdruck (Abbildung 8.2) und Taillenumfang (GDMmit vs. Ko:  $p=0.029^*$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.716$ , GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.081$ , Mann-Whitney-Test), sowie für Zeit nach Entbindung (GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.035^*$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.014^*$ , GDMmit vs. Ko:  $p=0.823$ , Mann-Whitney-Test).

Bezüglich des BMIs fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen (Abbildung 8.1) ebenso wie beim Taillenumfang (GDMmit vs.  $\text{Ko}_{\text{Taille}}$ :  $p=0.029^*$ ), der sich zwischen GDMohne und Kontrollen nicht fand (GDMohne vs.  $\text{Ko}_{\text{Taille}}$ :  $p=0.716$ , Mann-Whitney-Test).

8.1. *Baselinecharakteristika***Abbildung 8.1.**

**Unterschied der einzelnen Gruppen für den BMI.** Der BMI unterschied sich signifikant zwischen der Gruppe GDMmit und den Kontrollen (GDMmit vs. Ko:  $p=0.025^*$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen GDMohne und Kontrollen oder GDMmit und GDMohne (GDMohne vs. Ko:  $p=0.667$ , GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.135$ , Mann-Whitney-Test).

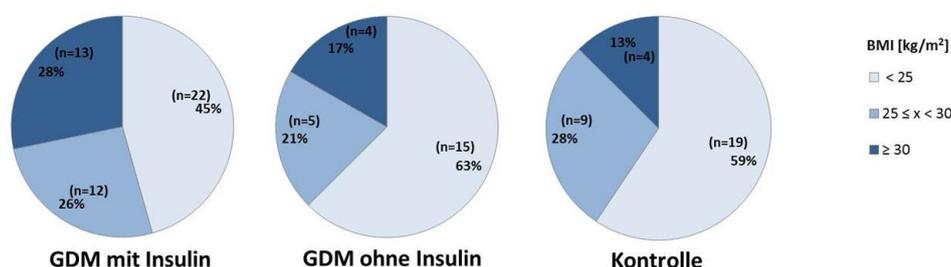
**Abbildung 8.2.**

**Unterschied der einzelnen Gruppen für den systolischen Blutdruck.** Zwischen der Gruppe GDMohne und den Kontrollen bestand ein knapp signifikanter Unterschied des systolischen Blutdrucks (GDMohne vs. Ko:  $p=0.042^*$ ). Dieser zeigte sich nicht zwischen GDMmit und Kontrollen (GDMmit vs. Ko:  $p=0.135$ ) oder zwischen den beiden Fallgruppen (GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.416$ , Mann-Whitney-Test).

## 8.1. Baselinecharakteristika

Der systolische Blutdruck unterschied sich nur zwischen der Gruppe GDMohne und den Kontrollen (Abbildung 8.2). Es gab keinen Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen oder zwischen den beiden Fallgruppen.

Die Verteilung des BMIs innerhalb Fälle und Kontrollen zeigt Abbildung 8.3. Der größte Anteil an übergewichtigen und adipösen Probandinnen fand sich in der Gruppe GDMmit (54%). Die prozentual meisten normalgewichtigen Probandinnen waren in der Gruppe GDMohne (63%) und in der Kontrollgruppe (59%) vertreten.



**Abbildung 8.3.**

**Einteilung des BMIs nach der Klassifikation der WHO [159].** Für diese Darstellung wurden Normo- und Untergewicht zusammengefasst, da lediglich eine Probandin (GDMmit) einen BMI von  $<18.5\text{kg/m}^2$  zeigte.

Weitere Parameter wie Blutfett-Werte (HDL, LDL, Cholesterin), CRP, Ferritin und TSH sowie diastolischer Blutdruck unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (Daten nicht gezeigt).

## Plasmaglukose und Insulin

Die Höhe des Plasmazuckers sowie der Insulinwerte für 0' bis 120' im oGTT ist in Tabelle 8.2 im Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen dargestellt. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen für alle Glukosewerte gezeigt werden. Auch die Höhe der Insulinsekretion war bis auf den 30'-Wert zwischen den Fällen und Kontrolle signifikant verschieden. Die Fallgruppe zeigte dabei eine insgesamt höhere Glukose- und Insulinausschüttung als die Kontrollen. HOMA-, Matsuda- und Disposition-Index unterschieden sich signifikant zwischen Fällen und Kontrollen. Der Insulinogenic-Index wurde knapp nicht signifikant.

## 8.1. Baselinecharakteristika

**Tabelle 8.2. Plasmazucker, Insulin und Indices des oGTTs.**

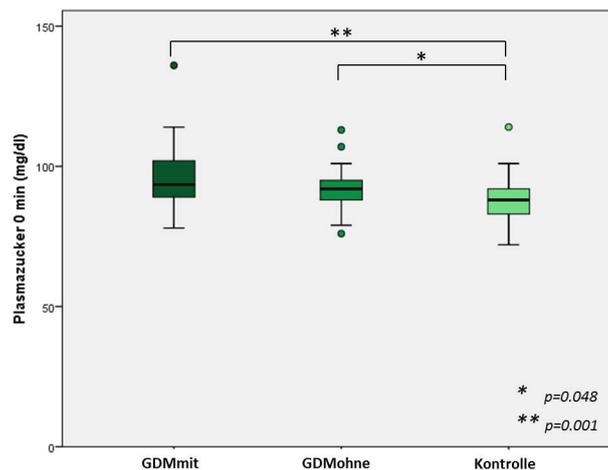
	<b>Fälle</b>	<b>Kontrolle</b>	
	Median (min, max)	Median (min, max)	p-Wert*
<b>BZ im oGTT [mg/dl]</b>			
0'	93 (76, 136)	88 (72, 114)	0.001**
30'	154 (92, 220)	128 (75, 194)	<0.001***
60'	148 (77, 228)	110 (65, 177)	<0.001***
90'	118 (72, 226)	96 (61, 144)	<0.001***
120'	116 (73, 226)	87 (53, 132)	<0.001***
<b>Insulin im oGTT [<math>\mu</math>U/ml]</b>			
0'	9.9 (1, 29)	6.1 (2, 21)	0.003**
30'	51.1 (15, 236)	44.5 (19, 131)	0.060
60'	64.3 (15, 364)	49.4 (19, 144)	<0.001***
90'	54.8 (10, 379)	35.6 (14, 118)	0.002**
120'	53.3 (15, 259)	32.6 (14, 83)	<0.001***
<b>Indices des oGTTs</b>			
HOMA-Index	2.2 (0.0, 9.8)	1.3 (0.3, 4.6)	0.002**
Matsuda-Index	4.0 (0.9, 15.7)	7.2 (1.8, 20.0)	<0.001***
Insulinogenic-Index	0.9 (0.0, 2.8)	1.1 (0.4, 5.0)	0.054
Disposition-Index	3.5 (0.1, 31.7)	7.5 (1.8, 172)	<0.001***

\*Mann-Whitney-Test, Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$

## Unterschiede der oGTT-Ergebnisse nach Therapie des GDMs

Frauen nach insulinpflichtigem GDM wird eine schlechtere Kompensation des Glukosestoffwechsels zugeschrieben, der auch nach Entbindung bestehen bleiben kann. Somit ist besonders für die Ergebnisse des oGTTs die Unterteilung des Fallstatus in insulinpflichtig und nicht-insulinpflichtigen GDM relevant.

Abbildung 8.4 zeigt den Unterschied der Nüchtern-Plasmaglukose, Abbildung 8.5 den Unterschied der 120min-Plasmaglukose zwischen den Gruppen. Nüchtern-Glukose und 120min-Wert unterschieden sich signifikant zwischen GDMmit und Kontrollen sowie zwischen GDMohne und Kontrollen. Die beiden Fallgruppen unterschieden sich nicht (Werte siehe Abbildungen).



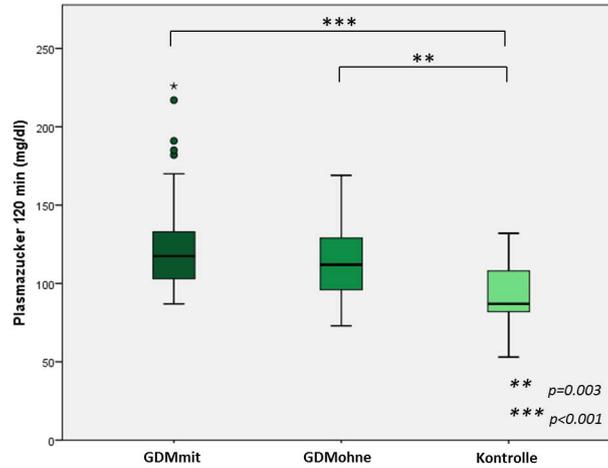
**Abbildung 8.4.**

**Unterschied der Nüchtern-Plasmaglukose zwischen den Gruppen.** Es konnte ein signifikanter Unterschied der Nüchtern-Glukose zwischen GDMmit und den Kontrollen gezeigt werden (GDMmit vs. Ko:  $p=0.001^{**}$ ). Auch zwischen GDMohne und Kontrollen ergab sich ein knapp signifikanter Unterschied (GDMohne vs. Ko:  $p=0.048^*$ ). Der Unterschied zwischen GDMmit und GDMohne wurde nicht signifikant ( $p=0.226$ , Mann-Whitney-Test).

Die 0'-Insulinkonzentration zeigte im Einzelnen nur zwischen GDMmit und Kontrollen einen signifikanten Unterschied, während sich für 60', 90' und 120' auch GDMohne und Kontrollen signifikant unterschieden. (GDMmit vs. Ko:  $p_{0'}=0.001^{**}$ ,  $p_{30'}=0.092$ ,  $p_{60'}=0.001^{**}$ ,  $p_{90'}=0.001^{**}$ ,  $p_{120'}<0.001^{***}$ ; Unterschied GDMohne vs. Ko:  $p_{0'}=0.192$ ,  $p_{30'}=0.111$ ,  $p_{60'}=0.005^{**}$ ,  $p_{90'}=0.027^*$ ,  $p_{120'}=0.018^*$ ; Mann-Whitney-Test).

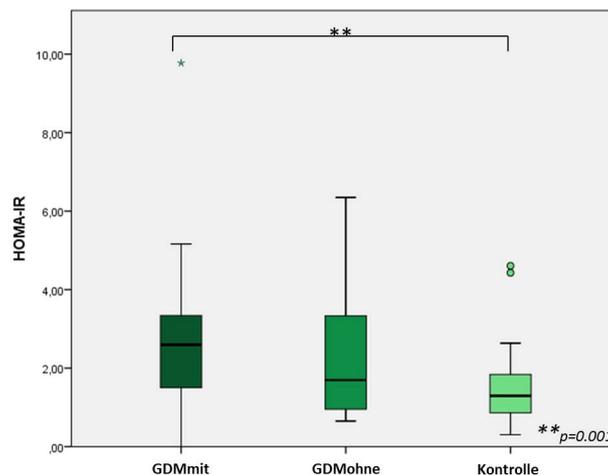
Der HOMA-Index als Maß für die hepatische Insulinresistenz zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen ( $p=0.001^{**}$ ), der zwischen GDMohne und Kontrollen nicht bestehen blieb ( $p=0.156$ ) (Abbildung 8.6).

8.1. Baselinecharakteristika



**Abbildung 8.5.**

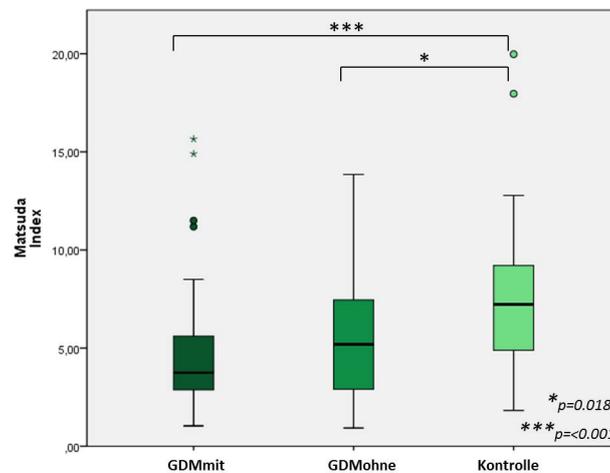
**Unterschied der 120min-Glukose zwischen den einzelnen Gruppen.** Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen (GDMmit vs. Ko:  $p < 0.001^{***}$ ). Auch zwischen GDMohne und Kontrollen gab es einen signifikanten Unterschied (GDMohne vs. Ko:  $p = 0.003^{**}$ ). GDMmit und GDMohne unterschieden sich nicht ( $p = 0.196$ , Mann-Whitney-Test).



**Abbildung 8.6.**

**Unterschied des HOMA-Index innerhalb der einzelnen Gruppen.** Es bestand ein Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen (GDMmit vs. Ko:  $p = 0.001^{**}$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen GDMohne und Kontrollen (GDMohne vs. Ko:  $p = 0.156$ ) und den beiden Fallgruppen (GDMmit vs. GDMohne:  $p = 0.225$ , Mann-Whitney-Test).

## 8.1. Baselinecharakteristika

**Abbildung 8.7.**

**Unterschied des Matsuda-Index innerhalb der einzelnen Gruppen.** Es bestand sowohl ein Unterschied des Matsuda-Index zwischen GDMmit und Kontrollen (GDMmit vs. Ko:  $p < 0.001^{***}$ ) als auch zwischen GDMohne und Kontrollen (GDMohne vs. Ko:  $p = 0.018$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Fallgruppen (GDMmit vs. GDMohne:  $p = 0.330$ , Mann-Whitney-Test).

Der Matsuda-Index als Maß für die muskuläre Insulinresistenz zeigte für beide Fallgruppen einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen (Werte in Abbildung 8.7).

Der Unterschied des Insulinogenic-Index als Maß für die  $\beta$ -Zellfunktion wurde zwischen Fällen und Kontrollen knapp nicht signifikant ( $p = 0.054$ , Tabelle 8.2). Es konnte jedoch ein Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen gesehen werden (GDMmit vs. Ko:  $p = 0.030^*$ ), der sich für GDMohne und Kontrollen (GDMohne vs. Ko:  $p = 0.368$ ) und für GDMmit und GDMohne (GDMmit vs. GDMohne:  $p = 0.250$ , Mann-Whitney-Test) nicht zeigte.

Der Unterschied des Disposition-Index zeigte sich im Einzelnen zwischen der Gruppe GDMmit und den Kontrollen ( $p < 0.001^{***}$ ) sowie GDMohne und Kontrollen ( $p = 0.005^{**}$ ). Ein Unterschied zwischen den beiden Fallgruppen bestand nicht (GDMmit vs. GDMohne:  $p = 0.185$ ).

## Auftreten einer prädiabetischen Stoffwechsellaage

Die Häufigkeit der prädiabetischen Stoffwechselstörungen innerhalb der Gruppen gibt Abbildung 8.8 wieder. Innerhalb der Gruppe nach GDMmit war das Auftreten einer prädiabetischen Stoffwechsellaage nach den publizierten Kriterien bis hin zu den ersten T2DM-Fällen zum Zeitpunkt der Erstvisite besonders hoch (40%,  $n = 20$ ). Aber auch in

## 8.1. Baselinecharakteristika

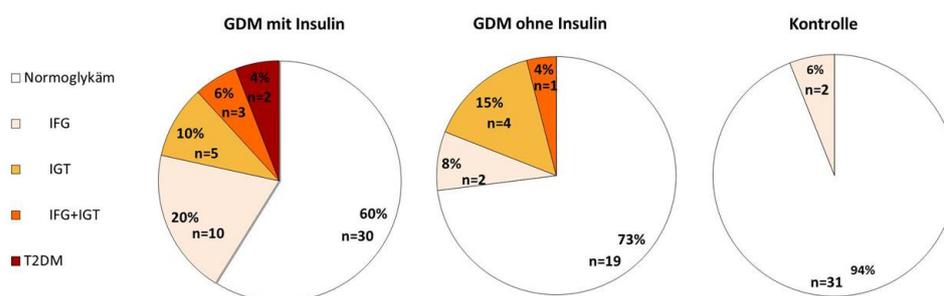


Abbildung 8.8.

**Häufigkeit der normoglykämien, prädiabetischen oder diabetischer Stoffwechsellaage innerhalb der Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvisite.** Für die Diagnosegrenzwerte wurden die in Kapitel 1.1 beschriebenen Werte zu Grunde gelegt. (IFG=Impaired Fasting Glucose, IGT=Impaired Glucosetoleranz, T2DM=Diabetes Mellitus Typ 2)

der Gruppe GDMohne zeigten sich ein hoher Anteil prädiabetischer Stoffwechselstörungen (27%, n=7).

Die Kontrollen zeigten weitgehend normoglykämie oGTT-Werte mit einem Median von 88 mg/dl. Lediglich eine der beiden IFG-Fälle innerhalb der Kontrollen hatte mit 114 mg/dl eine deutlich erhöhte nüchtern-Glukose, während die andere mit 101 mg/dl nur knapp oberhalb der Diagnosegrenze von 100 mg/dl lag. Bei der Kontrollmessung der Nüchtern-Plasmazuckers vor dem ivGTT einige Wochen später hatte erstgenannte Probandin wieder einen unauffälligen nüchtern-Plasmazucker, sodass von einer Fehlmessung oder nicht-Nüchternheit der Probandin ausgegangen werden kann.

Da der 120min-Glukosewert für robuster gegenüber Schwankungen gehalten wird, werden sich die nachfolgenden Analysen ausschließlich auf diesen Parameter beziehen

### Zusammenfassung

Fälle und Kontrollen unterschieden sich nicht bezüglich der Baselinecharakteristika. Für einzelne wenige Parameter (Zeit nach Entbindung, BMI, Taillenumfang und systolischer Blutdruck) konnten Unterschiede zwischen GDMmit oder GDMohne und Kontrollen festgestellt werden.

Es konnte ein deutlicher Unterschied in Plasmazucker, Insulinsekretion und Insulinsensitivitäts-Indices zwischen Frauen nach GDM und der Kontrollgruppe gesehen werden. Der Plasmazucker zu allen Zeitpunkten im oGTT, die hepatische (HOMA) und muskuläre Insulinresistenz (Matsuda) sowie die  $\beta$ -Zellfunktion (Insulinogenic-Index) bzw. die auf die Insulinresistenz bezogenen Insulinsekretion (Disposition-Index) unterschieden sich zwischen

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

---

der Gruppe GDMmit und den Kontrollen signifikant. Für Plasmazucker, Matsuda-Index und Disposition-Index zeigte sich dieser Unterschied auch zwischen Gruppe GDMohne und der Kontrollgruppe.

Die Prävalenz der Glukosestoffwechselstörungen war zum Zeitpunkt der Erstvisite in der Gruppe GDMmit am höchsten ausgeprägt. Aber auch in der Gruppe nach diätetisch eingestelltem GDM fand sich ein hoher Anteil prädiabetischer Stoffwechselstörungen. Die Kontrollen zeigten überwiegend einen normoglykämien oGTT. Damit lässt sich ein Gefälle von der Gruppe GDMmit und GDMohne zu den Kontrollen eine spätere Entwicklung eines T2DM erkennen.

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

### Fragebogenrücklauf

Der Rücklauf der einzelnen Fragebögen betrug zwischen 78 und 86%. Eine genaue Darstellung der fehlenden Fragebögen (Missings) innerhalb der Gruppen ist in Tabelle A.1 im Anhang zu finden. Insgesamt zeigte sich eine geringe Missingquote (9 bis 21%). Für beide Fallgruppen fand sich ein ähnliches Ausfüllverhalten (Missing GDMmit: 14 bis 20% und GDMohne: 15 bis 23%). Der ESS hatte mit einem Missing von 14% den stärksten Rücklauf, am wenigsten häufig wurde die Frage nach der Dauer des Einschlafens beantwortet (Missing 21%).

Der CIDI wurde als Interview während des oGTTs durchgeführt und zeigte deshalb eine hohe Beteiligung (93%).

Eine Besonderheit bildete der Beck Depression Inventory (BDI), der zu Beginn der Studie zunächst als BDI-I ausgegeben und dann auf die aktuellere Nachfolgeversion BDI-II umgestellt wurde. Entsprechend gering war die absolute Rücklaufquote der beiden einzelnen Fragebögen mit durchschnittlich 28% des BDI-I und 57% des BDI-II bezogen auf alle 109 Probandinnen. Bezieht man die Missings auf die Anzahl der ausgegebenen Fragebögen (ausgegebene BDI-I: n=39 und BDI-II: n=70) war die Ausfüllquote ähnlich der der anderen Fragebögen (s. Tabelle 8.3). Beide Versionen zusammengenommen zeigten einen Rücklauf von 85%.

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

**Tabelle 8.3.**

**Übersicht der Missings des BDI-I und BDI-II.** Der BDI wurde zunächst als BDI-I ausgegeben und später durch die neuere Version des BDI-II ersetzt.

	BDI-I		BDI-II	
	ausgegeben	Missing [n (%)]	ausgegeben	Missing [n (%)]
<b>gesamt</b>	n=39	8 (21%)	n=70	8 (11%)
<b>GDMmit</b>	n=27	7 (26%)	n=23	2 (9%)
<b>GDMohne</b>	n=10	1 (10%)	n=16	3 (19%)
<b>Kontrolle</b>	n=2	0 (0%)	n=31	3 (10%)

## Deskriptive Auswertung der einzelnen Fragebögen

In Tabelle 8.4 sind die Ergebnisse der einzelnen Fragebogenscores für Fälle und Kontrollen aufgeführt. Es zeigte sich bei keinem der Fragebögen ein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen. Auf das Critical International Diagnostic Interview (CIDI) wird weiter unten eingegangen.

### Schlafparameter

Die durch den Gesamtscore des Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI) ausgedrückte Schlafqualität lag mit einem Median von 6 Punkten bei den Fällen und 6.5 Punkten bei den Kontrollen durchschnittlich oberhalb des publizierten Cut-offs von 5 Scorepunkten [16]. Die Mehrzahl der Fälle und Kontrollen zeigten damit eine subjektiv empfundene schlechte Schlafqualität. Auch zwischen den einzelnen Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (Unterschied GDMmit vs. Ko:  $p=0.393$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.954$ , GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.545$ , Mann-Whitney-Test).

Der Unterpunkt effektive Schlafdauer im PSQI wies mit einem Median von 7h in allen drei Gruppen keinen Unterschied auf. Höchstwerte von 9h bzw. 10h traten in allen drei Gruppen auf. Die kürzeste effektive Schlafdauer wurde mit 3h angegeben. Der Anteil der Kurzschläfer mit  $\leq 6$ h effektiver Schlafdauer pro Nacht war mit 24% ( $n=10$ ) in der Gruppe GDMmit am höchsten. GDMohne und Kontrollen wiesen nur einen Anteil von 5% ( $n=1$ ) bzw. 7% ( $n=2$ ) auf. 10% ( $n=3$ ) der Kontrollen und jeweils 5% (GDMmit  $n=1$ , GDMohne  $n=2$ ) der beiden Fallgruppen gaben eine Schlafdauer von  $\geq 9$ h pro Nacht an.

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

**Tabelle 8.4.**  
**Ergebnisse der Fragebogen-Scores zu Schlaf, Depression und Stress im Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen.**

Fragebogen	Fälle		Kontrolle		p-Wert*
	n	Median (min, max)	n	Median (min, max)	
<b>Schlaf</b>					
PSQI	61	6 (1, 16)	30	6.5 (2, 12)	0.526
PSQI-Schlafdauer [h]	62	7 (3, 10)	30	7 (5, 10)	0.823
ESS	64	8 (0, 19)	30	7 (1, 12)	0.206
Zusatzfragen - Aufstehen wegen des Kindes	63	2 (0, 10)	29	2 (0, 5)	0.275
Zusatzfragen - Einschlafen [nach min]	60	5 (0, 120)	26	7.5 (2, 120)	0.898
Restless Legs Syndrom#	63	7 (11%)	30	3 (10%)	0.852
<b>Depression</b>					
BDI-I	29	3 (0, 21)	2	5 (3, 7)	0.430
BDI-II	34	4 (0, 25)	28	3.5 (0, 13)	0.482
<b>Stress</b>					
PSS	61	21 (12, 46)	30	23 (12, 34)	0.813

\*Mann-Whitney-Test; # n (%), Chi<sup>2</sup>-Test

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

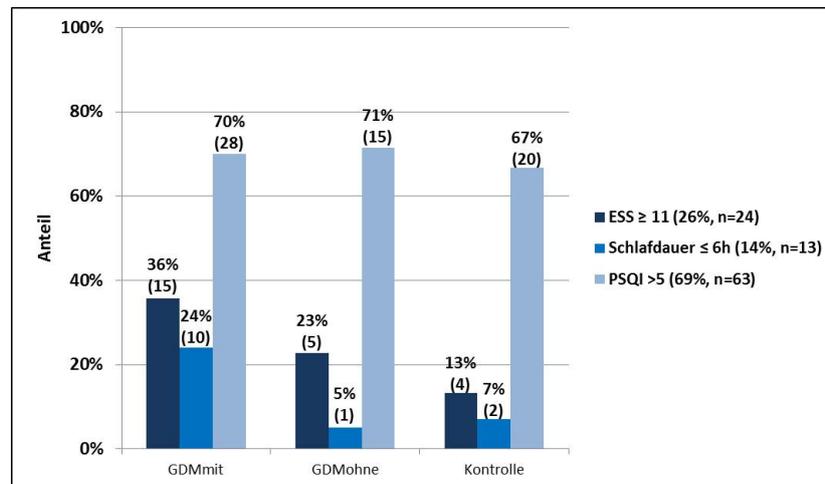


Abbildung 8.9.

**Gegenüberstellung von Tagesschläfrigkeit, Schlafdauer und Schlafqualität.** Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die Anteile der 'auffälligen' Fragebögen gegenübergestellt.

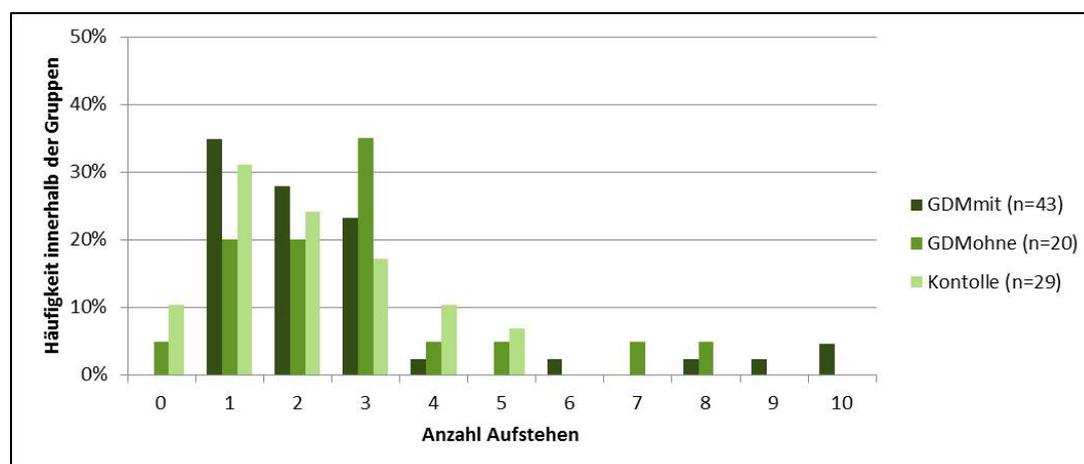
In Abbildung 8.9 sind die Anteile der Gruppen mit klinisch relevanten Scores von PSQI, ESS und Schlafdauer gegenübergestellt. So wurden die Fragebogengesamtscores von ESS und PSQI nach den beschriebenen Cut-offs ausgewertet [63, 16] und eine nächtliche Schlafdauer  $\leq 6h$  aufgrund des erhöhten Diabetesrisikos [43] als Auswahlkriterium gewählt.

Die subjektiv empfundene Schlafqualität wurde in allen Gruppen zu einem gleich hohen Anteil von etwa 70% als schlecht angegeben. Trotzdem zeigten die meisten Probandinnen keine erhöhte Tagesmüdigkeit. Es gab keinen Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen in Bezug auf eine Einteilung  $< 11$  und  $\geq 11$  Scorepunkte im ESS ( $p=0.198$ ,  $\chi^2$ ) und auch nicht im einzelnen Gruppenvergleich (Unterschied GDMmit vs. Ko:  $p=0.180$ ; GDMohne vs. Ko:  $p=0.376$ ; GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.761$ ;  $\chi^2$ -Test). Ebenfalls nur ein kleiner Anteil der Frauen zeigte eine Schlafdauer  $\leq 6h$ , die sich nicht zwischen Gruppen unterschied (GDMmit vs. Ko:  $p=0.978$ ; GDMohne vs. Ko:  $p=0.341$ ; GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.326$ ;  $\chi^2$ -Test).

Die Angaben zu der Frage „Wie häufig stehen Sie nachts aufgrund des Kindes auf?“ zeigten eine große Antwortbreite von 0 bis 10 Mal pro Nacht (Abbildung 8.10). Die meisten Frauen wurden 1 bis 3 Mal pro Nacht von ihrem Kind aufgeweckt. Einzelne Ausreißer mit 8 bis 10 Mal Aufstehen pro Nacht traten hauptsächlich in der Gruppe GDMmit auf.

Die meisten Frauen gaben an, schnell wieder einzuschlafen (Abbildung 8.11). Der Median lag innerhalb der Gruppen zwischen 5 und 7.5 min. Starke Ausreißer mit  $> 60min$  Einschlafdauer traten in allen drei Gruppen auf (GDMmit: 1x 75min, GDMohne: 1x 120min,

## 8.2. Auswertung der Fragebögen



**Abbildung 8.10.**

**Häufigkeitsverteilung der Anzahl des nächtlichen Aufstehens innerhalb der Gruppen.** Die meisten Probandinnen standen 1 bis 3 Mal pro Nacht auf.

Kontrolle: 1x 120min). Die Gruppen unterschieden sich nicht (GDMmit vs. Ko:  $p=0.922$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.497$ , GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.483$ ;  $\chi^2$ -Test).

Da es sich bei den Fragen um nicht validierte und offen gestellte Fragen handelte, wurde die Plausibilität der Angaben anhand der effektiven Schlafdauer aus dem PSQI überprüft. Die Überlegung ist, dass die Anzahl des Erwachens multipliziert mit der Einschlafdauer die ungefähre Zeit ergibt, die die Probandin wach im Bett liegt und die somit von ihrer effektiven Schlafdauer verloren geht. Addiert man nun diese Zeit zu der effektiven Schlafdauer lässt sich die grobe Verweildauer im Bett bestimmen, die im Rahmen eines normalen Schlafrythmus von max. 10h liegen sollte (Berechnung: Verweildauer = effektive Schlafdauer(PSQI)+(Anzahl Aufstehen\*Einschlafen nach h)). So berechnet lag der Median der Verweildauer bei 7.1h (min 4.0, max 11.0h). Da es keinen extremen Ausreißer gab, kann man davon ausgehen, dass somit die Angaben der einzelnen Probandinnen in sich schlüssig waren.

Eine weitere Einflussgröße auf den Schlaf stellt das Restless Legs Syndrom (RLS) dar, für das Schwangerschaft und weibliches Geschlecht Risikofaktoren sind [165]. 10% der Fälle ( $n=7$ ) sowie 10% der Kontrollen gaben an, jemals an einer solchen Symptomatik gelitten zu haben. Die Prävalenz des RLS innerhalb der Kohorte lag bei 10%. Zwischen den einzelnen Gruppen gab es dabei keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens (GDMmit vs. Ko:  $p=0.745$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.913$ , GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.685$ ;  $\chi^2$ -Test).

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

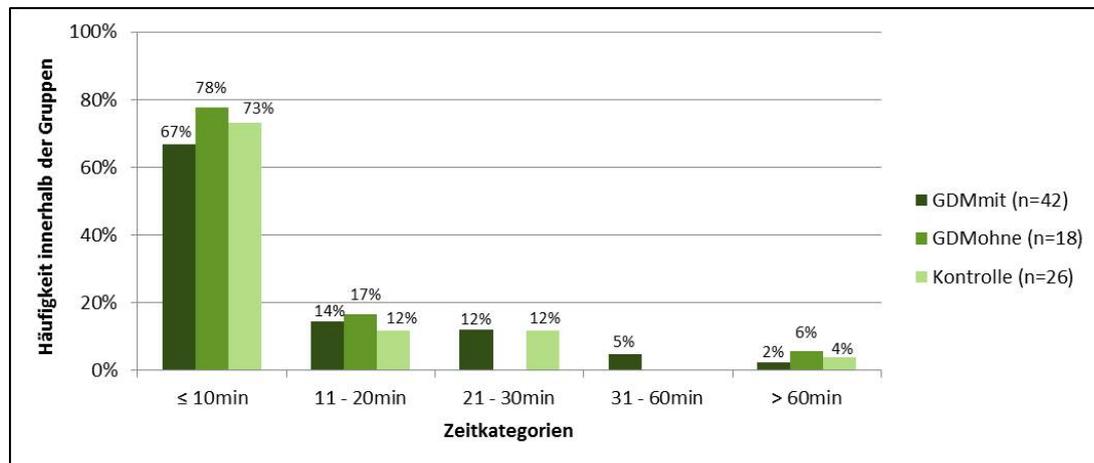


Abbildung 8.11.

**Häufigkeitsverteilung der Dauer des Wiedereinschlafens innerhalb der Gruppen.** Die angegebenen Zeiten wurden in Kategorien zu 10, 20, 30, 60 und >60min zusammengefasst.

## Depression

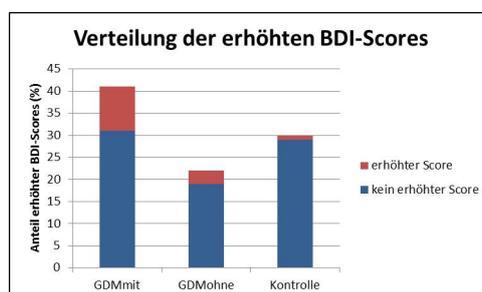
Der Beck-Depression-Inventory (BDI) wurde zur Erfassung einer depressiven Stimmung als möglicher Kofaktor einer Schlafstörung verwendet. 39 Probandinnen erhielten den BDI-I, 70 den BDI-II. Da die Scores der beiden Bögen wegen ihrer unterschiedlichen Diagnosegrundlage nicht direkt miteinander zu vergleichen sind, wurden nach der Einteilung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik und Neurologie vier Kategorien gebildet (keine, milde, mittelgradige und schwere depressive Symptome) [118].

Nach dieser Einteilung fand sich im BDI-I ein Anteil von auffälligen Scores von 13% (n=4,  $\text{BDI} \geq 10$ ), und zwar ausschließlich aus der Gruppe GDMmit (n=20). Dabei gab eine Probandin eine mittelgradige (21 Punkte) und drei eine milde depressive Symptomatik an (11, 13 und 13 Punkte). Frauen nach GDMohne (n=9) und Kontrollen (n=2) zeigten keine auffälligen Werte im BDI-I.

Nach der klinischen Einteilung für den BDI-II-Score zeigte sich ein Anteil an auffälligen Werten ( $\text{BDI-II} \geq 13$ ) von insgesamt 16% (n=10), davon 10% innerhalb der Gruppe GDMmit (n=6), 5% in der Gruppe GDMohne (n=3) und 2% in der Gruppe der Kontrollen (n=1). Die stärkste Ausprägung der depressiven Symptomatik im BDI-II war dabei eine mittelgradige depressive Symptomatik (25 Punkte).

Keine Probandin gab eine schwere Verstimmung an ( $\geq 30$  Scorepunkte im BDI-I,  $\geq 29$  Scorepunkte im BDI-II).

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

**Abbildung 8.12.**

**Verteilung der Probandinnen mit erhöhten BDI-Scorewerten innerhalb der Gruppen.** Ein erhöhter Score lag im BDI-I bei  $\geq 10$ , im BDI-II bei  $\geq 13$  Punkten vor. Der einzelne erhöhte BDI-Wert in der Kontrollgruppe war mit einem BDI-II-Score von 13 Punkten knapp an der Grenze zu einer unauffälligen Einteilung. Die drei auffälligen Werte in der Gruppe GDMohne lagen mit 20, 23 und 25 Score-Punkten deutlich höher.

In den weiteren Analysen wurden die Summenscores der beiden BDI-Versionen ( $n=93$ ) kategoriell ausgewertet. Für beide Versionen zusammengenommen ergab sich eine Gesamtrate erhöhter BDI-Scores von 15% ( $n=14$ ), davon 24% erhöhte Scores in der Gruppe GDMmit, 14% in der Gruppe GDMohne und 4% in der Kontrollgruppe (Abbildung 8.12). Der Anteil der erhöhten Scores unterschied sich statistisch nur zwischen GDMmit und Kontrollen ( $p=0.015^{**}$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.168$ , GDMmit vs. GDMohne:  $p=0.315$ ,  $\text{Chi}^2$ ).

### Stress

Die Angaben zum subjektiv empfundenen Stress im PSS zeigten zwischen Fällen und Kontrollen mit einem Median von 21 und 23 Punkten keinen Unterschied ( $p=0.813$ , Mann-Whitney-Test). Auch für die Gruppen im Einzelnen ergaben sich keine signifikante Unterschiede (GDMmit vs. Ko:  $p=0.901$ , GDMohne vs. Ko:  $p=0.737$ , GDMohne vs. GDMmit:  $p=0.927$ , Mann-Whitney-Test).

### Weitere psychopathologische Befunde

Das Critical International Diagnostic Interview (CIDI) diente zur breiten Erfassung weiterer psychopathologischer Diagnosen nach ICD-10-Codierung. Es wurde hier eingesetzt, um zu zeigen, dass das untersuchte Kollektiv psychiatrisch gesund war und es auch in dieser Hinsicht keinen Unterschied zwischen den Fällen und Kontrollen gab.

Der CIDI wurde mündlich während des Test durchgeführt und zeigte deshalb eine hohe Beteiligung ( $n=101$ , 93%). Bei fünf Frauen der Gruppe GDMmit, einer der Gruppe GD-

## 8.2. Auswertung der Fragebögen

---

Mohne und zwei der Gruppe Kontrolle konnte der CIDI aufgrund sprachlicher Hindernisse oder Verweigerung seitens der Probandin nicht durchgeführt werden.

Die Diagnosequote des CIDI lag mit insgesamt 14 ICD-10-Diagnosen bei 14 %. Trotz der breiten und tiefgehenden Befragung wurden nur Zwangsstörungen (F42.0) und depressive Episoden unterschiedlicher Stärke (F32.0) als psychopathologische Befunde nach ICD-10-Codierung detektiert. Die Verteilung der positiven Diagnosen zeigte mit 11% (n=5) innerhalb GDMmit, 8% (n=2) innerhalb GDMohne und 23% (n=7) innerhalb der Kontrollen eine leicht erhöhte Prävalenz bei den letztgenannten. Die Verteilung der Einzeldiagnosen zeigt Tabelle A.2. Der erfragte Zeitraum bezog sich dabei auf die Lebenszeit, konnte aber durch die Probandin eingegrenzt werden. Um einen ungefähren Vergleich der Diagnose Depression mit dem Auftreten einer depressiven Symptomatik im BDI zu ermöglichen, wurden seit 2-4 Wochen bestehende Diagnosen als ‘andauernd’ bezeichnet. Vier der 14 Diagnosen wurden als andauernde Diagnosen angegeben, davon zwei Zwangsstörungen und zwei depressive Episoden. Alle anderen waren zum Zeitpunkt der Befragung bereits vorüber. Zwei depressive Episoden wurden als postpartale Depression eingeordnet (beide aus Kontrollgruppe).

Ein Vergleich der Aussagen von CIDI und BDI ist nur bedingt möglich, da der BDI keine Diagnosen erstellt, sondern eine depressive Stimmung ermittelt. 15% (n=14) der Frauen wiesen im BDI einen erhöhten Score, also eine milde oder mittelgradige depressive Symptomatik, auf. Von diesen 14 zeigten lediglich vier Frauen eine positive Diagnose im CIDI, wovon zwei der Frauen die Diagnose einer depressiven Episode und zwei eine Zwangsstörung im CIDI erhielten. Bei den Zwangsstörungen wurde keine zusätzliche depressive Symptomatik detektiert. Eine exakte Gegenüberstellung der Diagnosen im CIDI und BDI zeigt Tabelle A.3 im Anhang. Da der Zeitraum, der abgefragt bzw. angegeben wurde, bei beiden Methoden die vier Wochen vor der Befragung einschloss, sollten sich diese Angaben von andauernder CIDI-Diagnose und BDI-Kategorie ungefähr überschneiden. Drei der vier andauernden CIDI-Diagnosen zeigten ein Korrelat im BDI, darunter auch eine Zwangsstörung. Die Einschätzung des Schweregrads deckte sich dabei nicht.

### Zusammenfassung

Der Rücklauf der Fragebögen betrug zwischen 79 und 86%. Gesondert betrachtet werden muss der BDI, der in zwei Versionen ausgeteilt wurde, und der CIDI, der als Interview während des oGTTs durchgeführt wurde.

*8.2. Auswertung der Fragebögen*

---

Es zeigten sich keine Unterschiede der Fragebogenscores zwischen den Fällen und Kontrollen. Die subjektive Schlafqualität im PSQI wurde von den meisten Probandinnen als schlecht (Score >5) angegeben. Schlafdauer im PSQI und Tagesschläfrigkeit im ESS zeigten sich insgesamt weniger auffällig. Die Häufigkeitsverteilungen des nächtlichen Aufstehens (Median=2 mal pro Nacht) und der Dauer bis zum Wiedereinschlafen waren für Fälle und Kontrollen gleich ausgeprägt (5min bei Fällen, 7.5min bei Kontrollen). Ausreißer traten vereinzelt und in allen drei Gruppen auf. Es zeigte sich kein Unterschied in den Angaben zum Stress zwischen Fällen und Kontrollen (Median PSS-Score=6). Eine depressive Verstimmung im BDI zeigten 15% der Probandinnen nach Einteilung in klinische Kategorien. Das Auftreten unterschied sich dabei nur zwischen GDMmit und Kontrollen. Ein erhöhter BDI-Score zeigte in nur 4 von 14 Fällen eine Diagnose im CIDI. Insgesamt wurden 14 Diagnosen im CIDI gestellt, dabei handelte es sich ausschließlich um die beiden Diagnosen Zwangsstörung und depressive Episoden unterschiedlicher Stärke.

## 9. Zusammenhänge zwischen Schlafqualität und Glukosestoffwechsel

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Fragebögen keinen Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen aufwiesen, sollen im Folgenden der Einfluss der Scores auf den 120min-Plasmaglukosewert im oGTT untersucht werden. Da die nüchtern-Plasmaglukose in dem Kollektiv als weniger robust gegenüber dem 120min-Wert angesehen wird, konzentrieren sich die weiteren Analysen ausschließlich auf den 120min-Plasmazucker.

### 9.1. Korrelationen des Plasmazuckers im oGTT mit den Fragebogenscores

#### Glukosetoleranz, PSQI und ESS

**Tabelle 9.1.**

**Korrelation zwischen 120min-Plasmaglukose im oGTT mit PSQI und ESS.**

		Fälle	GDMmit	GDMohne	Kontrolle
<b>PSQI (n=91)</b>		n=61	n=40	n=21	n=30
	$\rho$	0.406	0.359	0.499	-0.232
	p	0.001**	0.023*	0.021*	0.217
<b>ESS (n=94)</b>		n=64	n=42	n=22	n=30
	$\rho$	0.101	0.135	-0.058	-0.025
	p	0.427	0.395	0.799	0.897

Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho$ , Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*0.01, \*\*\*  $< 0.001$

In Tabelle 9.1 sind die Zusammenhänge zwischen 120min-Plasmaglukose und PSQI bzw. ESS dargestellt.

### 9.1. Korrelationen des Plasmazuckers im oGTT mit den Fragebogenscores

Die durch den PSQI-Gesamtscore ausgedrückte Schlafqualität korrelierte innerhalb der Fälle signifikant mit dem 120min-Wert im oGTT ( $\rho=0.406$ ,  $p=0.001^{**}$ ). Dabei zeigte sich der Zusammenhang sowohl innerhalb der Gruppe GDMmit ( $\rho=0.359$ ,  $p=0.023^*$ ) als auch innerhalb der Gruppe GDMohne ( $\rho=0.499$ ,  $p=0.021^*$ ). Bei den Kontrollen zeigte sich kein Zusammenhang mit dem 120min-Wert ( $\rho=-0.232$ ,  $p=0.217$ ).

Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit im ESS zeigte keinen Zusammenhang mit der 120 min-Plasmaglukose (Werte in Abbildung 9.1).

Die Gesamtscores der beiden Fragebögen PSQI und ESS korrelierten nicht miteinander ( $\rho =0.194$ ,  $p=0.065$ ).

## Glukosestatus und weitere Schlafparameter, Depression und Stress

Die Korrelationen der Anzahl des Aufstehens, der Zeit zum Wiedereinschlafen, dem BDI- und PSS-Score mit den beiden Plasmazuckerwerten aus dem oGTT ergaben folgende nicht-signifikante Werte:

**Tabelle 9.2.**  
**Korrelation weiterer Schlafparameter und Fragebögen mit 120min-Plasmazucker.**

		Fälle	GDMmit	GDMohne	Kontrolle
<b>Schlafdauer (PSQI)</b>	$\rho$	-0.214	-0.119	-0.319	-0.014
	p	0.095	0.459	0.158	0.940
<b>Anzahl Aufstehen</b>	$\rho$	0.166	0.288	0.006	0.281
	p	0.194	0.061	0.981	0.140
<b>Einschlafen nach Minuten</b>	$\rho$	0.057	0.105	0.050	0.158
	p	0.666	0.510	0.843	0.140
<b>BDI (kategoriale Einteilung)</b>	$\rho$	0.142	0.232	-0.031	0.247
	p	0.266	0.145	0.890	0.188
<b>PSS</b>	$\rho$	0.198	0.294	0.057	-0.117
	p	0.127	0.066	0.806	0.537

Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho$ , Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$

Obwohl die effektive Schlafdauer ein Item des PSQI ist und damit sehr gut mit dem PSQI-Gesamtscore korrelierte (Fälle  $n=61$ ,  $\rho=-0.703$ ,  $p<0.001$ , Spearman), ergab sich für

*9.2. Deskription der Population mit ausgefülltem PSQI*

---

diesen Unterpunkt keinen Zusammenhang mit der 120min-Plasmaglukose innerhalb der Fälle. Für alle anderen erhobenen Schlafparameter sowie dem BDI und PSS zeigte sich keine Korrelation mit der Plasmaglukose, auch nicht bei gesonderter Untersuchung der einzelnen Gruppen.

**Zusammenfassung:**

Die subjektive Schlafqualität, ausgedrückt durch den Gesamtscore des PSQI, korrelierte innerhalb der Fälle mit der 120min-Plasmaglukose im oGTT. Dabei war die Korrelation für GDMohne stärker ausgeprägt als für GDMmit. Dieser Zusammenhang zeigte sich nicht für die Kontrollen. Tagesschläfrigkeit, effektive Schlafdauer, Anzahl des Aufstehens, Einschlafen nach Minuten, BDI- und Stress-Score zeigten keinen Zusammenhang mit der 120min-Plasmaglukose.

## 9.2. Deskription der Population mit ausgefülltem PSQI

Da sich ausschließlich innerhalb der Fälle ein positiver Zusammenhang zwischen dem PSQI und der 120min-Plasmaglukose zeigte, wurden für die weitere Untersuchungen (u.a. Einfluss anderer Faktoren auf die Glukosetoleranz oder die Schlafqualität sowie pathophysiologische Erklärungsversuche zum Zusammenhang der Schlafqualität mit Insulinsensitivität und  $\beta$ -Zellfunktion) die Daten der Probandinnen nach GDM, die auch den PSQI vollständig ausgefüllt hatten, betrachtet. Der inhaltliche Einbezug der Kontrollen ist für die Diskussion, ob bei der Hochrisikogruppe der Frauen nach GDM eine verbesserte Schlafhygiene als ein Ansatzpunkt für eine Diabetes-Prävention geeignet sein könnte, nicht erforderlich.

Der Rücklauf des PSQI betrug innerhalb der Fälle 80% (n=61). Um eine Selektionsbias auszuschließen wurde für diese Subgruppe zunächst untersucht, ob bei den Probandinnen nach GDM ein Unterschied zwischen den Baselinecharakteristika der Probandinnen mit und denen ohne ausgefülltem PSQI bestand.

Für Faktoren, die einen Einfluss auf die subjektive Schlafqualität haben könnten, konnte kein Unterschied zwischen der Gruppe mit ausgefülltem und nicht-ausgefülltem PSQI festgestellt werden (Tabelle 9.3). Der einzige signifikante Unterschied fand sich für den diastolischen Blutdruck.

## 9.2. Deskription der Population mit ausgefülltem PSQI

**Tabelle 9.3.**

**Unterschiede der Baselinecharakteristika zwischen den Frauen nach GDM mit PSQI (n=61) und ohne PSQI (n=15).**

	mit PSQI		ohne PSQI		p-Wert*
	n	Median (min, max)	n	Median (min, max)	
GDM mit Insulin#	40 (53%)		10 (13%)		
GDM ohne Insulin#	21 (28%)		5 (7%)		
Alter [Jahre]	35 (29, 45)		36 (27, 47)		0.844
Zeit nach Entbindung [Monate]	9.0 (3.4, 15.5)		7.3 (4.8, 14.7)		0.058
Primipara#	26 (43%)		8 (53%)		0.249
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.8 (17.9, 44.1)		24.5 (19.0, 38.0)		0.853
Taillenumfang [cm]	82 (66, 120)		85 (68, 106)		0.321
systolischer Blutdruck [mmHg]	120 (101, 154)		120 (102, 130)		0.384
diastolischer Blutdruck [mmHg]	76 (56, 100)		73 (63, 86)		0.033*
Plasmazucker nüchtern [mg/dl]	93 (76, 136)		92 (78, 110)		0.671
Plasmazucker 120min [mg/dl]	116 (73, 226)		115 (84, 185)		0.754
HbA <sub>1C</sub> [%]	5.5 (5.0, 6.5)		5.5 (5.3, 5.9)		0.674
HDL [mg/dl]	62.0 (32.0, 127)		62.0 (41.0, 91.0)		0.671
LDL [mg/dl]	105 (36.0, 177)		112 (51.0, 165)		0.724
Cholesterin [mg/dl]	177 (113, 261)		182 (108, 245)		0.611
Triglyceride [mg/dl]	70.0 (28.0, 198.0)		68.0 (31.0, 132)		0.855
Ferritin [ $\mu$ g/l]	31.0 (6.0, 138.0)		33.0 (10.0, 60.0)		0.855
CRP [mg/dl]	0.10 (<0.10, 1.78)		0.13 (<0.10, 0.52)		0.604
GPT [U/l]	16.0 (8.0, 187.0)		18.0 (9.0, 38.0)		0.311
$\gamma$ -GT [U/l]	14.0 (8.0, 67.0)		14.0 (10.0, 37.0)		0.444
TSH [ $\mu$ U/ml]	1.54 (0.02, 18.50)		1.72 (0.50, 3.70)		0.759
Anzahl des Aufstehens	58	2 (0, 10)	5	1 (1, 7)	0.313
Einschlafen nach Minuten	55	5 (0, 120)	5	5 (3, 30)	0.876
Restless Legs Syndrom positiv	59	7 (12%)	2	0 (0%)	0.887
PSS-Score	59	22 (12, 46)	2	19 (16, 21)	0.415
Anteil erhöhter Score BDI#	59	13 (22%)	4	0 (0%)	0.292

\*Mann-Whitney-Test; #n (%), Chi<sup>2</sup>-Test

## 9.3. Zusammenhang zwischen Schlafqualität und IGT

Da sich die Baselinecharakteristika sowie die Fragebögen-Scores zwischen Fällen mit und ohne ausgefülltem PSQI nicht unterschieden, bestand kein Hinweis auf eine Selektionsbias. Alle nun folgenden Untersuchungen werden mit den Daten der Probandinnen nach GDM und mit ausgefülltem PSQI vorgenommen.

### 9.3. Zusammenhang zwischen Schlafqualität und IGT

Ein erhöhter 2h-Wert von  $\geq 140$ mg/dl im oGTT (IGT) ist mit einem hohem Risiko für einen späteren Typ 2 Diabetes verbunden [45]. Unterschiedliche Faktoren begünstigen diese Entwicklung. In den vorhergehenden Kapiteln konnte eine positive Korrelation des PSQI-Scores mit dem Plasmazucker nach 120min als metrische Variable gesehen werden. Vor diesem Hintergrund stellt sich nun die Frage, ob es auch einen Zusammenhang zwischen PSQI und IGT (als kategorielle Variable) besteht und dieser nach multivariater Adjustierung bestehen bleibt. Dafür wurden ausgewählte Parameter zwischen den Probandinnen mit einer 120min-Plasmaglukose  $< 140$ mg/dl und  $\geq 140$ mg/dl verglichen und die signifikanten Unterschiede dargestellt (Tabelle 9.4). Diese Variablen wurden dann als mögliche Kofaktoren multivariat adjustiert, um sich der Frage nach dem unabhängigen Einfluss der Schlafqualität auf eine erhöhte 120min-Plasmaglukose zu nähern.

**Tabelle 9.4.**

**Signifikante Einflussgrößen auf eine Plasmaglukose  $\geq 140$ mg/dl.** Die Tabelle zeigt Variablen der Baselinecharakteristika, für die ein signifikanter Unterschied zwischen Probandinnen nach GDM mit einem 120min-Wert  $< 140$ mg/dl ( $n=48$ ) und  $\geq 140$ mg/dl ( $n=13$ ) innerhalb der Subgruppe mit ausgefülltem PSQI bestand.

Parameter	120min oGTT $< 140$ mg/dl		120min oGTT $\geq 140$ mg/dl		p-Wert
	n	Median (min, max)	n	Median (min, max)	
Alter [Jahre]	48	34 (29, 45)	13	38 (31, 43)	0.018*
Plasmazucker nüchtern [mg/dl]	48	91.5 (76.0, 113)	13	97.0 (88.0, 136)	0.004**
Taillenumfang [cm]	45	78 (66, 120)	12	88 (73, 120)	0.019*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	45	23.6 (17.9, 44.1)	13	27.1 (22.5, 41.3)	0.017*
Triglyceride [mg/dl]	48	65 (28, 188)	13	98 (55, 198)	0.001**
GPT [U/l]	48	15 (9, 55)	13	22 (8, 187)	0.023*
PSQI	48	6 (1, 16)	13	10 (5, 15)	0.004**

Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$ , Mann-Whitney-Test

*9.4. Multivariate Adjustierung des 120min-Plasmazuckers nach PSQI und anderen Faktoren*

---

Der Unterschied aller anderen nicht gezeigten Baselineparameter sowie Fragebogenscores zwischen der Gruppe  $<140\text{mg/dl}$  und  $\geq 140\text{mg/dl}$  wurden nicht signifikant (ESS:  $p=0.222$ , effektive Schlafdauer:  $p=0.051$ , Anzahl des Aufstehens:  $p=0.862$ , Einschlafen nach Minuten:  $p=0.268$ , PSS:  $p=0.129$ , Mann-Whitney-Test; BDI:  $p=0.288$ , RLS:  $p=0.512$ , Chi<sup>2</sup>-Test).

Bei der Betrachtung der Unterschiede zwischen  $<140\text{mg/dl}$  und  $\geq 140\text{mg/dl}$  innerhalb der beiden Therapiegruppen (GDMmit und GDMohne) zeigten sich ausschließlich signifikante Unterschiede in der Gruppe GDMmit ( $n_{<140\text{mg/dl}}=32$ ,  $n_{\geq 140\text{mg/dl}}=8$ ). Im Einzelnen waren dies nüchtern-Plasmazucker ( $p=0.008$ ), Taillenumfang ( $p=0.013$ ), BMI ( $p=0.008$ ), Triglyzeride ( $p=0.002$ ) und PSQI-Gesamtscore ( $p=0.027$ , Mann-Whitney-Test). Für die Gruppe GDMohne ( $n_{<140\text{mg/dl}}=16$ ,  $n_{\geq 140\text{mg/dl}}=5$ ) zeigten sich keine Unterschiede der Baselinecharakteristika und Fragebogenscores (Daten nicht gezeigt).

**Zusammenfassung**

Es bestand kein Unterschied der Baselinecharakteristika zwischen den Frauen nach GDM mit ausgefülltem PSQI und nicht ausgefülltem PSQI mit Ausnahme des diastolischen Blutdrucks. Alter, nüchtern Plasmazucker, Taillenumfang, BMI, GPT, Triglyceride und PSQI-Gesamtscore zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Frauen mit IGT und Probandinnen mit einer 120min-Plasmaglukose  $<140\text{mg/dl}$  (innerhalb der Fälle mit ausgefülltem PSQI). Die meisten Parameter wurden nur innerhalb der Gruppe GDMmit signifikant. Diese Faktoren sollen nun einem multivariaten Modell dargestellt werden, um den Einfluss des PSQI auf die 120min-Plasmaglukose adjustiert nach diesen signifikanten Variablen zu beurteilen.

## **9.4. Multivariate Adjustierung des 120min-Plasmazuckers nach PSQI und anderen Faktoren**

Für die Aussagekraft der multivariaten Analyse wurden ausschließlich Variablen einbezogen, die für mindestens 70% ( $n=43$ ) der Probandinnen mit ausgefülltem PSQI vorlagen. Da der Taillenumfang stark mit dem BMI korrelierte ( $n=54$ ,  $\rho=0.935$ ,  $p<0.001^{***}$ ) und der BMI durch eine standardisierte Methode (BIA-Waage) ermittelt wurde, erfolgte die

## 9.4. Multivariate Adjustierung des 120min-Plasmazuckers nach PSQI und anderen Faktoren

Adjustierung nach BMI und nicht nach Taillenumfang. BMI, Alter, GPT und Triglyceride wurden ohne weitere kategorielle Einteilung in das Modell integriert.

**Tabelle 9.5.**

**Multivariate Adjustierung des PZ120.** Einfluss des PSQI auf den 120min-Glukosewert adjustiert nach Alter, BMI, GPT und Triglyceride.

Variable	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	Sig.	Exp(B)	Sig.	Exp(B)	Sig.	Exp(B)
	R <sup>2</sup> =0.345 n=58		R <sup>2</sup> =0.480 n=58		R <sup>2</sup> =0.592 n=58	
Alter	0.040*	1.251	0.014*	1.385	0.010*	1.460
BMI	0.106	1.098	0.590	1.036	0.556	0.945
PSQI	0.050*	1.254	0.013*	1.407	0.025*	1.408
GPT			0.122	1.080	0.119	1.090
Triglyceride					0.030*	1.0341

Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$

Der Einfluss des PSQI auf die 120min-Plasmaglukose (PZ120) blieb bei Adjustierung nach Alter und BMI knapp signifikant (Tabelle 9.5, Modell 1). Auch nach zusätzlicher Adjustierung nach GPT behielten Alter und PSQI einen signifikanten Einfluss auf die 120min-Plasmaglukose im oGTT (Modell 2). Der BMI wies nach Adjustierung nach Alter, Schlafqualität und GPT keinen signifikanten Einfluss auf den 120min-Plasmazucker auf. Auch unter dem zusätzlichen Einfluss der Triglyceride blieb der Einfluss des PSQI und des Alters signifikant (Modell 3).

Weitere Modelle mit Variablen des metabolischen Syndroms (BMI, Triglyceride, HDL, systolischer Blutdruck), einer möglichen Leberverfettung (BMI, GPT,  $\gamma$ -GT) und weiteren psychosomatischen Einflussfaktoren (Stress (PSS), Tagesschläfrigkeit (ESS), Depression (BDI), Häufigkeit des Aufstehens, Dauer bis zum Einschlafen) wurden erstellt und der Einfluss des PSQI innerhalb dieser klinisch relevanten Modelle auf den 120min-Wert untersucht. Für das metabolische Modell (Tabelle 9.6, Modell 4) wurden nur Triglyceride signifikant, der PSQI knapp nicht-signifikant. Unter Adjustierung der Schlafqualität nach Variablen, die mit einer Leberverfettung einhergehen (Modell 5) blieb der PSQI signifikante Einflussgröße. Selbst nach Adjustierung nach weiteren psychosomatischen Faktoren (Modell 6), insbesondere der Depression, zeigte sich der PSQI als alleiniger signifikanter Einfluss auf die 120min-Plasmaglukose.

## 9.4. Multivariate Adjustierung des 120min-Plasmazuckers nach PSQI und anderen Faktoren

**Tabelle 9.6.**

**Multivariate Adjustierung des PZ120 nach klinischen Parametern.** In Modell 4 sind Parameter des metabolischen Syndroms dargestellt. Modell 5 bezieht Leberwerte im Hinblick auf eine ausgeprägte Leberverfettung mit ein. Modell 6 zeigt psychosomatische Einflussgrößen, der Einfluss des BDIs wurde mittels kategoriemäßiger Einteilung untersucht.

Modell 4	R <sup>2</sup> =0.360 n=58		Modell 5	R <sup>2</sup> =0.331 n=58		Modell 6	R <sup>2</sup> =0.338 n=57	
	Sig.	Exp(B)		Sig.	Exp(B)		Sig.	Exp(B)
BMI	0.270	1.094	BMI	0.398	1.051	BDI (Etlg)	0.816	0.806
PSQI	0.077	1.249	PSQI	0.022*	1.324	PSQI	0.011*	1.504
Triglyceride	0.041*	1.022	GPT	0.165	1.067	PSS	0.972	1.003
HDL	0.662	1.013	γ-GT	0.771	1.014	ESS	0.869	1.019
systol. Blutdruck	0.404	0.971				Aufstehen	0.096	0.513
						Einschlafen	0.482	1.013

Signifikanz \* ≤0.05, \*\* <0.01, \*\*\* <0.001.

## Zusammenfassung

Der Einfluss des PSQI auf einen IGT blieb auch nach multivariater Adjustierung nach Alter, BMI, GPT und Triglyceride signifikant. Weiterhin wurden einige Variablen zu klinischen Modellen zusammengefasst. Die Schlafqualität blieb nach Adjustierung nach Leberwerten sowie anderer psychosomatischer Einflussgrößen (BDI-, PSS- und ESS-Score, Aufstehen, Einschlafen) signifikant. Nach Adjustierung nach Variablen des metabolischen Syndroms konnte kein signifikanter Einfluss auf eine IGT gesehen werden.

## 10. Vertiefung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Schlaf und Insulinsensitivität bzw. $\beta$ -Zellfunktion

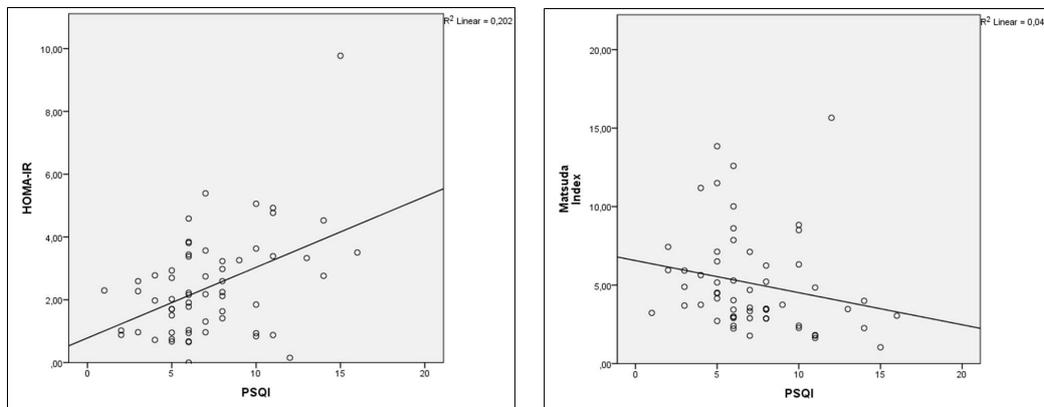
Nachdem ein positiver Zusammenhang zwischen der subjektiven Schlafqualität der Frauen nach GDM und der Glukosetoleranz gezeigt werden konnte, soll nun vertiefend auf die pathophysiologischen Aspekte der Insulinsensitivität und  $\beta$ -Zellfunktion im Zusammenhang mit der Schlafqualität eingegangen werden. Auch die weiteren Fragebögen sollen betrachtet werden. Es soll zuerst dargestellt werden, inwiefern die Scores der Schlaf-, Depression- und Stressfragebögen im Zusammenhang mit einer verminderten hepatischen und muskulären Insulinsensitivität (näherungsweise durch HOMA- und Matsuda-Index ausgedrückt) oder im Zusammenhang mit der  $\beta$ -Zellfunktion (Disposition-Index) stehen. Eine Übersicht der Signifikanzniveaus der Korrelationen wurde bereits in Kapitel 7, Tabelle 7.2 dargestellt.

### 10.1. Zusammenhänge mit Insulinresistenz und $\beta$ -Zellfunktion

Die Indices des oGTTs wurden bereits an anderer Stelle beschrieben (Kapitel 5.1).

Der HOMA-Index korrelierte positiv mit dem PSQI-Score ( $n=61$ ,  $\rho=0.353$ ,  $p=0.005^{**}$ , Spearman) und zeigte somit einen Zusammenhang zwischen dem Index einer erhöhten hepatischen Insulinresistenz und einer schlechten Schlafqualität (s. Abbildung 10.1). Innerhalb der Risikogruppen nach GDM bestand ein negativer Zusammenhang zwischen dem Matsuda-Index und dem PSQI-Gesamtscore ( $n=59$ ,  $\rho=-0.361$ ,  $p=0.005^{**}$ , Spearman).

Die Korrelationen des PSQIs in den beiden Gruppen GDMmit und GDMohne für sich betrachtet, zeigten ausschließlich innerhalb der Gruppe GDMohne signifikante Zusammenhänge des PSQI mit HOMA- ( $n=21$ ,  $\rho=0.535$ ,  $p=0.013^*$ ) und Matsuda-Index ( $n=21$ ,

10.1. Zusammenhänge mit Insulinresistenz und  $\beta$ -Zellfunktion**Abbildung 10.1.**

**Korrelation des PSQI mit HOMA- und Matsuda-Index.** Es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen HOMA-Index sowie eine negative Korrelation zwischen dem Matsuda-Index und dem PSQI-Gesamtscore. Somit hing eine verschlechterte Schlafqualität mit einer erniedrigten hepatischen und muskulären Insulinsensitivität zusammen.

$\rho=-0.473$ ,  $p=0.030^*$ ). In der Gruppe GDM mit wurden weder die Korrelation HOMA-PSQI ( $n=40$ ,  $\rho=0.283$ ,  $p=0.077$ ) noch Matsuda-PSQI ( $n=38$ ,  $\rho=-0.298$ ,  $p=0.078$ ) signifikant.

Die effektive Schlafdauer als Subitem des PSQI zeigte innerhalb der Fälle eine negative Korrelation mit dem HOMA-Index ( $n=61$ ,  $\rho=-0.346$ ,  $0.016^*$ , Spearman) und einen positiven Zusammenhang mit dem Matsuda-Index ( $n=59$ ,  $\rho=0.314$ ,  $p=0.006^{**}$ , Spearman). Innerhalb der einzelnen Gruppen gab es jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern und der Schlafdauer.

Der ESS-Score zeigte einen positiven Zusammenhang mit dem HOMA-Index ( $n=61$ ,  $\rho=0.334$ ,  $p=0.009^{**}$ ), sowie eine knapp signifikante negative Korrelation mit dem Matsuda-Index ( $n=59$ ,  $\rho=-0.261$ ,  $p=0.046^*$ ).

Für den kategoriell eingeteilten BDI fand sich ein knapp signifikanter Zusammenhang mit dem HOMA-Index ( $n=59$ ,  $\rho=0.257$ ,  $p=0.049^*$ ). Es bestand kein Zusammenhang mit dem Matsuda-Index ( $n=57$ ,  $\rho=-0.222$ ,  $p=0.097$ ). Damit zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen einer depressiven Symptomatik und dem Parameter für die hepatische Insulinresistenz.

Alle weiteren Fragen zum Schlaf (Anzahl des Aufstehens, Einschlafen nach min) sowie der PSS-Score korrelierten nicht mit Matsuda- oder HOMA-Index (Daten nicht gezeigt).

Der Insulinogenic Index als Maß für die  $\beta$ -Zellfunktion korrelierte mit keinem der Fragebögen (PSQI:  $p=0.444$ , ESS:  $p=0.648$ , PSS:  $p=0.141$ , BDI-Etlg:  $p=0.837$ , Aufstehen:  $p=0.471$ , Wieder einschlafen:  $p=0.750$ ). Der Disposition-Index wurde nur im Zusammenhang mit dem PSQI signifikant ( $n=59$ ,  $\rho=-0.330$ ,  $p=0.011^*$ , Spearman).

## Zusammenfassung

Innerhalb der Hochrisikopopulation von Frauen nach GDM zeigte sich ein Zusammenhang von schlechter Schlafqualität im PSQI mit peripherer und hepatischer Insulinresistenz ausgedrückt durch Matsuda- und HOMA-Index. Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch für eine verminderte effektive Schlafdauer als Subitem des PSQI. Der Disposition-Index korrelierte signifikant nur mit dem PSQI-Score. Auch der ESS korrelierte mit HOMA- und Matsuda-Index. Eine depressive Symptomatik im BDI zeigte einen leichten Zusammenhang mit dem HOMA-Index. Für alle anderen psychosomatischen Variablen fand sich kein signifikanter Zusammenhang mit Matsuda- oder HOMA-Index.

## 10.2. Subgruppenanalyse ivGTT

Bei etwa der Hälfte der Probandinnen wurde ein ivGTT mit anschließendem normoglykämisch hyperinsulinämischem Clamp durchgeführt. Aus diesen Tests lassen sich unter anderem Parameter zur direkten Insulinantwort unter Umgehung der Inkretinantwort ablesen sowie Aussagen zur Insulinresistenz in Bezug auf Körpergewicht oder fettfreie Körpermasse machen. Hinsichtlich Schlafparameter sind aufgrund der niedrigen Fallzahl die Ergebnisse des ivGTT und des Clamps als Subanalyse zu betrachten. Es wurden nur die Probandinnen einbezogen, die sowohl einen ivGTT oder/und Clamp durchführten als auch den PSQI ausfüllten. Es sollen daher nur zwei Werte, die SPIR/FPIR-Ratio für den ivGTT und der M-kg/I-Wert aus dem Clamp, und deren Zusammenhang mit den psychosomatischen Indices dargestellt und damit eine mögliche Tendenz gezeigt werden.

36 Fälle und 16 Kontrollen erklärten sich zum ivGTT bereit, davon führten 30 bzw. 10 Probandinnen auch den Clamp durch.

In Tabelle 10.1 sind einige Parameter aus ivGTT und Clamp für die Probandinnen mit ausgefülltem PSQI aufgeführt. Die SPIR/FPIR-Ratio unterschied sich signifikant zwischen Fällen und Kontrollen. In Abbildung 10.2 lässt sich erkennen, dass die Fälle insgesamt höhere Ratios sowie mehr Ausreißer nach oben als die Kontrollen zeigten. Der Unterschied des Parameters für die Insulinresistenz, M-kg/I, wurde zwischen Fällen und Kontrollen nicht signifikant. Tendenziell ist jedoch erkennbar, dass die Frauen nach GDM insgesamt einen niedrigeren M-kg/I-Wert und damit einen eher niedrigeren Insulinempfindlichkeit zeigen.

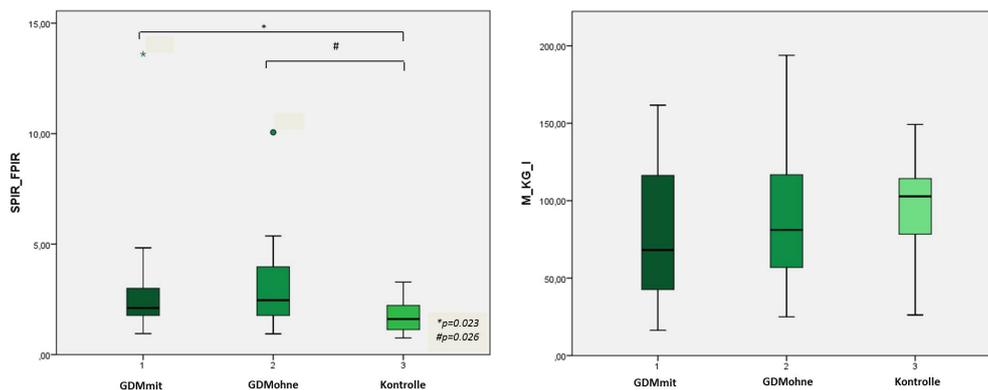
10.2. Subgruppenanalyse ivGTT

**Tabelle 10.1.**

**Plasmazucker, Insulin und Indices des ivGTTs und Clamps.** ivGTT: Fälle n=36, Kontrollen n=16; Clamp: Fälle n=30, Kontrollen n=10.

	Fälle	Kontrolle	p-Wert*
	Median (min, max)	Median (min, max)	
<b>ivGTT</b>			
FPIR [nmol*10min/l]	2.2 (0.9, 8.3)	2.1 (0.8, 6.4)	0.781
SPIR/FPIR	2.2 (0.9, 13.6)	1.6 (0.8, 3.3)	0.011*
<b>Clamp</b>			
Glukoseinfusionsrate Plateau G20 [ml/h]	160 (55, 283)	180 (110, 230)	0.209
M-Wert	2.9 (1.0, 5.2)	3.3 (2.0, 4.2)	0.209
M/I	5.9 (1.8, 10.7)	6.5 (2.5, 9.1)	0.301
M-kg/I	70.1 (16.3, 194)	102 (26.2, 149)	0.301

\*Mann-Whitney-Test, Signifikanz \* ≤0.05, \*\* <0.01, \*\*\* <0.001



**Abbildung 10.2.**

**Darstellung der SPIR/FPIR-Ratio.** links: Die SPIR/FPIR-Ratio zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen, der sich im Einzelnen auch zwischen GDMmit und Kontrollen ( $p=0.023^*$ ) und GDMohne und Kontrollen fand ( $p=0.026^*$ ). Zwischen GDMmit und GDMohne gab es keinen Unterschied ( $p=0.565$ , Mann-Whitney-Test). rechts: Es zeigte sich kein Unterschied der Insulinresistenz zwischen den einzelnen Gruppen (GDMmitKo:  $p=0.251$ , GDMohneKo:  $p=0.740$ , GDMmitGDMohne:  $p=0.636$ , Mann-Whitney-Test).

### Korrelation von SPIR/FPIR-Ratio und M-kg/l-Wert mit Schlafparametern

In die Korrelation flossen die Score-Punkte des PSQIs, des ESS, des PSS, des kategoriell ausgewerteten BDIs sowie die effektive Schlafdauer, Zeit bis zum Einschlafen und die Anzahl des Aufstehens ein. Bei einer Fallzahl von  $n=36$  korrelierte der ESS- sowie der BDI-Score signifikant mit der SPIR/FPIR (ESS:  $\rho=0.354$ ,  $p=0.034^*$ ; BDI(Etlg):  $\rho=0.336$ ,  $p=0.045^*$ ; Spearman). PSQI, Schlafdauer und die anderen genannten Parameter zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit diesem Parameter (PSQI:  $\rho=0.182$ ,  $p=0.287$ ; Schlafdauer:  $\rho=-0.084$ ,  $p=0.626$ ; Aufstehen:  $\rho=-0.053$ ,  $p=0.766$ ; Wiedereinschlafen:  $\rho=0.206$ ,  $p=0.243$ ; PSS:  $\rho=0.099$ ,  $p=0.570$ ).

Für M-kg/l konnte kein Zusammenhang mit den Fragebögen-Scores nachgewiesen werden (PSQI:  $\rho=-0.308$ ,  $p=0.104$ ; Schlafdauer:  $\rho=-0.313$ ,  $p=0.098$ ; BDI(Etlg):  $\rho=-0.317$ ,  $p=0.097$ ; Aufstehen:  $\rho=0.278$ ,  $p=0.163$ ; Wiedereinschlafen  $\rho=-0.044$ ,  $p=0.829$ ; PSS:  $\rho=-0.252$ ,  $p=0.195$ ).

Anzumerken ist, dass der BMI in der Korrelationsanalyse starke und hochsignifikante Zusammenhänge mit vielen Parametern, vor allem körperrgewichtabhängigen Werten des ivGTTs und des Clamps zeigte ( $n=29$ , BMI:  $\rho=-0.890$ ,  $p<0.001$ , Spearman). Die SPIR/FPIR-Ratio korrelierte jedoch nicht mit dem BMI ( $n=34$ , BMI:  $\rho=0.272$ ,  $p=0.120$ ). Eine Adjustierung wie bereits in Kapitel 5.4 durchgeführt, könnte möglicherweise eine statistische Einschätzung möglicher Kofaktoren des ESS auf einen positiven Zusammenhang mit der SPIR/FPIR-Ratio geben. Mit der aktuellen Fallzahl ist dies im Moment jedoch nicht möglich.

### Zusammenfassung

Es konnte ein Unterschied bezüglich der Insulinantwort im ivGTT zwischen Fällen und Kontrollen gezeigt werden. Für die Insulinsensitivität bezogen auf Gewicht und Insulinsekretion im Clamp konnte dagegen keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden. Die Korrelationen von ivGTT und Clamp mit dem PSQI-Score, ESS und den anderen schlafbezogenen Werten ergab innerhalb der Fälle lediglich einen Zusammenhang zwischen Tagesschläfrigkeit sowie depressiver Stimmung und der Insulinantwort (SPIR/FPIR-Ratio). Die Schlafqualität zeigte keine positive Korrelation.

Da es sich hier um eine Subanalyse mit nur sehr wenigen Probanden handelt, werden diese Ergebnisse nicht vertiefend diskutiert. Die Ergebnisse und Aussagefähigkeit des ivGTTs/Clamps auch gegenüber dem oGTT werden in einer anderen Arbeit dargestellt.

## 11. Einflussfaktoren auf die subjektive Schlafqualität

In Kapitel 9.4 konnte mit einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass der Einfluss der subjektiven Schlafqualität auf den 120min-Wert auch unter Einfluss anderer Größen signifikant bleibt. Zuletzt sollen nun Faktoren untersucht werden, die einen Einfluss auf die subjektive Schlafqualität der Frauen im ersten Jahr nach Entbindung haben könnten.

### 11.1. Zusammenhang zwischen PSQI und Kofaktoren

Innerhalb der Fälle zeigten sich für nachfolgende Parameter Unterschiede für die Gruppe mit einem PSQI-Score von  $\leq 5$  und  $> 5$  (Tabelle 11.1). Für alle signifikant unterschiedlichen Werte wurden die Korrelationen des PSQI mit diesem Wert dargestellt.

#### Äußere Einflüsse

Das Alter des Kindes (Zeit seit Entbindung) und auch das Alter der Mutter zeigten keinen Unterschied zwischen den Probandinnen mit erhöhtem und unauffälligem Score ( $p=0.918$  bzw.  $p=0.349$ ). Auch zeigte sich kein Unterschied zwischen Probandinnen nach der ersten Geburt (Primipara) und Frauen nach mehreren Geburten ( $p=0.451$ ).

#### Somatische Einflüsse

Es bestand ein signifikanter Unterschied für den systolischen Blutdruck zwischen Frauen mit PSQI  $\leq 5$  und  $> 5$  ( $p=0.015$ ). Dagegen wurde der BMI im Gruppenvergleich nicht signifikant, es zeigte sich jedoch eine knapp signifikante, schwach positive Korrelation zwischen BMI und PSQI-Score ( $n=58$ ,  $\rho=0.260$ ,  $p=0.049^*$ ). Der Unterschied des diastolische Blutdrucks zwischen den beiden Gruppen wurde knapp nicht signifikant ( $p=0.056$ ).

## 11.1. Zusammenhang zwischen PSQI und Kofaktoren

Tabelle 11.1.

Unterschied der Baselinecharakteristika zwischen  $PSQI \leq 5$  und  $>5$ . Es wurden die Frauen nach GDM einbezogen.

Baselinecharakteristika	PSQI $\leq 5$	PSQI $>5$	p
	Median (min, max) n=18	Median (min, max) n=43	p-Wert*
Alter [Jahre]	36 (31, 45)	35 (29, 43)	0.349
Zeit nach Entbindung [Monate]	9.8 (3.4, 14.8)	9.0 (3.5, 15.5)	0.918
Primipara <sup>#</sup>	9 (50%)	17 (40%)	0.451
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>§</sup>	23.6 (20.1, 34.5)	25.2 (17.9, 44.1)	0.214
Taillenumfang [cm]	76 (69, 99)	84 (66, 120)	0.135
systolischer Blutdruck [mmHg]	117 (101, 131)	123 (104, 154)	0.015*
diastolischer Blutdruck [mmHg]	74 (61, 90)	79 (56, 100)	0.056
HbA <sub>1C</sub> [%]	13.5 (8.0, 22.0)	5.5 (4.7, 6.5)	0.762
HDL [mg/dl]	66.5 (38.0, 127)	60.0 (32.0, 106)	0.063
LDL [mg/dl]	97.0 (36.0, 173)	109.0 (45.0, 177)	0.319
Cholesterin [mg/dl]	176.5 (113, 233)	179.0 (121, 261)	0.887
Triglyceride [mg/dl]	61.5 (28.0, 127)	82.0 (33.0, 198)	0.020*
Ferritin [ $\mu$ g/l]	35.0 (10.0, 63.0)	30.0 (6.0, 138)	0.794
CRP [mg/dl]	0.10 (<0.10, 0.32)	0.12 (<0.10, 1.78)	0.046*
GPT [U/l]	14.5 (9.0, 55.0)	16.0 (8.0, 178)	0.568
$\gamma$ -GT [U/l]	13.5 (8.0, 22.0)	17.0 (8.0, 75.0)	0.091
TSH [ $\mu$ U/ml]	1.57 (0.03, 3.81)	1.50 (0.02, 18.50)	0.874
ESS	7 (1, 17)	9 (3, 19)	0.030*
effektive Schlafdauer	8 (6, 10)	6 (3, 8)	<0.001***
Aufstehen	2 (1, 9)	3 (0, 10)	0.382
Wieder einschlafen	5 (1, 30)	10 (0, 120)	0.052
Restless Legs Syndrom positiv <sup>#</sup>	3 (17%)	4 (13%)	0.430
PSS	19 (12, 30)	25 (12, 46)	0.016*
BDI <sup>#</sup>	0 (0%)	13 (32%)	0.007**

Missing < 7%; <sup>§</sup>Missing  $\leq 17\%$ ; <sup>#</sup>n (%), Chi<sup>2</sup>-Test; \* Mann-Whitney-Test

*11.1. Zusammenhang zwischen PSQI und Kofaktoren*

---

Bei den Laborparametern zeigten sich signifikante Unterschiede für CRP ( $p=0.046^*$ ) und Triglyceride ( $p=0.020^*$ ). Es bestand ein Zusammenhang mit dem PSQI für diese beiden Parameter ( $n=61$ , CRP:  $\rho=0.303$ ,  $p=0.017^*$ ;  $n=61$ , Triglyceride:  $\rho=0.285$ ,  $p=0.026^*$ , Spearman). Alle weiteren Fett- und Leberwerte sowie TSH zeigten keine signifikante Unterschiede (Tabelle 11.1) oder Korrelationen (Daten nicht gezeigt).

**Psychologische Einflüsse**

Es fand sich ein Unterschied des ESS- und PSS-Scores sowie zwischen dem Anteil eines erhöhten BDI-Scores zwischen den Gruppen  $\leq 5$  und  $> 5$  im PSQI (Tabelle 11.1). Da die effektive Schlafdauer eine Subitem des PSQI ist, zeigte sich entsprechend ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.001^{***}$ ). Es zeigte sich keine Korrelation von PSQI mit dem ESS ( $n=61$ ,  $\rho=0.222$ ,  $p=0.086$ ). Der PSQI korrelierte jedoch signifikant mit dem PSS ( $n=59$ ,  $\rho=0.391$ ,  $p=0.002^{**}$ ) ebenso wie mit der kategoriellen BDI-Einteilung ( $n=59$ ,  $\rho=0.392$ ,  $p=0.002^{**}$ ). Das RLS zeigte keinen signifikanten Unterschied. Trotz des nicht signifikanten Unterschieds zwischen den PSQI-Gruppen fand sich eine leicht positive Korrelation des PSQI-Scores mit der Anzahl des Aufstehens ( $n=58$ ,  $\rho=0.293$ ,  $p=0.029^*$ ) und eine deutlich stärkere mit der Zeit bis zum Wiedereinschlafen ( $n=55$ ,  $\rho=0.428$ ,  $p=0.001^{**}$ ).

**Zusammenfassung**

Für die Einschätzung der Einflussvariablen auf einen erhöhten PSQI wurden zunächst Unterschiede zwischen den Frauen mit einem PSQI  $\leq 5$  und  $> 5$  dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für systolischen Blutdruck, Triglyceride, CRP, ESS, effektive Schlafdauer, PSS und BDI. Für systolischen Blutdruck, Triglyceride, CRP, PSS und BDI zeigte sich auch eine positive Korrelation mit dem PSQI-Score. BMI, Anzahl des Aufstehens und Wiedereinschlafen nach Minuten zeigten zwar keinen Unterschied bei einem Cut-Off von 5 Scorepunkten, jedoch eine signifikante Korrelation mit dem PSQI-Score. Diese Variablen sollen nun in einer multivariaten Analyse gegenübergestellt werden, um deren Einfluss auf die Schlafqualität einzuschätzen. Da die effektive Schlafdauer stark mit dem PSQI-Score zusammenhängt, wurde diese in einem eigenen Modell dargestellt.

## 11.2. Einschätzung der Einflüsse auf einen erhöhten PSQI

**Tabelle 11.2.**

**Multivariate Adjustierung nach PSQI >5.** Modell 1 bezieht alle signifikanten Variablen für PSQI  $\leq 5$  und  $> 5$  ein. Modell 2 legt den Schwerpunkt auf die signifikant gewordenen psychosomatischen Kofaktoren. Der BDI wurde dabei aufgrund der Fallzahl innerhalb der einzelnen Kategorien nicht kategoriell ausgewertet, sondern BDI-I und BDI-II-Scores gleichgesetzt.

Variable	Modell 1		Variable	Modell 2	
	Sig.	Exp(B)		Sig.	Exp(B)
	Nagelkerkes R <sup>2</sup> =0.518 n=39			Nagelkerkes R <sup>2</sup> =0.732 n=39	
syst. Blutdruck	0.052	1.102			
Triglyceride	0.038*	1.040	Einschlafdauer	0.146	1.099
CRP	0.761	2.360	effekt. Schlafdauer	0.009**	0.112
BDI	0.035*	1.444	BDI	0.019*	2.883
ESS	0.319	1.129	ESS	0.694	1.070
PSS	0.656	0.958	PSS	0.656	0.197

Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$ .

Modell 1 in Tabelle 11.2 zeigt den unabhängigen Einfluss von Triglyceriden und BDI auf einen erhöhten PSQI-Score unter Berücksichtigung aller in der Stratifizierung signifikant gewordenen Faktoren. Der BDI wurde in dieser Analyse ohne kategorielle Einteilung vorgenommen, da für diese Einteilung aufgrund der Fallzahl keine Lösung errechnet werden konnte. Deshalb wurden BDI-I und -II-Scores als gleichwertig betrachtet, um überhaupt eine Tendenz und Einflusstärke diese für die Schlafqualität wichtigen Parameters zu erhalten. Die durch die unterschiedliche Bewertung der Skalen entstandene Ungenauigkeit wurde dafür in Kauf genommen.

Depressive Stimmung und die Schlafdauer zeigten einen Einfluss auf einen erhöhten PSQI im psychosomatischen (Modell 2).

Daneben wurde ein Modell zur Einschätzung des Einflusses des metabolischen Syndroms (BMI, Triglyceride, Systolischer Blutdruck, LDL, HDL) und der Leberfunktion (BMI, GPT,  $\gamma$ -GT) auf eine verschlechterte Schlafqualität gebildet. Es zeigte sich, dass innerhalb der Variablen des metabolischen Syndroms Triglyceride und systolischer Blutdruck signifikant blieben (Modell 3). Im Modell zur Leberfunktion fand sich ein sehr niedriges Nagelkerkes R<sup>2</sup>=0.098 und wurde deshalb als mögliche Einflussgröße verworfen (Daten

## 11.2. Einschätzung der Einflüsse auf einen erhöhten PSQI

**Tabelle 11.3.**

**Multivariate Adjustierung des PSQI >5 nach metabolischen Kovariablen.** Modell 3 führt Komponenten des metabolischen Syndroms und deren Einfluss auf einen erhöhten PSQI zusammen. In Modell 4 wurden alle signifikanten Variablen aus den bisherigen Modellen zusammengekommen. Modell 5 wurde ohne die effektive Schlafdauer als Subitem des PSQI generiert.

Modell 3	R <sup>2</sup> =0.338 n=40		Modell 4	R <sup>2</sup> =0.775 n=39		Modell 5	R <sup>2</sup> =0.508 n=39	
	Sig.	Exp(B)		Sig.	Exp(B)		Sig.	Exp(B)
BMI	0.480	0.943						
syst. BD	0.022*	1.112	syst. BD	0.031*	1.186	syst. BD	0.034*	1.110
Triglyceride	0.038*	1.038	Triglyceride	0.050*	1.058	Triglyceride	0.022*	1.038
LDL	0.343	0.987	BDI	0.013*	1.757	BDI	0.008**	1.443
HDL	0.423	0.981	Schlafdauer	0.004**	0.083			

syst. BD = systolischer Blutdruck; Signifikanz \*  $\leq 0.05$ , \*\*  $< 0.01$ , \*\*\*  $< 0.001$

nicht gezeigt). In Modell 4 schließlich wurden die signifikanten Variablen Schlafdauer, BDI, Triglyceride und systolischer Blutdruck zusammengekommen. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss aller vier Variablen auf einen erhöhten PSQI. Die Triglyceride wurden dabei nur knapp signifikant. Nach dem R<sup>2</sup> handelt es sich bei diesem Modell um das aussagekräftigste. Da die effektive Schlafdauer ein Subitem des PSQI ist und dementsprechend stark mit diesem zusammenhängen muss, wurde ein letztes Modell (Modell 5) dargestellt, in dem sich die unabhängigen Kovariablen aus Modell 4 bei gutem Nagelkerkes R<sup>2</sup> bestätigten.

Auch hier wurde der BDI unabhängig der unterschiedlichen Scorebewertung ohne kategoriale Einteilung miteinbezogen.

**Zusammenfassung:**

In der multivariaten Analyse eines erhöhten PSQI-Scores nach korrelierenden Einflussfaktoren, konnte ein signifikanter Einfluss von systolischen Blutdruck, Triglyceriden und BDI auf einen erhöhten PSQI-Score gezeigt werden. Weitere Einflüsse wie Anzahl des Aufstehens, Parität oder BMI erreichten kein aussagekräftiges Signifikanzniveau. Im stärksten Modell mit diesen drei Faktoren allein, zeigte der BDI die höchste Risikoerhöhung.

# Diskussion

## 12. Übersicht über die Hauptresultate

Folgende Hauptergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit gefunden: **1)** Frauen im ersten Jahr nach Entbindung empfanden ihre Schlafqualität überwiegend als schlecht. Stimmungslage oder Stressempfinden zeigten sich meist unbeeinträchtigt. Lediglich bei 15% der Studienteilnehmerinnen bestand eine depressive Symptomatik. Insgesamt handelte es sich um ein psychiatrisch gesundes Kollektiv. **2)** In der Hochrisikogruppe nach GDM korrelierte eine subjektiv schlechte Schlafqualität mit einer verschlechterten Glukosetoleranz. Ebenso konnte ein Zusammenhang mit einer erhöhten hepatischen und peripheren Insulinresistenz gezeigt werden. Die  $\beta$ -Zellfunktion zeigte dagegen keinen Zusammenhang mit der Schlafqualität. **3)** Nach multivariater Adjustierung blieb eine schlechte Schlafqualität als unabhängiger Risikofaktor für eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) bei Frauen nach GDM bestehen. **4)** Eine niedrige subjektive Schlafqualität war darüber hinaus assoziiert mit einem höheren systolischen Blutdruck und vermehrter depressiver Symptomatik.

## 13. Charakteristika der Studienkohorte

In den klinischen und laborchemischen Parametern, die ein Metabolisches Syndrom charakterisieren (Adipositas, hoher Taillenumfang, arterielle Hypertonie, erhöhte Triglyceride...), für die eine Assoziation mit Typ 2 Diabetes bereits bekannt ist, zeigte sich in dieser Studie interessanterweise kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Insgesamt war die Studienkohorte stattdessen sehr homogen, was darauf hindeutet, dass in diesem Kollektiv junger Erwachsener nicht-klassische Risikofaktoren für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes großen Einfluss haben könnten.

Dass ein GDM ein erhöhtes Typ 2 Diabetes-Risiko anzeigt, wurde in der aktuellen Studie deutlich bestätigt. Während im ersten Jahr nach der Indexschwangerschaft bereits 35% der Frauen nach GDM einen pathologischen Glukosestoffwechsel aufwiesen, waren es in der Kontrollgruppe nur 6%. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit früheren Arbeiten [56, 110, 128]. In unserer Studie zeigte sich dabei kein Unterschied in der postpartalen Glukosetoleranz zwischen Frauen, deren GDM mit Insulin behandelt wurde und solchen, die nur eine diätetische Therapie erhielten. Dies steht zunächst entgegen den Vorbefunden aus der Literatur, die eine Insulintherapie als Risikofaktor für eine Verschlechterung der Glukosetoleranz darstellen [4, 45, 89]. Diese beziehen jedoch eine wesentlich längere Zeitspanne in ihre Untersuchungen ein (bis zu 10 Jahren Follow-up). Somit ist für die Beschreibung der Gruppenunterschiede auch der Langzeitverlauf wichtig. Auch eine neuere Studie zeigt retrospektiv eine leicht niedrigere Wahrscheinlichkeit für einen abnormalen Glukosetoleranztest bei 'mildem GDM', definiert als Glukose  $<95\text{mg/dl}$  nach 3h im oGTT in der Schwangerschaft, gegenüber anderen GDM-Patientinnen [98]. Auch wenn die Werte des 120min-Plasmazuckers im oGTT keinen Unterschied zwischen den Fallgruppen GDMmit und GDMohne ergab, fand sich dennoch eine etwas niedrigere Prävalenz von postpartalen Glukosestoffwechselstörungen bei Frauen nach diätetisch eingestelltem GDM. Dies muss im weiteren Verlauf weiter beobachtet werden.

Das Auftreten einer erhöhten Nüchtern-Glukose (IFG) war bei den Probandinnen nach GDM erwartungsgemäß am höchsten, jedoch traten auch in der Kontrollgruppe zwei IFG-Fälle auf, was so in der gesunden Kontrollgruppe nicht zu erwarten war. Methodisch muss

*13. Charakteristika der Studienkohorte*

---

vermutlich davon ausgegangen werden, dass nicht alle oGTTs bei vollständiger Nüchternheit durchgeführt wurden und es deshalb trotz genauer Aufklärung im Rahmen der Testvorbereitung zu falsch positiven IFG-Diagnosen kommen konnte. Für diese Annahme spricht, dass sich bei Kontrolle des Nüchternblutzuckers wenige Wochen später in einem Fall wieder ein normwertiger Nüchtern-Glukosewert zeigte. Generell werden hier weitere Verlaufsuntersuchungen mehr diagnostische Sicherheit bringen.

Eine verminderte Glukosetoleranz (IGT) ist als Marker für Diabetesentwicklung sensibler, aber etwas weniger spezifisch als die IFG. Beide Befunde sind aber generell gut für die Risikovorhersage geeignet [152]. Im Gegensatz zu IFG entsteht IGT eher durch eine Erhöhung der peripheren Insulinresistenz und durch Umweltfaktoren wie Bewegungsmangel oder ungesunde Ernährung und weniger durch familiär-genetische Faktoren [37, 153].

Alle oGTTs im Rahmen der aktuellen Studie wurden nach SOPs (Standard Operation Procedures) durchgeführt, wodurch falsch-positive IGT-Befunde sicherlich selten waren. Allenfalls könnten Schwankungen durch akute, jedoch wenig symptomatische Infektionskrankungen oder deutlich erhöhte Stresspegel aufgetreten sein. Im Tiermodell konnte auf akute Stressprovokation erhöhte Glukosespiegel gemessen werden [87]. Die in der aktuellen Studie erhobenen Fragebögen ergaben für einen solchen Zusammenhang jedoch keinen Anhalt.

Da die Insulintherapie in der Schwangerschaft als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer postpartalen Glukosetoleranzstörung beschrieben wurde [4, 45, 89] wurde ein Teil der Analysen jeweils auch getrennt für die Untergruppen von Frauen nach GDM mit und ohne Insulintherapie durchgeführt. Frauen nach GDM mit Insulin zeigten, im Gegensatz zu denen ohne Insulintherapie, einen signifikant höheren BMI und Taillenumfang als die Kontrollprobandinnen. Damit könnte die Adipositas ausschlaggebend für die Erkrankungsschwere bei entsprechender Prädisposition, nicht jedoch Hauptursache eines GDMs sein. Für diese These spricht, dass bei der postpartalen Erstvisite auch ein hoher Anteil der Kontrollprobandinnen übergewichtig oder adipös war und trotzdem keine schlechter Glukosetoleranz aufwies.

Dagegen zeigte der systolische Blutdruck, der normalerweise auch mit steigendem BMI ansteigt [13], nur einen Unterschied zwischen Frauen nach GDM ohne Insulin und Kontrollen. Dieses Ergebnis ist schwierig zu interpretieren und muss sicherlich in einer größeren Kohorte überprüft werden.

Zusammengefasst bestätigt sich in der aktuellen Studie die Rolle eines GDM als hochsignifikanter Prädiktor einer postpartal persistierenden Glukosestoffwechselstörung. Darüber

### *13.1. Ergebnisse der einzelnen Instrumente zur Erhebung der Schlafqualität in der Gesamtkohorte der Studie*

---

hinaus zeigt sich, dass Risikofaktoren außerhalb des Metabolischen Syndroms wahrscheinlich mitverantwortlich für das Diabetesrisiko im untersuchten Kollektiv sind.

## **13.1. Ergebnisse der einzelnen Instrumente zur Erhebung der Schlafqualität in der Gesamtkohorte der Studie**

Bei den Fragebögen zeigte sich insgesamt ein homogenes Antwortverhalten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Fall- und der Kontrollgruppen. Im Folgenden soll eine allgemeine Einordnung der Ergebnisse der Schlafragebögen erfolgen. Die methodische Diskussion erfolgt in Kapitel 16.3.

### **Schlafqualität (PSQI/Gesamtscore)**

Im PSQI gaben rund zwei Drittel der Frauen in unserer Studie einen Score-Wert oberhalb des Cut-offs von 5 Punkten und damit eine schlechte Schlafqualität an. Dieses Ergebnis entspricht einer norwegischen Studie zu Schlaf und postpartaler Depression mit 2830 Frauen, von denen die nicht-depressive Gruppe acht Wochen postpartum zu 75% eine schlechte Schlafqualität zeigte [31].

Für einen direkten Vergleich der Schlafqualität im PSQI-Score bei Müttern mit etwas älteren Kindern, also genau unserem Studienkollektiv entsprechend, gibt es keine Vergleichsmöglichkeit in der Literatur.

### **Schlafdauer (PSQI/Subitem)**

Die effektive Schlafdauer als Subitem des PSQI wurde gesondert ausgewertet, da eine kurze oder eine zu lange Schlafdauer in anderen Studien mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert waren [43]. Im Durchschnitt gaben die Frauen eine Schlafdauer von 7h an, was dem normalen Bevölkerungsdurchschnitt entspricht [43] und auch für Frauen vier Monate postpartum bestätigt wurde [103]. Somit unterscheidet sich die Schlafdauer unserer Probandinnen nicht von der der Normalbevölkerung.

### 13.1. Ergebnisse der einzelnen Instrumente zur Erhebung der Schlafqualität in der Gesamtkohorte der Studie

#### Tagesschläfrigkeit (ESS/Gesamtscore)

Unsere Probandinnen zeigten im Vergleich zu einer Studie zu Schlaf und Tagesaktivität bei Frauen 2 bis 13 Wochen postpartum eine ähnlich niedrige Tagesschläfrigkeit im ESS [59]. Im beobachteten Zeitraum zeigte sich dabei eine absteigende Tendenz der Tagesschläfrigkeit mit Zunahme des Alters des Kindes (Abbildung 13.1).

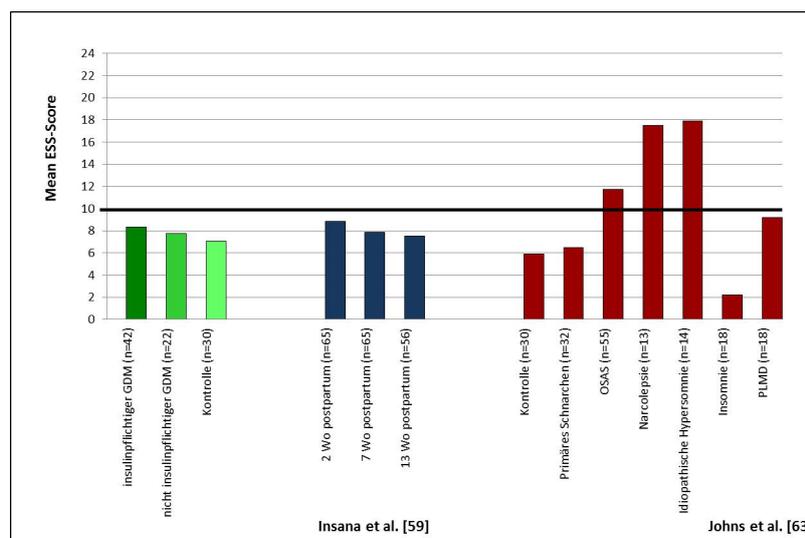


Abbildung 13.1.

Vergleich des ESS-Scores der Probandinnen neun Monate postpartum mit Frauen nach 2, 7 und 13 Wochen postpartum (Insana et al. [59] (blau)) und Personen mit bekannten Schlafstörungen (Johns et al. [63] (rot)). Frauen nach Entbindung zeigen keine erhöhte Tagesschläfrigkeit (ESS <11).

Auch andere Studien zeigten in den ersten 3 Monaten postpartum keine erhöhte Tagesschläfrigkeit [103, 78]. Insgesamt wird der ESS offenbar nur bei schweren Schlafstörungen wie OSAS, Narcolepsie oder Idiopathischer Hypersomnie auffällig [63].

#### Häufigkeit des nächtlichen Aufstehens (frei formulierte Zusatzfrage)

Die Frage „Wie häufig stehen Sie nachts aufgrund des Kindes auf?“ zeigte eine große Antwortbreite von ein bis zehn Mal pro Nacht. Diese Angaben wurden nicht validiert (ausführlich dazu Kapitel 16.3). Die mehrheitliche Angabe von ein bis drei Mal Aufstehen pro Nacht scheint jedoch in Anbetracht einer häuslichen Umgebung mit kleinen Kindern plausibel. Dieser Wert fand sich auch für Frauen drei Monate postpartum [102].

Die Angaben können dennoch nur als Anhaltspunkt für eine ungefähre Belastung des Schlafs durch Schlafunterbrechungen gewertet werden. Ein schreckhafter, flacher Schlaf oder bewusst oder unbewusst erlebte Unterbrechungen der Schlafphasen, beispielsweise

### 13.1. Ergebnisse der einzelnen Instrumente zur Erhebung der Schlafqualität in der Gesamtkohorte der Studie

---

aufgrund Bewegungen des Kindes, können so nicht beurteilt werden, sind jedoch auch als Ursachen für schlechte Schlafqualität und ursächlich für eine Verschlechterung der Glukosetoleranz beschrieben [142]. Dies wird auch durch eine Studie, die durch Messung mit Hüft-Aktigraphie Schlaf- und Wachphasen durch Unterschiede der Bewegungsmuster aufzeichnete, unterstützt. Dort wurden vier Monate postpartum im Mittel 12 Schlafunterbrechungen (Range 8 bis 20) pro Nacht gemessen und diese als Hauptursache für ineffizienten Schlaf gesehen [103]. Die Antworten der Probandinnen stellen somit vermutlich die 'extremsten' nächtlichen Ereignisse dar, deren unterbewussten Vorläufer mit einer einzelnen Frage nicht quantifizierbar ist.

#### **Dauer des Wiedereinschlafens (frei formulierte Zusatzfrage)**

Auch die offene Frage „*Wie schnell schlafen Sie danach wieder ein?*“ lässt einigen Antwortspielraum zu und wurde nicht validiert (dazu ebenfalls Kapitel 16.3). Die Angabe kann nur ungefähr erfolgen, da die Dauer der Einschlafphasen im Nachhinein nur schwer zu beurteilen sind. Allerdings kann damit festgehalten werden, wenn große Mühe beim Einschlafen bestand. Auch wenn die genaue Zeitspanne nicht erinnerlich ist, bestehen doch quantitative Unterschiede zu Personen mit gefühlt kurzen Einschlafphasen. Dieser Unterpunkt sowie die Häufigkeit des Aufwachens spielten in dieser Arbeit aufgrund ihrer nicht validen Erhebung eine nur untergeordnete Rolle.

#### **Restless-Legs-Syndrom (RLS-Fragebogen)**

Die Prävalenz innerhalb unserer Kohorte lag mit 9.2% im Bereich internationaler Studien (Prävalenz von 9.8% für Westeuropäische Normalbevölkerung [165]). Grundsätzlich steigt sie in der Schwangerschaft stark an (25 - 30% [94, 148, 151]), um nach Entbindung in kurzer Zeit wieder auf die Ausgangsprävalenz von 10% zurückzufallen [94, 151]. Damit scheint das RLS den Schlaf unserer Probandinnen entsprechend der Normalbevölkerung zu beeinträchtigen.

## 14. Schlaf und Glukosetoleranz

### 14.1. Einzelaspekte der Schlafqualität und Glukosetoleranz

Als zentrales Ergebnis dieser Arbeit wurde ein Zusammenhang zwischen einer subjektiv schlechten Schlafqualität im PSQI mit einer verschlechterten Glukosetoleranz in der Gruppe nach GDM gezeigt.

Schlafstörungen wie kurze Schlafdauer und Schnarchen während der Schwangerschaft sind bereits als Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDMs beschrieben [120, 126]. Dabei ist der Verlust der Schlafqualität vor allem zwischen Beginn der Schwangerschaft und drittem Trimenon am stärksten ausgeprägt. Insomnie und Tagesschläfrigkeit nehmen bis zum Ende der Geburt und bis sechs Wochen nach Geburt zu, die Schlafdauer über diesen Zeitraum signifikant ab [78]. Damit treten Schlafstörungen bereits in der Schwangerschaft als Risikofaktoren für Glukosestoffwechselstörungen auf.

Nach unserem Kenntnisstand wurde bisher keine Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Schlafqualität im PSQI und Glukosetoleranz für die Gruppe der Frauen nach Schwangerschaft mit oder ohne GDM publiziert. Für eine gemischte chinesische Population (Männer und Frauen, n=1805, Alter zwischen 50 und 55 Jahren) konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer schlechten Schlafqualität im PSQI und der Entwicklung eines Prädiabetes (IGT, IFG+IGT) und Diabetes festgestellt werden. Dieser Zusammenhang war unabhängig von BMI oder Blutfettwerten [55]. Aufgrund des Kollektivs mit deutlich älteren Probanden, anderer Ethnizität sowie Einbezug von Männern in die Studie, ist ein direkter Vergleich mit unseren Daten natürlich nur bedingt möglich. Jedoch werden hier die Auswirkungen der subjektiven Schlafqualität im PSQI auf die frühe Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung bestätigt. Der Mittelwert des PSQI-Scores für die Kontrollgruppe dort war dabei gegenüber dem der IGT-Gruppe signifikant erhöht. In unserem Kollektiv zeigten die Frauen mit IGT ebenfalls einen deutlich höheren Median (10 Scorepunkte) im PSQI gegenüber den Frauen ohne IGT. Für einen grundsätzlichen Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität im PSQI und Glukosetoleranz spricht

*14.1. Einzelaspekte der Schlafqualität und Glukosetoleranz*

---

auch der hohe Anteil der PSQI-Scores  $>5$  bei Diabetikern [77]. Dabei bleibt die Kausalität in beiden Studien sowie auch in der vorliegenden unbeantwortet.

Da sich eine subjektiv schlechte Schlafqualität aus vielen Einzelaspekten zusammensetzt, die ihrerseits wiederum im Zusammenhang mit einer verschlechterten Glukosetoleranz beschrieben wurden, wurden diese Einzelaspekte (Schlafdauer, nächtliches Erwachen und Tagesschläfrigkeit) in dieser Arbeit mit der Glukosetoleranz korreliert. Entgegen der bereits publizierten Zusammenhänge der einzelnen Unterpunkte mit der Glukosetoleranz zeigte sich dies nicht für unser Kollektiv, wie im Folgenden weitergehend diskutiert werden soll. Für jeden Einzelaspekt gilt, dass eine Untersuchung in einem Kollektiv nach GDM bisher noch nicht stattgefunden hat.

Mehrfach erwähnt wurde bereits der U-förmige Zusammenhang der **Schlafdauer** mit der Diabetes-Entwicklung [43, 46, 61]. Zwei Studien konnten auch eine kurze Schlafdauer im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Prädiabetes zeigen [32, 46]. Entgegen dieser Ergebnisse korrelierte in unserer Kohorte die Schlafdauer der Fallgruppe nicht mit einem IGT. Folgende Punkte könnten dabei eine Rolle spielen: Engeda et al. untersuchte eine Kohorte mit höherem Durchschnittsalter [32], was bei Gottlieb et al. eine noch deutlichere Rolle spielen könnte, dessen Probanden zwischen 53 und 93 Jahre alt waren [46]. Auch untersuchten beide zitierten Studien sowohl Frauen als auch Männer. Zudem war der BMI gegenüber unseren Probandinnen höher (28 versus 24 kg/m<sup>2</sup>). Der Zusammenhang der Schlafdauer mit T2DM blieb auch nach BMI adjustiert bestehen, was für einen IGT allerdings nicht gezeigt werden konnte [46].

Ähnliches stellt Chao et al. dar. Dort konnte eine kurze oder lange Schlafdauer zwar mit einem neu diagnostizierten Diabetes auch unabhängig des BMIs in Verbindung gebracht, jedoch keinen Einfluss auf einen Prädiabetes gezeigt werden [21]. Damit stellt sich die Frage, inwieweit die Entwicklung eines T2DMs über einen IGT beeinflusst durch die Schlafdauer als linear zu betrachten ist, zumal auch hier die Richtung der Kausalität nicht dargestellt werden kann.

Dass die Schlafdauer bei uns nicht signifikant korrelierte, könnte auch durch einen gegenläufigen Effekt von zu kurzer und zu langer Schlafdauer in einer linearen Analyse bedingt sein. Aber auch nach versuchsweisem Ausschluss der beiden Probandinnen mit Schlafdauer  $\geq 9$ h aus der Korrelationsdarstellung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer kurzen Schlafdauer und der 120min-Plasmaglukose ( $p=0.167$ ). Da sich die Gesamtschlafdauer bei unserem Kollektiv nach GDM im gesunden bevölkerungsweiten sowie im mütterlichen Durchschnitt befand, kann man vermutlich von einem geringen Einfluss auf die Glukosetoleranz ausgehen. Ob sich in unserem speziellen Kollektiv im

*14.1. Einzelaspekte der Schlafqualität und Glukosetoleranz*

---

weiteren Verlauf bei den Frauen nach GDM ein Zusammenhang mit der Schlafdauer und einem sich entwickelnden T2DM darstellen wird, wird sich zeigen müssen.

**Nächtliches Erwachen** könnte bei Frauen mit kleinem Kind und Partner im gleichen Zimmer eine wichtige Rolle spielen. Auch wenn in unserer Studie kein Zusammenhang mit einer schlechteren Glukosetoleranz gezeigt werden konnte, gibt es in der Literatur gegenteilige Hinweise darauf, wenn man beispielsweise das Erwachen unterhalb der Bewusstseinschwelle betrachtet. So konnte in kleineren polysomnographischen Studien ein Zusammenhang zwischen Unterbrechung des Schlafs und sogar explizit Unterbrechung der Slow-Wave-Schlafphasen mit einer verschlechterten Glukosetoleranz am anschließenden Tag in Verbindung gebracht werden. Die gesetzten Reize führten sowohl zum vollständigen Erwachen als auch zu Microarousal, ohne nennenswerten Einfluss auf die Gesamtschlafdauer zu haben [142, 147]. Ein Zusammenhang zwischen Frequenz von Microarousal und GDM wurde auch in der Schwangerschaft beschrieben [127]. Wesentlicher Unterschied gegenüber unserer Studie ist die Art der Datenerhebung. Diese konnten in den genannten Studien wesentlich genauer durch Verwendung der Polysomnographie, dafür mit einer deutlich geringeren Fallzahl erhoben werden. Damit ist nicht auszuschließen, dass auch bei unseren Probanden ein Kurzzeiteffekt am Tag nach Belastung zu sehen wäre. Ob sich durch die Störungen eine chronische Belastung bis hin zu Prädiabetes und manifestem Diabetes entwickeln kann und in welchen Zeiträumen sich dies abspielt, bleibt in den zitierten Studien offen.

Epidemiologisch konnten Engeda et al. einen positiven Zusammenhang zwischen der Häufigkeit nächtlichen Erwachens und Hyperglykämie vor allem bei Probanden mit prädiabetischer Stoffwechsellage zeigen (n=2285, Alter >30 Jahre, gemischte Population) [32]. Da es sich um eine Subanalyse der Autoren handelte und dort nicht weiter diskutiert wurde, steht diese Aussage auch aufgrund der limitierten Vergleichbarkeit bezüglich Alter und Geschlecht für sich. Sie spricht jedoch für die Möglichkeit einer Chronifizierung, die bei anhaltenden Störungen auch auf Frauen nach Schwangerschaft wirken könnte.

Bei unseren Probandinnen konnte kein Zusammenhang zwischen Häufigkeit des nächtlichen Aufstehens aufgrund des Kindes mit der Glukosetoleranz gesehen werden. Diese Angabe beinhaltet methodische Fehlerquellen (s. Kapitel 16.3). Ebenso wenig lassen sich dadurch Microarousal feststellen. Der Einfluss des nächtlichen Aufwachens auf die Glukosetoleranz innerhalb unserer Studie kann somit nur vermutet, jedoch nicht bestätigt werden.

### 14.2. Insulinresistenz, $\beta$ -Zellfunktion und Schlafqualität

---

Auch wenn die **Tagesschläfrigkeit** bei Frauen nach Entbindung hoch ist [60], wurde ein expliziter Zusammenhang des ESS-Scores mit Prädiabetes oder Diabetes unabhängig von anderen Schlafparametern bisher nicht beschrieben. Einzig der Mittagschlaf von einer Stunde und mehr, was man als Folge einer erhöhten Tagesmüdigkeit sehen könnte, wurde im Zusammenhang mit einem erhöhten Diabetesrisiko gezeigt [163]. Allerdings spielen hier sicherlich andere Mechanismen eine Rolle, sodass dies allenfalls eine entfernte Verbindung darstellen könnte. Die Tagesschläfrigkeit als eigener Einflussfaktor auf die Glukosetoleranz scheint damit insgesamt eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

Somit ergab sich für die vertiefenden Fragebögen zu Einzelaspekten der Schlafqualität teilweise konträr zur Literatur kein Zusammenhang mit einer verschlechterten Glukosetoleranz. Methodische Ursachen könnten in der niedrigen Fallzahl oder in den nicht validen Erhebungsmethoden begründet sein. Allerdings werden die Schlafparameter in den epidemiologischen Studien in den meisten Fällen ebenfalls durch nicht validierte Fragen erhoben. Somit bleibt die Aussage bestehen, dass Schlafdauer, die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens und die Tagesschläfrigkeit in dem Kollektiv im ersten Jahr nach Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Plasmaglukose zeigten. Die Bewertung der Einflüsse der einzelnen Schlafparameter sowie Depression und Stress auf die Schlafqualität im Rahmen der Multivariaten Analyse erfolgt in Kapitel 15.

## 14.2. Insulinresistenz, $\beta$ -Zellfunktion und Schlafqualität

Pathophysiologisch ist eine verschlechterte Glukosetoleranz sowohl durch eine verminderte Insulinsensitivität als auch durch eine erniedrigte Insulinsekretion bedingt [11, 3]. Bei unseren Frauen nach GDM konnte eine erhöhte hepatische und periphere Insulinresistenz bei unbeeinflusster  $\beta$ -Zellfunktion als Bindeglied zwischen Schlafqualität und Glukosetoleranz gezeigt werden.

Als mögliche Mechanismen für eine erhöhte Insulinresistenz bei Schlafdeprivation wurden eine Veränderung des sympathovagalen Gleichgewichts, im Besonderen nach Schlafunterbrechungen [147], durch erhöhte Entzündungsmediatoren sowie durch eine vermehrte Kortisolausschüttung nach wenig Schlaf, wobei dieser Zusammenhang diskutiert wird [91], beschrieben.

*14.2. Insulinresistenz,  $\beta$ -Zellfunktion und Schlafqualität*

---

Die subjektive Schlafqualität im PSQI wurde unserem Wissen nach bisher nicht im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Insulinresistenz untersucht. Eine dänische Studie konnte allerdings mit einem eigenen reliablen, jedoch nicht validierten Fragebogen zur Schlafqualität einen Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität und erhöhter Insulinresistenz sowie leicht verminderter Insulinsekretion sehen. Die Erhebung zur Schlafqualität beinhalteten Fragen zu Schlaflosigkeit, Schwierigkeiten beim Einschlafen und frühes Erwachen, die nach Schweregrad und Häufigkeit gewichtet wurden [17]. Einige Punkte werden auch im PSQI abgefragt, dieser erfasst jedoch weit mehr Aspekte, differenziert damit den Begriff der Schlafqualität tiefer und wurde validiert. Dies entspricht auch anderen Studien, die epidemiologisch erhobene Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Schlafstörungen und Verminderung der Insulinresistenz zeigen konnten. Tagesschläfrigkeit, Insomnie, Schlafapnoe [119] oder kurze Schlafdauer [88] haben einen Einfluss auf eine verschlechterte Insulinresistenz, unabhängig weiterer Konfounder wie BMI oder Depression. Passend dazu führen auch kleine polysomnographische Untersuchungen zu Einzelaspekten des Schlafs wie Schlafrestriktion [14, 74] oder Schlaffragmentierung [142, 147] zu einer Erhöhung der Insulinresistenz. Bei letztgenannten Studien handelte es sich um Untersuchungen mit meist wenigen Probanden und deren Reaktion auf akute, artifiziell herbeigeführte Schlafstörungen.

Somit unterstützen sowohl die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen als auch kleine Fallstudien die Auswirkung von Schlafstörungen auf die Insulinresistenz.

Alle letztgenannten Studien konnten dabei keine Änderung der Insulinsekretion darstellen, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. Dem gegenüber steht oben zitierte dänische Studie, die auch eine leicht verminderte Insulinsekretion bei schlechter Schlafqualität beobachten konnte [17]. Da es sich bei dem Kollektiv der dänischen Studie um im Schnitt zehn Jahre ältere Probanden handelte, könnte die dort angegebene schlechte Schlafqualität vielleicht schon über einen längeren Zeitraum andauern als bei Müttern mit jungen Kindern und bei diesen die Auswirkung der Schlafstörungen auf die Insulinsekretion noch nicht eingetreten sein. Das würde den Beobachtungen von Faerch et al entsprechen, der im Rahmen einer IGT-Entwicklung aus einer normoglykämien Stoffwechsellage (unabhängig von Schlaf oder anderen Faktoren) weder eine kompensatorische Erhöhung noch ein signifikanter Abfall der Insulinsekretion zeigen konnte. Die Autoren begründen dies damit, dass die Stoffwechselstörung kurzfristig gesehen noch nicht schwerwiegend genug sei, um eine Veränderung der  $\beta$ -Zellfunktion zu bewirken [37].

Damit bleibt die Frage bestehen, inwiefern der positive Zusammenhang zwischen einer schlechten Schlafqualität und der Insulinsekretion und Insulinsensitivität ein akuter oder chronischer Effekt darstellt. Streng genommen müsste die Schlafqualität der vergangenen

*14.3. Weitere Einflüsse auf die Glukosetoleranz*

---

Nacht als Konfounder erfasst werden, um den Einfluss von akuten Schlafstörungen auszuschließen. Da allerdings alle epidemiologischen Studien ebenfalls mit Fragebögen zur aktuellen Schlafsituation arbeiten, ist diese Verzerrung als vergleichbar einzuordnen. In weiteren Untersuchungen wäre eine entsprechende Differenzierung wünschenswert.

## 14.3. Weitere Einflüsse auf die Glukosetoleranz

In der multivariaten Adjustierung blieb in unserer Analyse die Schlafqualität neben dem Alter unabhängiger Risikofaktor auf eine verschlechterte Glukosetoleranz (Plasmaglukose  $\geq 140$ mg/dl). In der Literatur werden weitere Zusammenhänge wichtiger Kofaktoren des Schlafs, wie BMI und Depression, mit der Glukosetoleranz beschrieben. Auf diese beiden sowie das Alter soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

### Alter und Glukosetoleranz

Neben dem PSQI blieb das Alter in mehreren multivariaten Modellen unabhängiger Risikofaktor auf eine verschlechterte Glukosetoleranz. Das deckt sich mit Angaben von Feig et al., die ein Alter  $>35$  Jahre als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes nach Gestationsdiabetes zeigen konnte [38]. Bereits in der Schwangerschaft ist ein höheres Alter Risikofaktor für einen Gestationsdiabetes und andere Schwangerschaftskomplikationen [64, 92]. Höheres Alter ist auch in der Allgemeinbevölkerung ein Risikofaktor für Auftreten eines Typ 2 Diabetes [115]. Die Patientinnen nach GDM allerdings wesentlich jünger. Eine mögliche Verbindung könnte dabei über die Genloki bestehen, die sowohl für Pathomechanismen bei GDM als auch Diabetes Typ 2 kodieren. Dies würde für eine genetische Prädisposition bei diesen Frauen sprechen.

### BMI, Schlaf und Glukosetoleranz

Wie bereits in der Einleitung hingewiesen wird die Dreiecksbeziehung Schlaf-Fettstoffwechsel-Glukosetoleranz kontrovers diskutiert. Viele Studien zeigen den Zusammenhang zwischen Schlafstörungen mit der Entwicklung einer Adipositas [58, 76, 91, 141], sowie der Zusammenhang von Gewichtszunahme und Adipositas mit verschlechterter Glukosetoleranz und Insulinresistenz [49, 65]. Durch die hochsignifikante Korrelation zwischen BMI und Glukose- bzw. Insulinindices bestätigte sich letztgenannter Zusammenhang zunächst auch bei uns. In der multivariaten Adjustierung fand sich dieser Einfluss jedoch nicht mehr,

### 14.3. Weitere Einflüsse auf die Glukosetoleranz

---

während der PSQI-Score adjustiert nach BMI und auch Triglyceride signifikante Einflussgröße blieb. Für einen eigenen Einfluss des PSQI auf den 120min-Plasmazucker ohne Einfluss des BMIs spricht, dass der BMI unserer Probandinnen mit einem Median von 24.7 einen großen Anteil normalgewichtiger Frauen einschloss und dieses Kollektiv insgesamt - bis auf ein paar Ausreißer - nicht sehr adipös war. Das lässt sich auch an dem nicht-signifikanten Unterschied des BMIs zwischen Fällen und Kontrollen sehen.

Bestätigt wird dies durch Studien mit kleiner Probandenzahl und aufwendigem Studiendesign. Klingenberg et al. konnte nach drei Nächten Schlafrestriktion bei männlichen, schlanken Jugendlichen eine verminderte Insulinsekretion und -sensitivität zeigen [74]. Eine Auswirkung auf die prä- und postprandialen Glukosespiegel hatte diese Veränderungen jedoch nicht. Allerdings wurde die Glukosetoleranz nicht mittels oGTT sondern nur durch die Einzelwerte der Serumglukose dargestellt. Ähnliches gilt für die Untersuchung von Buxton et al., der nach einer Woche Schlafrestriktion auf 5 Stunden pro Nacht bei jungen Männern mit normalgewichtigem BMI ebenfalls eine Verminderung der Insulinsensitivität sowie eine Verschlechterung der Glukosetoleranz im ivGTT zeigen konnte. Hier wurde zudem eine isokalorische Nahrungsaufnahme mit genau definierten Anteilen von Kohlenhydraten, Fett und Protein vorgegeben und damit der Konfounder Fettstoffwechsel umgangen [14]. Auch wenn sich bei beiden Studien das Studienkollektiv sowie das Studiendesign deutlich zu unserer Studie unterscheiden, wurde ein Zusammenhang zwischen Schlafstörung und Glukosestoffwechsel bei schlanken Probanden und damit unabhängig von einem erhöhtem BMI oder gestörtem Fettstoffwechsel deutlich.

Als biochemischer Marker wurde in beiden Studien der Cortisolspiegel im Speichel untersucht. Dabei wurden sowohl erniedrigte Spiegel [74] als auch erhöhte Werte [14] festgestellt. Inwieweit Cortisol somit eine Verbindung zwischen Schlafstörung und Glukosetoleranz unabhängig des BMIs sein könnte, bleibt offen.

### **Depression und Glukosetoleranz**

Einen Zusammenhang zwischen Depression mit der Glukosetoleranz konnte bei unseren Frauen nach GDM nicht gesehen werden. Vergleichbare Untersuchungen zu diesem speziellen Kollektiv wurden unserem Wissen nach noch nicht veröffentlicht. Die Untersuchungen zu Depression und Diabetes betrachten meist den Zusammenhang zwischen manifesten T2DM und Depression [124]. Eine Meta-Analyse zum Auftreten einer Depression bei einer prädiabetischen Stoffwechsellage konnte passend zu unseren Ergebnissen keinen Zusammenhang finden, wobei keines der untersuchten Kollektive die Situation nach Gestationsdiabetes einbezog [106]. Die Kausalität wurde darin nicht betrachtet. Damit ist die

*14.3. Weitere Einflüsse auf die Glukosetoleranz*

---

Depression in unserer Analyse als wichtiger Kofaktor jedoch nicht als eigener Einflussfaktor auf die Glukosetoleranz zu sehen. Vielleicht ist die Ausprägung der Depression in unserer Fallgruppe nicht stark genug, um einen Einfluss auf den Stoffwechsel zu zeigen. Möglicherweise spielen hier auch die in Kapitel 16.3 diskutierten methodischen Limitationen bei der Erhebung des BDIs eine Rolle.

## 15. Einfluss von Kofaktoren auf die Schlafqualität

Mehrfach erwähnt wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Schlafqualität, die somit indirekt Auswirkungen auf die Glukosetoleranz haben könnten. Nach multivariaten Adjustierung konnte ein unabhängiger Einfluss von Depression und systolischem Blutdruck auf die Schlafqualität bei unseren Frauen nach GDM gezeigt werden. Auch die Schlafdauer war eigener Risikofaktor, wobei die Erhebung abhängig von der Schlafqualität war. Für den BMI konnte dies nicht gezeigt werden.

Im Folgenden sollen diese Einflüsse auf eine schlechte Schlafqualität eingeordnet und diskutiert werden.

### Schlafdauer

Die Schlafdauer ist der einzige schlafbezogene Faktor, der in unserem Kollektiv als Einfluss auf die Schlafqualität neben weiteren psychologischen Kofaktoren bestehen blieb. Die methodische Aussagekraft ist allerdings schwierig einzuschätzen, da die Schlafdauer als direkter Unterpunkt aus dem PSQI entnommen und nicht unabhängig erhoben wurde. Die starke, signifikante Korrelation der Schlafdauer mit der Schlafqualität gibt ebenfalls Hinweis auf diese mögliche Verzerrung, zumal vergleichsweise ein nur geringer Zusammenhang zwischen Schlafqualität und -dauer publiziert wurde [17]. Hier erfolgte die Erhebung von Schlafqualität und -dauer unabhängig voneinander. Die Überlegung der Autoren geht dahin, dass auch kurze Nächte als erholsam empfunden werden können bzw. trotz unterdurchschnittlicher Schlafdauer eine gute Schlafqualität vorliegen kann. Das müsste jedoch vor allem für Personen gelten, die weitgehend selbst über ihre Schlafenszeit bestimmen können und regelmäßig Schlaf nachholen können. In unserem Kollektiv kann man davon ausgehen, dass die Schlafdauer stark von externen Faktoren (in unserem Fall der Schlaf-Wach-Rhythmus der Kinder versus dem der Mutter) abhängig und dadurch beispielsweise Ausschlafen nur schwierig möglich ist. Deshalb könnte diesem Punkt durchaus eine starke

Einflussstellung zukommen.

Für eine unverzerrte Betrachtung wäre eine vom PSQI unabhängige Erhebung und Analyse der Schlafdauer notwendig.

## Depression und Stress

Einer der wichtigsten Kofaktoren in der Beschreibung von Schlafstörungen ist die Depression [100]. Dargestellt durch den BDI zeigte diese in allen Untersuchungen einen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität. Methodisch muss die Multivariate Adjustierung mit Distanz betrachtet werden, da hier aufgrund der Fallzahl die Score-Werte beider BDI-Versionen gleichgesetzt wurden. Da sich diese aber innerhalb der einzelnen Schweregrade nur leicht voneinander unterscheiden und beide Scores nicht invers zueinander stehen, ist eine Tendenz gut ablesbar (siehe dazu auch Kapitel 16.3).

Dieser Zusammenhang findet sich auch in der Literatur wieder. Schlaf ist auch lange postpartum bei gesunden Frauen ineffizient [103], was dann zu Stimmungsverschlechterung und postpartaler Depression führen kann [113]. Ob eine depressive Symptomatik den Schlaf beeinflusst oder eine schlechte Schlafqualität zu postpartaler Depression führt, ist dabei umstritten [101, 111]. Die Richtung des Zusammenhangs konnte auch bei uns nicht hergestellt werden. Doch sprechen das spezielle Kollektiv nach Entbindung mit einem hohen Auftreten von schlafstörenden Faktoren sowie das sonst psychiatrisch gesunde Kollektiv mit wenigen manifesten Depressionen im CIDI dafür, dass die Schlafqualität eher zu einer depressiven Stimmung führt als anders herum.

Bei unseren Frauen nach insulinpflichtigem GDM fand sich gegenüber den Kontrollen eine etwas stärker ausgeprägte depressive Symptomatik. Dieser Zusammenhang konnte bereits an anderer Stelle gezeigt werden [26]. Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer postpartalen Depression nach GDM wie Sectio oder Gewichtszunahme in der Schwangerschaft werden diskutiert, andere Risikofaktoren wie Depression in der Vor- oder Familiengeschichte oder niedrige soziale Unterstützung gelten als robuster [104]. Da die Depression in der vorliegenden Analyse als Kofaktor betrachtet wurde, wurden sozioökonomische Einflüsse auf eine Depression nicht vertiefend analysiert. Ob der GDM als alleiniger Risikofaktor gegenüber genannten Faktoren auf eine Depression wirkt, bleibt damit offen. Da die Probandinnen mit Gestationsdiabetes ihre Diagnose kennen und die Insulintherapie eine nicht unaufwendige Therapie bezüglich Schulung und Handhabung darstellt, könnte der signifikante Unterschied zu den Kontrollen durch diese psychologische Komponente beeinflusst sein. Vielleicht kann man auch hier davon ausgehen, dass die

*15. Einfluss von Kofaktoren auf die Schlafqualität*

---

Erkrankung in der Schwangerschaft mit einer höheren Anspannung in Hinblick auf die Gesundheit des Kindes und auf das eigene erhöhte Diabetesrisiko einhergeht [26, 132]. Dass Stress und Depression bei unseren Frauen nach GDM eng miteinander verknüpft sind, zeigt der hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Stress im PSS und BDI ( $p < 0.001$ ).

Ein für sich stehender Unterschied des Stressniveaus zwischen Fällen und Kontrollen sowie einen unabhängigen Einfluss auf die Schlafqualität ergab sich jedoch bei uns nicht. In einer longitudinalen Studie zu Stimmung und Ängstlichkeit bei Frauen mit GDM, konnte zwar eine erhöhte Ängstlichkeit nach Diagnosestellung gesehen werden, die sich aber bis 6 Wochen postpartum wieder auf das Level der Kontrollen zurückgebildet hatte [27]. Damit scheint der Faktor Erkrankung als möglicher Stressfaktor in diesem Kollektiv eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

Insgesamt scheinen Frauen mit kleinen Kindern entgegen der Vermutung ausgeglichener zu sein als der entsprechende Altersdurchschnitt. Unsere Frauen lagen im PSS-10 durchschnittlich 3 bis 4 Punkte niedriger als eine gemischte Population im gleichen Alter (25-34 Jahre: 17.5, 35-44 Jahre: 16.4 [22]). Dies kann allerdings nur als Anhaltspunkt dienen, da die Diagnose GDM nicht berücksichtigt und sich die Stressoren zudem wesentlich unterscheiden dürften (beispielsweise kleine Kinder versus Berufstätigkeit). Vielleicht haben kleine Kinder einen beruhigenden Effekt auf die Lebensführung, vor allem wenn man bedenkt, dass die Mütter größtenteils noch nicht wieder berufstätig sind. Dafür spricht auch der fehlende Zusammenhang zwischen PSS-Score und Anzahl der Kinder ( $p = 0.081$ ) oder Alter des jüngsten Kindes ( $p = 0.912$ ).

Stress hängt zudem sehr von der persönlichen Resilienz ab, also wie mit stressigen Situationen umgegangen werden kann und inwiefern man sich diesen Situationen gewachsen fühlt. Somit wäre ein weiterer Ansatz Persönlichkeitsmerkmale zu erheben, die eine hohe bzw. niedrige Resilienz begünstigen, und diese als weitere Einflussfaktoren auf Stress und Depression zu untersuchen.

## Systolischer Blutdruck

Als weiterer unabhängiger Faktor stand der systolische Blutdruck im Zusammenhang mit einer schlechten Schlafqualität. Dies konnte bereits dargestellt werden [41], wobei hier keine Adjustierung nach möglichen Kofaktoren erfolgte.

Die Richtung der Kausalität zwischen Blutdruck und Schlafqualität lässt sich nicht ableiten. Logisch betrachtet ist eine durch hohen Blutdruck bedingte schlechte Schlafqualität

*15. Einfluss von Kofaktoren auf die Schlafqualität*

---

eher unwahrscheinlich, da sich eine hoher Blutdruck körperlich erst im Rahmen einer hypertensiven Krisen bemerkbar macht (Kopfschmerzen, motorische Unruhe, Nasenbluten, Dyspnoe)[112] und dies ein internistischer Notfall mit teils intensivpflichtiger Behandlung darstellt und damit zum Ausschluss der Probandin geführt hätte. Über den Kofaktor Stress liese sich der Zusammenhang mit schlechtem Schlaf möglicherweise herleiten, jedoch korrelierte der Stress hier nicht mit dem systolischen Blutdruck und beeinflusste den Schlaf für sich genommen nicht.

Dagegen gibt es Hinweise für erhöhten Blutdruck als Folge von Schlafstörungen [155]. Auch konnte explizit eine schlechte Schlafqualität in Zusammenhang mit einer erhöhten Steifigkeit des arteriellen Systems unabhängig weitere kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Typ 2 Diabetikern gezeigt werden [108]. Bei unseren Probandinnen wurde eine Arteriosklerose oder Gefäßversteifung nicht untersucht. Das in genannter Studie untersuchte Kollektiv war im Schnitt 20 Jahre älter und die Vergleichbarkeit somit trotz Adjustierung nach kardiovaskulären Faktoren mit Vorsicht zu betrachten. Dennoch zeigt diese Studie eine mögliche Langzeitfolge von schlechter Schlafqualität, der auch unsere Probandinnen ausgesetzt sein könnten.

Frauen mit GDM leiden öfters auch an Hypertonus und Präeklampsie in der Schwangerschaft. Die Verbindung scheint dabei über eine proinflammatorische Reaktion zu bestehen, die mit einer vaskulären Schädigung assoziiert ist und auch nach Entbindung bestehen bleibt. Im weiteren Verlauf entwickeln Frauen mit Hypertonie in der Schwangerschaft häufiger einen anhaltenden Hypertonus [19]. Unsere Frauen nach GDM zeigten vergleichsweise zu den Kontrollen keine erhöhten systolischen Blutdrücke. Jedoch korrelierte das CRP, als Marker für eine Entzündungsreaktion, signifikant mit dem systolischen Blutdruck ( $p=0.004$ ). Damit stellt sich die Frage, ob eine länger andauernde Erhöhung proinflammatorischer Marker Ursache für eine Vaskulopathie und damit für eine Blutdruckerhöhung im Kollektiv nach Gestationsdiabetes sein könnte.

## 16. Methodische Diskussion der Fragebögen

### 16.1. Rücklauf

Der Rücklauf der Fragebögen von 78 bis 86% entsprach einer guten Responsequote. Insgesamt zeigten die Kontrollen eine prozentual höhere Rücklaufquote als die Fallgruppen. Dies könnte auf die Rekrutierungszeit zurückzuführen sein, was mit dem in den Limitationen erläuterten Unterschied der Rekrutierungszeit zwischen Fällen und Kontrollen zusammenhängen könnte. Schließlich wurden die Frauen nach einiger Zeit telefonisch kontaktiert, wenn Fragebögen und/oder andere Daten fehlten. Somit konnte ein Großteil der Fragebögen insbesondere der Kontrollen zügig zurückgewonnen werden, da auch im Hinblick des näher rückenden Kohortenschlusses, explizit darum gebeten wurde. Zudem kann man bei den Kontrollen von einem insgesamt sehr motivierten Kollektiv ausgehen (siehe dazu auch Kapitel 17). Da aber auch innerhalb der Fallgruppen die Responsequote ausreichend hoch war ( $>79\%$ ), kann von einer guten Vergleichbarkeit ausgegangen werden.

Während der Rekrutierung wurde auf eine flüssige Verständigung als Ausschlusskriterium geachtet. Die meisten Frauen waren Muttersprachler oder Frauen mit sehr guten Deutschkenntnissen. Eine Fragebogenmappe wurde mit Hilfe eines Übersetzers ausgefüllt, ein Bogen wegen offensichtlicher Verständnisproblemen nicht ausgegeben. Alle ausgefüllte Fragebögen wurden dann in der Auswertung gleichwertig behandelt. Die Verzerrung hinsichtlich der Sprache ist somit, auch aufgrund des hohen Anteils an Frauen mit Abitur (83%), als gering einzustufen.

### 16.2. Erhebung der Schlaffaktoren

**PSQI:** Für die Darstellung der Schlafqualität wurde der Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI) verwendet. Dieser ist ein validierter Fragebogen [16], der auch bei Frauen in der Schwangerschaft [78, 107] oder postpartum [31] eingesetzt wurde.

*16.2. Erhebung der Schlaffaktoren*

---

**Schlafdauer:** Die Angaben zur Schlafdauer wurden dem PSQI entnommen. Somit hängen die Ergebnisse voneinander ab.

Zwischen objektiver Schlafdauermessung (Hüft-Aktigraphie) und subjektiven Angaben zur Schlafdauer besteht eine moderate Korrelation ( $\rho=0.450$ ). Die Angaben fallen dabei systematisch zwischen einer halben und eineinhalb Stunden länger als die objektiven Messungen aus; je geringer die Stundenzahl, desto größer die Differenz [84]. Dies impliziert einen systematischen Fehler vor allem bei den Kurzschläfern. Die Studie untersuchte jedoch lediglich 3 Nächte im Vergleich zum PSQI, der einen Durchschnitt der letzten 30 Tage erfragt. In diesem Zeitraum ist eine größere Variabilität möglich, sodass man davon ausgehen kann, dass die Angaben einen Durchschnitt widerspiegeln, nach dem die Frauen als Kurz-, Normal- oder Langschläfer eingeteilt werden können.

Entscheidend ist außerdem, dass der Einfluss der Schlafdauer auf das Diabetesrisiko in den in dieser Arbeit zitierten Studien ebenfalls mit Selbstangaben zur Schlafdauer gezeigt wurde und somit die Vergleichbarkeit bestehen bleibt.

**ESS:** Bei der Epworth Sleep Scale handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der Tagesschläfrigkeit [63]. Auch für Schwangerschaft und postpartale Phase wurde er bereits verwendet [59, 60, 78].

**Anzahl des nächtlichen Aufwachens:** Die Frage „*Wie häufig stehen Sie nachts aufgrund des Kindes auf?*“ zeigte eine große Antwortbreite von ein bis zehn Mal pro Nacht. Dabei handelt es sich um eine offene, nicht validierte Frage. Nicht erfasst wird, inwieweit Probandinnen Störungen durch weitere Kinder im Haushalt oder anderweitige nächtliche Störungen (Toilettengang, unruhiger Schlaf des Partners o.ä.) in diese Angaben miteinbezogen und für welchen Zeitraum (letzte Woche, letzter Monat etc.) die Antwort im Einzelnen gegeben wurde. Unter Umständen ist das Indexkind nicht unbedingt der unruhigere Schläfer gegenüber einem älteren Geschwisterkind.

Auch die Angabe, wie häufig nachts noch gestillt wurde und ob dies in die Anzahl einfluss, fehlt in diesem Zusammenhang. Allerdings scheint Stillen keinen größeren Einfluss auf nächtliches Erwachen, die Schlafdauer oder die Tagesschläfrigkeit gegenüber Flaschenfüttern oder einer Kombination aus beidem zu haben [30, 102], sodass dieser Aspekt nicht stark ins Gewicht fallen dürfte. Ein Blick in die Datenverteilung zeigt, dass die 8 Probandinnen mit häufigem nächtlichen Aufstehen ( $\geq 6$  mal) zur Hälfte bereits abgestillt hatten und keinen Zusammenhang mit der Zeit nach Entbindung ( $p=0.952$ ) oder der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften zeigten ( $p=0.270$ ) sodass in unserer Kohorte das Alter des jüngsten Kindes und die Anzahl der Kinder im Haushalt keinen grundlegenden Einfluss auf die Häufigkeit des nächtlichen Aufstehen zu haben scheinen. Die Zahl von

*16.2. Erhebung der Schlaffaktoren*

---

mehrheitlich 1 bis 3 Mal Aufstehen pro Nacht scheint plausibel. Dieser Wert fand sich auch für Frauen drei Monate postpartum [102].

**Dauer bis zu Wiedereinschlafen:** Auch die offene, nicht validierte Frage „*Wie schnell schlafen Sie danach wieder ein?*“ lässt einigen Antwortspielraum zu und wurde nicht validiert. Deshalb wurde in der Auswertung eine Kategorisierung vorgenommen (für die erste halbe Stunde in 10min-Abschnitte, die nächste halbe Stunde zusammengefasst sowie alle Angaben über 60min). Hintergrund für diese Einteilung ist der Bezug der Dauer des Wiedereinschlafens zur als effektiv angegebenen Schlafdauer. Die Verkürzung der gesamten Verweildauer im Bett kann bei weniger als 20min vernachlässigt werden, sofern es ein einmaliges Ereignis bleibt. Betrachtet man nun die Angaben der Probandinnen mit einer Einschlafzeit >20min (n=12) in Zusammenhang mit der Häufigkeit des Aufstehens und hinsichtlich der Plausibilität der Angaben zur Schlafdauer, ist bei diesen Probandinnen eine berechnete Verweildauer im Bett zwischen 4.5h und 11h zu verzeichnen. Montgomery-Downs et al. zeigten eine aktigraphisch gemessene Verweildauer von 8h (Range 6 bis 10.5h) für Frauen 4 Monate postpartum [103]. Somit befinden sich die Angaben zu Einschlafdauer und Aufstehenshäufigkeit unserer Probandinnen im Bereich des Plausiblen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Beantwortung der freien Fragen grundsätzlich in sich schlüssig erfolgte. Eine wirkliche Differenzierung, ob die Angaben zur effektiven Schlafdauer durch die Dauer des Wiedereinschlafens beeinflusst wurden, kann so natürlich nicht dargestellt werden.

Damit ist die Aussagekraft sehr niedrig und hier nur orientierend zu verwenden.

Grundsätzlich ist eine polysomnographische Untersuchung eine genauere Methode, objektive Angaben über das Schlafverhalten zu erhalten. Zusätzliche Parameter wie Störung der Schlafphasen könnten miterhoben werden. Allerdings spiegelt diese Methode allenfalls wenige Nächte in ungewohnter Umgebung wieder und müsste im speziellen Fall der vorliegende Kohorte mit Kind bzw. Kindern und bestenfalls Partner durchgeführt werden, um diese Störfaktoren im Schlafverhalten mitzuberoücksichtigen. Der Aufwand für eine angestrebte Probandenzahl von 300 Probandinnen wäre enorm, die Akzeptanz der Frauen dürfte gering ausfallen, der Einfluss der fremden Umgebung auf die Kinder wäre nicht einschätzbar. Allenfalls könnten sich aktigraphische Untersuchungen in Kombination mit Fragebögen oder Tagebüchern anschließen, um objektive Messungen zu erhalten. Allerdings wäre für das hier verwendete Studiendesign ebenfalls eine hohe Akzeptanz vorausgesetzt. Für die Verwendung von Fragebögen spricht, dass sich diese für eine jährliche Verlaufskontrolle eignen.

## 16.3. Erhebung der psychologischen Kofaktoren

Schlafstörungen sind ein Symptom bei Depression und Stress [54, 134, 146], weshalb diese als Einflussfaktoren auf die Schlafqualität berücksichtigt wurden.

Ein weiterer Bestandteil der Arbeit lag zudem darin, anhand des vorliegenden Kollektivs allgemeine psychiatrische Grunderkrankungen bei Frauen nach Entbindung mithilfe des CIDI (Critical Diagnostic Interview) auszuschließen und die Plausibilität des Depressionsfragebogens (BDI) zu überprüfen.

**BDI:** Der Beck-Depression-Inventory (BDI) ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung depressiver Symptome [7, 156]. Da eine ältere (BDI-I) und eine neuere Version (BDI-II) verwendet wurden, war eine direkte Auswertung der Scorewerte nur bedingt möglich. Da beide Versionen für sich genommen validiert und reliabel sind [8, 80], können jedoch die inhaltlichen Aussagen der beiden Versionen gegenübergestellt werden. Unterschiedliche Summenscores führen zu den Kategorien 'keine Depression', 'leichtes depressives Syndrom', 'mittelgradiges depressives Syndrom', 'schweres depressives Syndrom' [118]. Nach dieser kategoriellen Einteilung fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen GDMmit und Kontrollen. Nicht beurteilt werden kann, inwiefern sich die depressive Symptomatik im Detail zwischen den beiden BDI-Gruppen unterscheidet und ob die Ausgabe des BDI-II an die BDI-I-Gruppe zu wesentlich anderen Ergebnissen geführt hätte. Vermutlich muss man davon ausgehen, dass einige Frauen, die den BDI-I ausfüllten, (nach DSM-III-Kriterien) falsch negativ eingeordnet wurden, da einige Themenbereiche in diesem nicht abgefragt werden (z.B. Agitation, Konzentrationsschwierigkeiten, Gefühl der Wertlosigkeit). Davon wäre am ehesten die Gruppe GDMmit betroffen, die mit 20 BDI-I-Fragebögen anteilig die meisten 'veralteten' Bögen erhielt. Es kann also sein, dass sich der Anteil erhöhter Scores v.a. in der Gruppe GDMmit verschoben hätte. Da bereits ein signifikanter Unterschied der kategoriellen Einteilung zwischen GDMmit und Kontrollen gezeigt wurde, bliebe jedoch die Aussage, dass Frauen nach GDM mit Insulin eher zu depressiven Symptomen neigen, bestehen.

Die Kontrollgruppe kann weiterhin als unauffällig bezüglich einer Depression betrachtet werden. Vergleichbare BDI-II-Werte gesunder Frauen 2 bis 3 Monate postpartum stimmen mit dem Median unserer Kontrollen überein [25, 44] (s. Abbildung 16.1).

Im Folgenden soll diskutiert werden, wie sicher seine Aussagen im Vergleich zum CIDI sind und inwieweit sich der BDI postpartal als Instrument eignet.

Grundsätzlich findet sich eine gute Übereinstimmung der Aussagen des BDI mit den Diagnosen des CIDs, wobei vor allem Diagnosen des CIDI durch den BDI wiedergegeben

16.3. Erhebung der psychologischen Kofaktoren

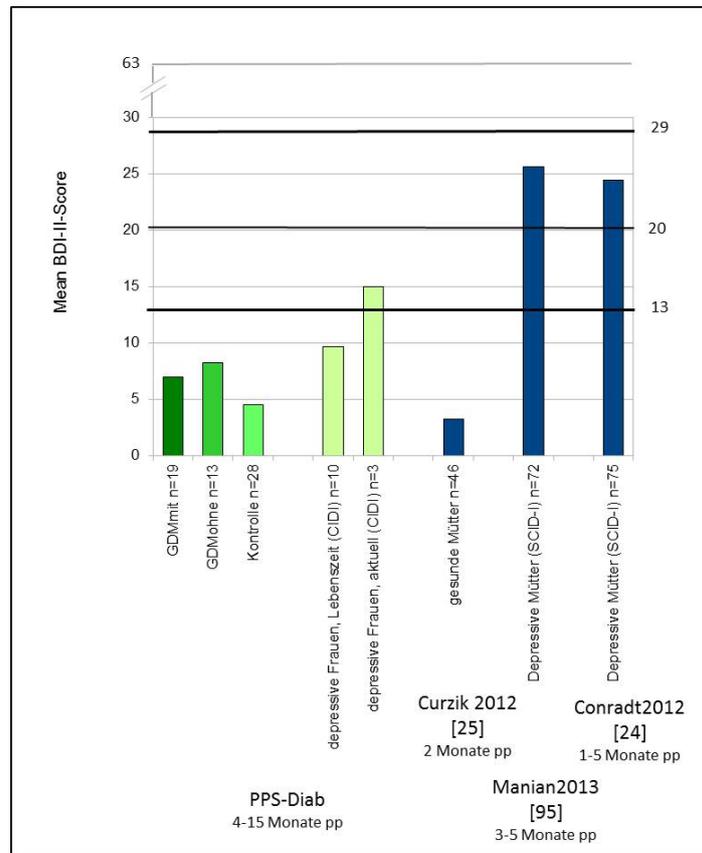


Abbildung 16.1.

Vergleich des BDI-II-Mittelwerts zwischen Fällen und Kontrollen sowie publizierten Scores. Fälle und Kontrollen (grün) lagen weit unterhalb der Vergleichswerte aus Fall-Kontroll-Studien (blau), die die BDI-II-Scores mit Depressions-Diagnosen aus dem SCID-I, einem dem CIDI vergleichbaren Diagnoseinstrument, gegenüberstellten [24, 95].

*16.3. Erhebung der psychologischen Kofaktoren*

---

werden. Erhöhte BDI-Scores im Rahmen von dysthymen Stimmung werden jedoch im CIDI nicht erfasst [1]. Somit scheint der BDI sensibler für Stimmungsschwankungen zu sein, die noch unterhalb einer klinisch manifesten Depression liegen.

Evans et al. untersuchte die depressive Stimmung von 12.000 Frauen postpartum mittels des Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). 9% der befragten Frauen gaben zwei Monate postpartum einen erhöhten Score-Wert an, acht Monaten postpartum waren es immer noch 8% [35]. Unsere Probandinnen zeigten mit insgesamt 16% ein doppelt so hohes Auftreten depressiver Symptome im BDI. Der EPDS wurde gegenüber des BDI als genaueres Instrument für die Detektion einer postpartalen Depression beschrieben [50]. Als Ursache betrachten Su et al. die eher somatische Ausrichtung des BDI im Gegensatz zu den Fragen zu rein psychischen Auffälligkeiten im EPDS. Im Zusammenhang mit der Schwangerschaft und Fehlinterpretationen von körperlichen Beschwerden kann es dadurch zu falsch positive Ergebnissen im BDI kommen [144], womit die unterschiedlich starke Ausprägung der Prävalenz erklärt werden könnte.

Eine zu hohe falsch positive Rate kann auch durch den Vergleich des BDIs mit dem Critical Diagnostic Interview (CIDI) vermutet werden. Von 14 erhöhten BDI-Scores zeigten nur zwei Probandinnen eine andauernde Depression im CIDI, sowie zwei eine Zwangsstörung ohne depressive Symptome.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Conradt et al., die den BDI dem SCID-I, einer Form des CIDs, gegenüberstellten. Frauen (1 bis 5 Monate postpartum) mit einem BDI-II-Score  $>12$  wurden zusätzlich mit dem SCID-I in depressiv und nicht-depressiv eingeteilt. Die depressiven Frauen unterschieden sich dabei signifikant in Bezug auf Traurigkeit, Pessimismus, Interessenverlust und Änderung des Appetits zu den nicht depressiven Frauen mit erhöhtem BDI-II-Score. Auch diese Autoren kommen zu dem Schluss, dass der BDI bei einem postpartalen Kollektiv nur zurückhaltend eingesetzt werden sollte, da viele Symptome nach der Schwangerschaft physiologisch auftreten und somit zu falsch positiven BDI-Scores führen und damit eine depressive Symptomatik überrepräsentieren können [24]. Damit erklärt sich zum einen die niedrige Übereinstimmung der CIDI-Diagnosen mit den BDI-Ergebnissen und führt zum anderen die Limitation des BDIs in einem postpartalen Kollektiv vor Augen.

Dennoch wurde der BDI trotz der genannten postpartalen Einschränkung und Tendenz zu falsch positiven Scores zur Ermittlung eines depressiven Syndroms ausgewählt, da bisher nicht genau definiert wurde, nach welcher Zeit postpartum der BDI wieder aussagekräftig genug ist und das Studiendesign der PPS-Studie jährliche Befragungen, also einen Verlaufparameter auch über die postpartale Zeit hinaus, vorsieht. Der Summenscore des BDI stellt hierfür eine gute Verlaufskontrolle dar.

*16.3. Erhebung der psychologischen Kofaktoren*

---

Neben der Möglichkeit des Vergleichs mit dem BDI wurde der CIDI auch dazu verwendet, das Kollektiv auf sonstige psychiatrische Diagnosen zu untersuchen. Es zeigten sich ausschließlich die beiden auf die Lebenszeit bezogenen Diagnosen Depression (11%) und Zwangsstörung (3%).

In einer großen, landesweiten amerikanischen Studie mit mehr als 200.000 Teilnehmern konnte eine Lebenszeitprävalenz für eine Depression von 14 bis 16% im Alter von 25-35 Jahren festgestellt werden. Aktuell bestehende depressive Symptomatik wurden von 8% der Befragten angegeben [143]. Auch wenn bei diesen Werten sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen wurden, zeigt sich eine relativ gute Übereinstimmung mit der Lebenszeitprävalenz für eine Depression bei unseren Probandinnen (11%). Der kleine verbleibende Unterschied könnte neben dem Einschluss beider Geschlechter damit erklärt werden, dass es sich bei den Amerikanern um einen Mittelwert mit großen regionalen Unterschieden handelt. Für eine eher niedrige Prävalenz innerhalb unseres Kollektivs spricht, dass die Datenerhebung der Depression in der amerikanischen Studie mit der Frage, ob ein Arzt oder Psychotherapeut die Diagnose gestellt hätten, erfolgte, wohingegen beim CIDI detailliert Symptome und deren Dauer erfragt werden, sodass auch Depressionen ohne einen Arzt detektiert werden können. Der CIDI auf die amerikanische Studie angewandt hätte sehr wahrscheinlich zu einer höheren Prävalenz geführt, da auch Fälle, die keinen Arzt konsultierten, erkannt worden wären. Somit kann man davon ausgehen, dass das Auftreten einer Depression in unserem Kollektiv sogar eher unterhalb der Lebenszeitprävalenz der altersentsprechenden Vergleichsgruppe zu finden ist.

Als weiterer Einflussfaktor auf den Schlaf wurde der subjektive Stress mittels der Perceived Stress Scale (PSS-10) erhoben. Dieser Fragebogen ist in der englischen Version validiert [22, 23]. Die deutsche Version verwendet eine 1 Punkt höhere Skalierung. Um einen Vergleich mit der englischsprachigen Literatur zu ermöglichen, wurden deshalb den Studienergebnissen in der Diskussion 10 Score-Punkte abgezogen. Ein Ergebnis von beispielsweise 13 Punkten entspricht somit einem Vergleichswert von 3 Punkten in der Literatur.

Unsere Probandinnen zeigten einen medianen Score von 21 bzw 23 Punkten, der sich zwischen Fällen und Kontrollen nicht unterschied. Passend dazu veröffentlichten Keim et al. einen PSS-Wert von 13 (SD 5.9) für Frauen 4 Monate postpartum [67], der für eine gewisse Vergleichbarkeit trotz geänderter Skalierung spricht.

Somit spielt der Kofaktor Stress in unserem Kollektiv für sich genommen eine eher untergeordnete Rolle.

## 17. Allgemeine Limitationen und Stärken

Bei der PPS-Diab-Studie handelt sich um eine prospektive Studie, die deskriptiv eine Kohorte Frauen nach Entbindung hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes Typ 2 und dem Einfluss verschiedenster Parameter auf diese Entwicklung untersucht. Die vorliegende Arbeit beschreibt in einer ersten Querschnittsanalyse das erste Drittel des Kollektivs und untersucht dann den Zusammenhang der Glukosetoleranz mit Einzelaspekten des Schlafs und möglichen Einflussfaktoren. Dafür wurde eine große Menge an Daten erhoben, die nur zum Teil hier verwendet werden konnten. Für die Auswahl der Kofaktoren wurden bereits publizierte Parameter herangezogen, die als ursächlich für die Entwicklung eines Diabetes nach GDM beschrieben wurden oder Auswirkungen auf den Schlaf haben könnten. Im Rahmen einer Publikationsbias wurden neue mögliche oder darüberhinausgehende Zusammenhänge, die speziell für dieses Kollektiv gelten könnten, somit nicht betrachtet. Die Parameter wurden zunächst zwischen Fällen und Kontrollen dargestellt und im Verlauf in Zusammenhang mit Glukosetoleranz- und Insulinsensitivitäts-Werten gestellt. Dadurch entstanden zunächst statistische Ergebnisse und Zusammenhänge, die noch keine Aussage über eine mögliche Kausalität geben können. In der multivariaten Analyse wurde dann mit Limitation der Fallzahl nach dem stärksten Modell gesucht ( $R^2$ ) bzw. der Einfluss der psychosomatischen Parametern in thematischen Modellen untersucht.

Die Erhebung der Daten folgte einem strukturierten Ablauf. Für die Erhebung der Daten des oralen und venösen Glukosetoleranztest sowie die Erhebung anthropometrischer Daten wurden standardisierte Methoden verwendet. Die Auswahlkriterien für die Zuordnung zu Fall- und Kontrollgruppe wurde streng durch Überprüfung der oGTT-Werte in der Schwangerschaft im Mutterpass oder durch telefonische Rückfrage beim behandelnden Arzt überprüft und somit die Informationsbias minimiert.

Da die Rekrutierung konsekutiv in den Frauenkliniken der Innenstadt sowie Großhadern erfolgte, dürfte die Selektionsbias bezüglich der Grundpopulation Frauen nach Entbindung gering ausfallen. Allerdings wurden in den ersten 6 Monaten der Rekrutierung zur Etablierung der Strukturen zunächst nur Frauen nach GDM eingeschlossen. Die Mehrheit der Kontrollen wurde vor Ende des ersten Kohortenschluss rekrutiert. Es stellt sich die Frage, ob beispielsweise die höhere Missingquote der Fragebögen bei den Fällen gegenüber

*17. Allgemeine Limitationen und Stärken*

---

den Kontrollen nicht auch dadurch beeinflusst wurde. Bei Probandinnen kurz vor Kohortenschluss wurde die Dringlichkeit einer zügigen Bearbeitung der Fragebögen verdeutlicht. Damit ist nicht auszuschließen, dass einige Frauen der GDM-Gruppe die Fragebögen mit einer deutlichen Latenz zum oGTT ausfüllten und die Angaben sich eigentlich auf einen anderen Zeitraum als der Zeitpunkt des oGTTs beziehen. Gegen einen starken Einfluss spricht, dass auch auf mehrfache Nachfrage nur sehr wenige Fragebögen nach einem längeren Zeitraum noch zurückgesandt wurden. Wenn dies der Fall war, handelte es sich meist um die bereits während des oGTT ausgefüllten Fragebögen. Somit ist diese Verzerrung als eher gering einzuordnen.

Vermutlich muss man davon ausgehen, dass das GDM-Kollektiv, das sich freiwillig zu der Studie bereit erklärte, ein großes Interesse an der Erkrankung, an den eigenen Risikofaktoren oder an den Ergebnissen hat. Ähnliches gilt für die Kontrollen. Das spiegelt sich auch an dem hohen Anteil an Akademikerinnen wieder (68%). Die Ergebnisse fallen damit vermutlich ein Stück weit zu positiv aus, da man davon ausgehen kann, dass Frauen, die sich freiwillig melden eher zu den gesünder lebenden Personenkreis gehören.

Da sich die Fragebögen auf einen Zeitraum bis zu einem Monat, der CIDI sich sogar auf die Lebenszeit bezieht, kann es leicht im Rahmen einer Recall-Bias zu Verzerrungen der Angaben kommen. Die Auswahl weitgehend validierter Fragebögen für einen bestimmten Zeitraum tritt diesem Effekt entgegen.

Eine wesentliche Limitation der Analyse besteht in der niedrigen Fallzahl innerhalb der einzelnen Gruppen. Es handelt sich dabei um die erste Querschnittsanalyse der PPS-Diab-Studie, die erste signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigen und Tendenzen hinsichtlich möglicher Zusammenhänge psychosomatischer Faktoren und der Glukosetoleranz verzeichnen soll. Die niedrige Fallzahl wurde dadurch verstärkt, dass in allen weiterführenden Analysen nur die Probanden mit ausgefülltem PSQI einbezogen wurden ( $n=61$ ). Dies wurde so gewählt, da der PSQI-Score der einzige Parameter war, der mit dem 2h-Wert im oGTT korrelierte und darauf aufbauend mögliche Einflussfaktoren betrachtet wurden. Eine Selektionsbias bezüglich Baselinecharakteristika und Fragebogenscores konnte für dieses Subkollektiv ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 9.2).

Die niedrige Fallzahl ( $n=61$ ) wurde vor allem bei den multivariaten Analysen relevant. Aufgrund der Fallzahl konnten dort nur wenige Parameter einfließen. Die Auswahl erfolgte nach signifikant korrelierenden Parametern. Inwieweit eine Kausalität wirklich gegeben ist und welche biochemische Mechanismen wirken, wurde damit nicht untersucht.

Damit sind das prospektive Design, standardisierte Abläufe und Methoden, die Minimierung von Selektions- und Informationsbias und die Verwendung validierter Fragebögen

*17. Allgemeine Limitationen und Stärken*

---

für die Exploration der Hauptfragestellung als Stärken der Analyse anzusehen. Limitationen entstanden durch Publikations-, Freiwilligen- und Recall-Bias sowie der Fallzahlunterschied innerhalb der einzelnen Gruppen.

## 18. **Ausblick**

Die subjektive Schlafqualität im PSQI ist ein einfach zu erhebender Parameter, der in unserer Studie einen Zusammenhang mit einer verschlechterten Glukosetoleranz und einer verminderten Insulinempfindlichkeit bei Frauen nach Gestationsdiabetes zeigte.

Ein wesentlicher, noch vertieft zu untersuchender Aspekt ist die pathophysiologische Verknüpfung der Schlafqualität mit der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität. Zum einen sollte dieser Zusammenhang in einem größeren Kollektiv nochmals verifiziert werden und zum anderen die Verbindung über Biomarker und damit eine mögliche Kausalität untersucht werden. Einige Biomarker, die im Zusammenhang mit Glukosetoleranz stehen, wurden erwähnt. Neben den bereits genannten könnten im Verlauf der Studie auch Methoden zur Bestimmung des Metaboloms angewendet werden, durch dessen Analyse Erkenntnisse über Zusammenhänge verschiedener Enzymaktivitäten und Stoffwechselwege gewonnen werden können. Insbesondere der Zusammenhang mit dem Fettstoffwechsel bedarf noch einer genaueren Untersuchung. Wünschenswert wäre die Erarbeitung eines Markerprofils, das sich bei Verschlechterung der Schlafqualität charakteristisch verändert und dessen Zusammenhang mit der Glukosetoleranz dann herausgearbeitet werden könnte.

Schlafstörungen nach Entbindung sind bedingt durch die neue Situation mit dem Kind häufig anzutreffen. Depression und ein erhöhter systolischer Blutdruck konnten hier als unabhängige Einflussparameter auf die Schlafqualität gesehen werden. Es bedarf jedoch weitergehenden Analysen mit höherer Fallzahl, unabhängiger Datenerhebung und Untersuchung weiterer Einflussfaktoren sowohl auf die Schlafqualität als auch auf Depression, um Richtung der Kausalität in diesen Zusammenhängen und die Stärke der Einflussfaktoren zu klären. Insbesondere der Einfluss der Depression auf die Glukosetoleranz sollte dabei bei größerer Fallzahl erneut beurteilt werden.

Da eine eingeschränkte Schlafqualität interindividuell verschiedenste Ursachen haben kann, könnten in zukünftigen Studien neben den hier bereits erarbeiteten Punkten weitere Aspekte der Schlafqualität erhoben werden. Dazu gehören beispielsweise das Schlafverhalten der Kinder oder Einflussfaktoren wie Berufstätigkeit und Partnerbeziehung oder metabolische und endokrinologische Veränderungen. Daraus könnte sich ein schlafbezoge-

*18. Ausblick*

---

nes Risikoprofil für Frauen nach Gestationsdiabetes ergeben, anhand dessen Präventionsansätze für eine Verbesserung der Schlafqualität entwickelt werden können.

Im weiteren Verlauf der PPS-Diab-Studie ist eine Interventionsstudie geplant, in dem die Auswirkung von Präventionsmaßnahmen durch Eliminierung möglicher Risikofaktoren (nicht nur der Schlafqualität) auf die Glukosetoleranz bei Frauen nach GDM untersucht und pathophysiologische Verbindungen gezeigt werden sollen.

# Zusammenfassung

## Zusammenfassung

Schlafstörungen wurden als einer der Risikofaktoren identifiziert, die das Auftreten eines Typ 2 Diabetes (T2DM) begünstigen. Frauen mit Gestationsdiabetes (GDM) haben ein generell erhöhtes Risiko im Verlauf ihres Lebens, an einem Diabetes Typ 2 zu erkranken. Zudem sind Schlafstörungen bei jungen Müttern sehr häufig vorzufinden.

Ziel der Vorliegenden Arbeit war es deshalb, den Zusammenhang zwischen Schlafqualität und Glukosestoffwechsel bei Frauen im ersten Jahr nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes zu untersuchen.

Auch in der eigenen Kohorte bestätigte sich ein erhöhtes Risiko der Frauen nach GDM für postpartale Glukosestoffwechselstörungen gegenüber Kontrollprobandinnen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich wesentlicher klinischer Baselinecharakteristika (BMI, Blutdruck, Alter, Anzahl der Entbindungen, Laboruntersuchungen) nicht voneinander.

Zur Analyse der individuellen Schlafqualität wurde der Pittsburgh Sleep Quality Inventory, ein validierter Fragebogen, eingesetzt. Damit konnte ein Zusammenhang zwischen einer schlechten Schlafqualität und einer verminderten Glukosetoleranz bei Frauen nach GDM gezeigt werden. Dieser Zusammenhang blieb auch unter Einbeziehung relevanter psychologischer Kofaktoren wie Stress und Depression sowie nach Adjustierung nach BMI und Alter bestehen.

Als mögliches pathophysiologisches Bindeglied zwischen einer schlechten Schlafqualität und einer verschlechterten Glukosetoleranz zeigte sich eine erhöhte Insulinresistenz. Die Insulinsekretion war unverändert.

Zusammengefasst konnte die vorliegende Arbeit einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Schlafqualität, verschlechterter Glukosetoleranz und vermehrter Insulinresistenz bei Frauen nach GDM zeigen. Damit wurden zum einen Befunde aus anderen Populationen bestätigt. Zum anderen rücken die vorgelegten neuen Ergebnisse eine besonders vulnerable Risikogruppe in den Fokus: Bei Frauen früh nach GDM liegt ein generell hohes Diabetesrisiko vor. Gleichzeitig sind Schlafstörungen in dieser Lebensphase besonders häufig. Ausgehend von der vorliegenden Arbeit ergibt sich deshalb die Verbesserung der

*18. Ausblick*

---

mütterlichen Schlafqualität in den ersten postpartalen Monaten als eine zusätzliche Präventionsmaßnahme zur Vermeidung eines permanenten Typ-2-Diabetes in dieser Risikogruppe.

Die wesentlichen Limitationen der durchgeführten Analysen sind einerseits die Erfassung der Schlafqualität ausschließlich durch Fragebögen und andererseits die fehlende Möglichkeit des Nachweises kausaler Zusammenhänge, bedingt durch das Querschnittsdesign der Studie. Aufbauend auf die aktuelle Arbeit sollte eine Endpunktstudie mit einer Intervention zur Verbesserung der Schlafqualität nach GDM durchgeführt werden. Hierdurch ließe sich auch die vermutete kausale Rolle einer eingeschränkten Schlafqualität beweisen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2015 im Journal of Psychiatric Research publiziert [40].

# Anhang

## Literaturverzeichnis

- [1] AALTO, A. M. ; ELOVAINIO, M. ; KIVIMAKI, M. ; UUTELA, A. ; PIRKOLA, S.: The Beck Depression Inventory and General Health Questionnaire as measures of depression in the general population: a validation study using the Composite International Diagnostic Interview as the gold standard. In: *Diabetes Care* 197 (2012), Nr. 1-2, S. 163–71. – eng 16.3
- [2] ALLEN, R. P. ; PICCHIETTI, D. ; HENING, W. A. ; TRENKWALDER, C. ; WALTERS, A. S. ; MONTPLAISI, J.: Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. In: *Sleep Med* 4 (2003), Nr. 2, S. 101–19. – eng 5.3
- [3] ASHCROFT, F. M. ; RORSMAN, P.: Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. In: *Cell* 148 (2012), Nr. 6, S. 1160–71. – eng 1.1, 1.1, 14.2
- [4] BAPTISTE-ROBERTS, K. ; BARONE, B. B. ; GARY, T. L. ; GOLDEN, S. H. ; WILSON, L. M. ; BASS, E. B. ; NICHOLSON, W. K.: Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. In: *Am J Med* 122 (2009), Nr. 3, S. 207–214 e4. – eng 1.2, 13
- [5] BARBOUR, L. A. ; MCCURDY, C. E. ; HERNANDEZ, T. L. ; KIRWAN, J. P. ; CATALANO, P. M. ; FRIEDMAN, J. E.: Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. In: *Diabetes Care* 30 Suppl 2 (2007), S. S112–9. – eng 1.2
- [6] BECK, A. T. ; STEER, R. A. ; BALL, R. ; RANIERI, W.: Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. In: *J Pers Assess* 67 (1996), Nr. 3, S. 588–97. – eng 5.3
- [7] BECK, A. T. ; WARD, C. H. ; MENDELSON, M. ; MOCK, J. ; ERBAUGH, J.: An inventory for measuring depression. In: *Arch Gen Psychiatry* 4 (1961), S. 561–71. – eng 5.3, 16.3

- [8] BECK, A.T. ; STEER, R.A. ; GARBIN, M.G.: Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. In: *Clinical Psychology Review* 8 (1988), S. 77–100 5.3, 16.3
- [9] BELLAMY, L. ; CASAS, J. P. ; HINGORANI, A. D. ; WILLIAMS, D.: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet* 373 (2009), Nr. 9677, S. 1773–9. – eng 1.3
- [10] BENHALIMA, K. ; LEURIDAN, L. ; CALEWAERT, P. ; DEVLIEGER, R. ; VERHAEGHE, J. ; MATHIEU, C.: Glucose intolerance after a recent history of gestational diabetes. In: *Int J Endocrinol* 2014 (2014), S. 727652. – eng 1.3
- [11] BERGMAN, M.: Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. In: *Endocrine* (2012). – Eng 1.1, 1.1, 14.2
- [12] BERGMAN, R. N. ; PHILLIPS, L. S. ; COBELLI, C.: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. In: *J Clin Invest* 68 (1981), Nr. 6, S. 1456–67. – eng 5.1
- [13] BROWN, C. D. ; HIGGINS, M. ; DONATO, K. A. ; ROHDE, F. C. ; GARRISON, R. ; OBARZANEK, E. ; ERNST, N. D. ; HORAN, M.: Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. In: *Obes Res* 8 (2000), Nr. 9, S. 605–19. – eng 13
- [14] BUXTON, O. M. ; PAVLOVA, M. ; REID, E. W. ; WANG, W. ; SIMONSON, D. C. ; ADLER, G. K.: Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. In: *Diabetes* 59 (2010), Nr. 9, S. 2126–33. – eng 2.1, 14.2, 14.3
- [15] BUYSSE, D. J. ; HALL, M. L. ; STROLLO, P. J. ; KAMARCK, T. W. ; OWENS, J. ; LEE, L. ; REIS, S. E. ; MATTHEWS, K. A.: Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. In: *J Clin Sleep Med* 4 (2008), Nr. 6, S. 563–71. – eng 5.3
- [16] BUYSSE, D. J. ; REYNOLDS, 3rd C. F. C. F. ; MONK, T. H. ; BERMAN, S. R. ; KUPFER, D. J.: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. In: *Psychiatry Res* 28 (1989), Nr. 2, S. 193–213. – eng 5.3, 8.2, 8.2, 16.2
- [17] BYBERG, S. ; HANSEN, A. L. ; CHRISTENSEN, D. L. ; VISTISEN, D. ; AADAHL, M. ; LINNEBERG, A. ; WITTE, D. R.: Sleep duration and sleep quality are associated

- differently with alterations of glucose homeostasis. In: *Diabet Med* 29 (2012), Nr. 9, S. e354–60. – eng 14.2, 15
- [18] CAPPuccio, F. P. ; D'ELIA, L. ; STRAZZULLO, P. ; MILLER, M. A.: Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. In: *Sleep* 33 (2010), Nr. 5, S. 585–92. – eng 2.1
- [19] CARPENTER, M. W.: Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. In: *Diabetes Care* 30 Suppl 2 (2007), S. S246–50. – eng 15
- [20] CATALANO, P. M. ; TYZBIR, E. D. ; WOLFE, R. R. ; CALLES, J. ; ROMAN, N. M. ; AMINI, S. B. ; SIMS, E. A.: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. In: *Am J Physiol* 264 (1993), Nr. 1 Pt 1, S. E60–7. – eng 1.2
- [21] CHAO, C. Y. ; WU, J. S. ; YANG, Y. C. ; SHIH, C. C. ; WANG, R. H. ; LU, F. H. ; CHANG, C. J.: Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. In: *Metabolism* 60 (2011), Nr. 6, S. 799–804. – eng 14.1
- [22] COHEN, S. ; JANICKI-DEVERTS, D.: Who's Stressed? Distributions of Psychological Stress in the United States in Probability Samples from 1983, 2006, and 2009. In: *Journal of Applied Social Psychology* 42 (2012), S. 1320–1334 15, 16.3
- [23] COHEN, S. ; WILLIAMSON, G.: Perceived Stress in a probability in a sample of the United States. In: *The social psychology of health: Claremont Symposium on applied social psychology* (1988). – Perceived Stress in a probability in a sample of the United States. 5.3, 16.3
- [24] CONRADT, E. ; MANIAN, N. ; BORNSTEIN, M. H.: Screening for Depression in the Postpartum using the Beck Depression Inventory-II: What Logistic Regression Reveals. In: *J Reprod Infant Psychol* 30 (2012), Nr. 5, S. 427–435. – Eng 16.1, 16.3
- [25] CURZIK, D. ; BEGIC, N. J.: The utility of BDI-II in assessment of pre- and postpartum depression symptoms and their relation to labor pain. In: *Psychiatr Danub* 24 (2012), Nr. 2, S. 167–74. – eng 16.3
- [26] DALFRA, M. G. ; NICOLUCCI, A. ; BISSON, T. ; BONSEMBIANTE, B. ; LAPOLLA, A.: Quality of life in pregnancy and post-partum: a study in diabetic patients. In: *Qual Life Res* 21 (2012), Nr. 2, S. 291–8. – eng 2.2, 15
- [27] DANIELLS, S. ; GRENYER, B. F. ; DAVIS, W. S. ; COLEMAN, K. J. ; BURGESS, J. A. ; MOSES, R. G.: Gestational diabetes mellitus: is a diagnosis associated with

- an increase in maternal anxiety and stress in the short and intermediate term? In: *Diabetes Care* 26 (2003), Nr. 2, S. 385–9. – eng 15
- [28] DEFRONZO, R. A. ; TOBIN, J. D. ; ANDRES, R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. In: *Am J Physiol* 237 (1979), Nr. 3, S. E214–23. – eng 5.1
- [29] DEFRONZO, R. A. ; TRIPATHY, D.: Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. In: *Diabetes Care* 32 Suppl 2 (2009), S. S157–63. – eng 1.1
- [30] DEMIRCI, J. R. ; BRAXTER, B. J. ; CHASENS, E. R.: Breastfeeding and short sleep duration in mothers and 6-11-month-old infants. In: *Infant Behav Dev* 35 (2012), Nr. 4, S. 884–6. – eng 16.2
- [31] DORHEIM, S. K. ; BONDEVIK, G. T. ; EBERHARD-GRAN, M. ; BJORVATN, B.: Sleep and depression in postpartum women: a population-based study. In: *Sleep* 32 (2009), Nr. 7, S. 847–55. – eng 13.1, 16.2
- [32] ENGEDA, J. ; MEZUK, B. ; RATLIFF, S. ; NING, Y.: Association between duration and quality of sleep and the risk of pre-diabetes: evidence from NHANES. In: *Diabet Med* 30 (2013), Nr. 6, S. 676–80. – eng 14.1
- [33] ENGEL, B.: Einfluss der Kohlenhydratzufuhr auf den Kohlenhydratstoffwechsel Schwangerer mit und ohne Gestationsdiabetes, gemessen mit dem kontinuierlich messenden Glukosesensor (CGMS, Fa. MedtronicMinimed). Dissertation. (2006) 1.1
- [34] ERNST, S. ; DEMIRCI, C. ; VALLE, S. ; VELAZQUEZ-GARCIA, S. ; GARCIA-OCANA, A.: Mechanisms in the adaptation of maternal beta-cells during pregnancy. In: *Diabetes Manag (Lond)* 1 (2011), Nr. 2, S. 239–248. – Eng 1.2
- [35] EVANS, J. ; HERON, J. ; FRANCOMB, H. ; OKE, S. ; GOLDING, J.: Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. In: *BMJ* 323 (2001), Nr. 7307, S. 257–60. – eng 16.3
- [36] FACCO, F. L. ; KRAMER, J. ; HO, K. H. ; ZEE, P. C. ; GROBMAN, W. A.: Sleep disturbances in pregnancy. In: *Obstet Gynecol* 115 (2010), Nr. 1, S. 77–83. – eng 2.2
- [37] FAERCH, K. ; BORCH-JOHNSEN, K. ; HOLST, J. J. ; VAAG, A.: Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it

- matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? In: *Diabetologia* 52 (2009), Nr. 9, S. 1714–23. – eng 13, 14.2
- [38] FEIG, D. S. ; ZINMAN, B. ; WANG, X. ; HUX, J. E.: Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. In: *CMAJ* 179 (2008), Nr. 3, S. 229–34. – eng 1.2, 14.3
- [39] FERRANNINI, E. ; MARI, A.: How to measure insulin sensitivity. In: *J Hypertens* 16 (1998), Nr. 7, S. 895–906. – eng 5.1
- [40] FERRARI, U. ; KUNZEL, H. ; TRONDLE, K. ; ROTTENKOLBER, M. ; KOHN, D. ; FUGMANN, M. ; BANNING, F. ; WEISE, M. ; SACCO, V. ; HASBARGEN, U. ; HUTTER, S. ; PARHOFER, K. G. ; KLOIBER, S. ; ISING, M. ; SEISSLER, J. ; LECHNER, A.: Poor sleep quality is associated with impaired glucose tolerance in women after gestational diabetes. In: *J Psychiatr Res* 65 (2015), S. 166–71. – eng (document)
- [41] FIORENTINI, A. ; VALENTE, R. ; PERCIACCANTE, A. ; TUBANI, L.: Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. In: *Int J Cardiol* 114 (2007), Nr. 2, S. E50–2. – eng 15
- [42] GALLICCHIO, L. ; KALESAN, B.: Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. In: *J Sleep Res* 18 (2009), Nr. 2, S. 148–58. – eng 2.1
- [43] GANGWISCH, J. E. ; HEYMSFIELD, S. B. ; BODEN-ALBALA, B. ; BUIJS, R. M. ; KREIER, F. ; PICKERING, T. G. ; RUNDLE, A. G. ; ZAMMIT, G. K. ; MALASPINA, D.: Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. In: *Sleep* 30 (2007), Nr. 12, S. 1667–73. – eng 2.1, 8.2, 13.1, 14.1
- [44] GAZAL, M. ; MOTTA, L. S. ; WIENER, C. D. ; FERNANDES, J. C. ; QUEVEDO, L. A. ; JANSEN, K. ; PINHEIRO, K. A. ; GIOVENARDI, M. ; SOUZA, D. O. ; SILVA, R. A. ; PINHEIRO, R. T. ; PORTELA, L. V. ; OSES, J. P.: Brain-derived neurotrophic factor in post-partum depressive mothers. In: *Neurochem Res* 37 (2012), Nr. 3, S. 583–7. – eng 16.3
- [45] GOBL, C. S. ; BOZKURT, L. ; PRIKOSZOVICH, T. ; WINZER, C. ; PACINI, G. ; KAUTZKY-WILLER, A.: Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. In: *Obstet Gynecol* 118 (2011), Nr. 1, S. 71–8. – eng 1.2, 9.3, 13
- [46] GOTTLIEB, D. J. ; PUNJABI, N. M. ; NEWMAN, A. B. ; RESNICK, H. E. ; REDLINE, S. ; BALDWIN, C. M. ; NIETO, F. J.: Association of sleep time with diabetes mellitus

- and impaired glucose tolerance. In: *Arch Intern Med* 165 (2005), Nr. 8, S. 863–7. – eng 14.1
- [47] GRANDNER, M. A. ; JACKSON, N. J. ; PAK, V. M. ; GEHRMAN, P. R.: Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. In: *J Sleep Res* 21 (2012), Nr. 4, S. 427–33. – eng 2.1
- [48] GUZDER, R. N. ; GATLING, W. ; MULLEE, M. A. ; BYRNE, C. D.: Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. In: *Diabet Med* 24 (2007), Nr. 10, S. 1164–7. – eng 1.1
- [49] HARDY, O. T. ; CZECH, M. P. ; CORVERA, S.: What causes the insulin resistance underlying obesity? In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19 (2012), Nr. 2, S. 81–7. – eng 1.1, 14.3
- [50] HARRIS, B. ; HUCKLE, P. ; THOMAS, R. ; JOHNS, S. ; FUNG, H.: The use of rating scales to identify post-natal depression. In: *Br J Psychiatry* 154 (1989), S. 813–7. – eng 16.3
- [51] HEDDERSON, M. M. ; GUNDERSON, E. P. ; FERRARA, A.: Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. In: *Obstet Gynecol* 115 (2010), Nr. 3, S. 597–604. – eng 1.2
- [52] HEIDEMANN, C. ; KROLL, L. ; ICKS, A. ; LAMPERT, T. ; SCHEIDT-NAVE, C.: Prevalence of known diabetes in German adults aged 25–69 years: results from national health surveys over 15 years. In: *Diabet Med* 26 (2009), Nr. 6, S. 655–8. – eng 1.1
- [53] HERDER, C. ; RODEN, M.: Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. In: *Eur J Clin Invest* 41 (2011), Nr. 6, S. 679–92. – eng 1.1
- [54] HOLSBOER-TRACHSLER, E. ; SEIFRITZ, E.: Sleep in depression and sleep deprivation: a brief conceptual review. In: *World J Biol Psychiatry* 1 (2000), Nr. 4, S. 180–6. – eng 16.3
- [55] HUNG, H. C. ; YANG, Y. C. ; OU, H. Y. ; WU, J. S. ; LU, F. H. ; CHANG, C. J.: The association between self-reported sleep quality and overweight in a Chinese population. In: *Obesity (Silver Spring)* 21 (2013), Nr. 3, S. 486–92. – eng 14.1
- [56] HUNT, K. J. ; CONWAY, D. L.: Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? In: *Am J Obstet Gynecol* 198 (2008), Nr. 4, S. 404 e1–6. – eng 13

- [57] HUNTER, L. P. ; RYCHNOVSKY, J. D. ; YOUNT, S. M.: A selective review of maternal sleep characteristics in the postpartum period. In: *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 38 (2009), Nr. 1, S. 60–8. – eng 2.2
- [58] HURSEL, R. ; RUTTERS, F. ; GONNISEN, H. K. ; MARTENS, E. A. ; WESTERTERPLANTENGA, M. S.: Effects of sleep fragmentation in healthy men on energy expenditure, substrate oxidation, physical activity, and exhaustion measured over 48 h in a respiratory chamber. In: *Am J Clin Nutr* 94 (2011), Nr. 3, S. 804–8. – eng 2.1, 14.3
- [59] INSANA, S. P. ; STACOM, E. E. ; MONTGOMERY-DOWNS, H. E.: Actual and perceived sleep: associations with daytime functioning among postpartum women. In: *Physiol Behav* 102 (2011), Nr. 2, S. 234–8. – eng 13.1, 13.1, 16.2
- [60] INSANA, S. P. ; WILLIAMS, K. B. ; MONTGOMERY-DOWNS, H. E.: Sleep disturbance and neurobehavioral performance among postpartum women. In: *Sleep* 36 (2013), Nr. 1, S. 73–81. – eng 2.2, 14.1, 16.2
- [61] IOJA, S. ; WEIR, I. D. ; RENNERT, N. J.: Relationship between sleep disorders and the risk for developing type 2 diabetes mellitus. In: *Postgrad Med* 124 (2012), Nr. 4, S. 119–29. – eng 14.1
- [62] IOZZO, P.: Viewpoints on the way to the consensus session: where does insulin resistance start? The adipose tissue. In: *Diabetes Care* 32 Suppl 2 (2009), S. S168–73. – eng 1.1
- [63] JOHNS, M. W.: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. In: *Sleep* 14 (1991), Nr. 6, S. 540–5. – eng 5.3, 5.1, 8.2, 13.1, 16.2
- [64] JOLLY, M. ; SEBIRE, N. ; HARRIS, J. ; ROBINSON, S. ; REGAN, L.: The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. In: *Hum Reprod* 15 (2000), Nr. 11, S. 2433–7. – eng 14.3
- [65] KAHN, S. E. ; HULL, R. L. ; UTZSCHNEIDER, K. M.: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. In: *Nature* 444 (2006), Nr. 7121, S. 840–6. – eng 14.3
- [66] KAUTZKY-WILLER, A. ; PRAGER, R. ; WALDHAUSL, W. ; PACINI, G. ; THOMASETH, K. ; WAGNER, O. F. ; ULM, M. ; STRELI, C. ; LUDVIK, B.: Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. In: *Diabetes Care* 20 (1997), Nr. 11, S. 1717–23. – eng 1.2

- [67] KEIM, S. A. ; DANIELS, J. L. ; DOLE, N. ; HERRING, A. H. ; SIEGA-RIZ, A. M. ; SCHEIDT, P. C.: A prospective study of maternal anxiety, perceived stress, and depressive symptoms in relation to infant cognitive development. In: *Early Hum Dev* 87 (2011), Nr. 5, S. 373–80. – eng 16.3
- [68] KERNER, W. ; BRUECKEL, J.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie* 7 (2012), Nr. 2, S. 84–87 1.1, 1.1, 1.1, 5.1, (document)
- [69] KESSLER, R. C. ; CALABRESE, J. R. ; FARLEY, P. A. ; GRUBER, M. J. ; JEWELL, M. A. ; KATON, W. ; KECK, P. E. ; NIERENBERG, A. A. ; SAMPSON, N. A. ; SHEAR, M. K. ; SHILLINGTON, A. C. ; STEIN, M. B. ; THASE, M. E. ; WITTCHEN, H. U.: Composite International Diagnostic Interview screening scales for DSM-IV anxiety and mood disorders. In: *Psychol Med* (2012), S. 1–13. – Eng 5.3
- [70] KESSLER, R. C. ; USTUN, T. B.: The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). In: *Int J Methods Psychiatr Res* 13 (2004), Nr. 2, S. 93–121. – eng 5.3
- [71] KIM, C. ; BERGER, D. K. ; CHAMANY, S.: *Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review*. 2007. – eng 1.2
- [72] KIM, C. ; NEWTON, K. M. ; KNOPP, R. H.: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. In: *Diabetes Care* 25 (2002), Nr. 10, S. 1862–8. – eng 1.3
- [73] KLEINWECHTER, H. ; SCHAEFER-GRAF, U. ; BUEHRER, C. ; HOESLI, I. ; KAI-NER, F. ; KAUTZKY-WILLER, A. ; PAWLOWSKI, B.: Gestations diabetes mellitus: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft fuer Gynaekologie und Geburtshilfe. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 6 (2011), Nr. 2, S. 180–90 1.2, 1.2, 1.2, (document)
- [74] KLINGENBERG, L. ; CHAPUT, J. P. ; HOLMBACK, U. ; VISBY, T. ; JENNUM, P. ; NIKOLIC, M. ; ASTRUP, A. ; SJODIN, A.: Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys. In: *Sleep* 36 (2013), Nr. 7, S. 1085–1090. – Eng 2.1, 14.2, 14.3
- [75] KNUTSON, K. L.: Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24 (2010), Nr. 5, S. 731–43. – eng 2.1

- [76] KNUTSON, K. L.: Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? In: *Am J Hum Biol* 24 (2012), Nr. 3, S. 361–71. – eng 2.1, 14.3
- [77] KNUTSON, K. L. ; RYDEN, A. M. ; MANDER, B. A. ; VAN CAUTER, E.: Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. In: *Arch Intern Med* 166 (2006), Nr. 16, S. 1768–74. – eng 14.1
- [78] KO, H. ; SHIN, J. ; KIM, M. Y. ; KIM, Y. H. ; LEE, J. ; KIL, K. C. ; MOON, H. B. ; LEE, G. ; SA-JIN, K. ; KIM, B. I.: Sleep disturbances in Korean pregnant and postpartum women. In: *J Psychosom Obstet Gynaecol* 33 (2012), Nr. 2, S. 85–90. – eng 13.1, 14.1, 16.2
- [79] KOUSTA, E. ; LAWRENCE, N. J. ; GODSLAND, I. F. ; PENNY, A. ; ANYAOKU, V. ; MILLAUER, B. A. ; CELA, E. ; JOHNSTON, D. G. ; ROBINSON, S. ; MCCARTHY, M. I.: Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 59 (2003), Nr. 3, S. 289–97. – eng 1.3
- [80] KUHNER, C. ; BURGER, C. ; KELLER, F. ; HAUTZINGER, M.: [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. In: *Nervenarzt* 78 (2007), Nr. 6, S. 651–6. – ger 16.3
- [81] KWAK, S. H. ; JANG, H. C. ; PARK, K. S.: Finding genetic risk factors of gestational diabetes. In: *Genomics Inform* 10 (2012), Nr. 4, S. 239–43. – eng 1.2
- [82] KYLE, U. G. ; BOSAEUS, I. ; DE LORENZO, A. D. ; DEURENBERG, P. ; ELIA, M. ; GOMEZ, J. M. ; HEITMANN, B. L. ; KENT-SMITH, L. ; MELCHIOR, J. C. ; PIRLICH, M. ; SCHARFETTER, H. ; SCHOLS, A. M. ; PICHARD, C.: Bioelectrical impedance analysis–part I: review of principles and methods. In: *Clin Nutr* 23 (2004), Nr. 5, S. 1226–43. – eng 5.4
- [83] LAIN, K. Y. ; CATALANO, P. M.: Metabolic changes in pregnancy. In: *Clin Obstet Gynecol* 50 (2007), Nr. 4, S. 938–48. – eng 1.2
- [84] LAUDERDALE, D. S. ; KNUTSON, K. L. ; YAN, L. L. ; LIU, K. ; RATHOUZ, P. J.: Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? In: *Epidemiology* 19 (2008), Nr. 6, S. 838–45. – eng 16.2
- [85] LECHNER, A. ; LOHR, R. ; SEISSLER, J.: [Gestational diabetes]. In: *Internist (Berl)* 52 (2011), Nr. 10, S. 1149–57. – ger 1.2, 1.2, 1.2, 1.2

- [86] LENCIONI, C. ; VOLPE, L. ; MICCOLI, R. ; CUCCURU, I. ; CHATZIANAGNOSTOU, K. ; GHIO, A. ; BENZI, L. ; BONADONNA, R. C. ; DEL PRATO, S. ; DI CIANNI, G.: Early impairment of beta-cell function and insulin sensitivity characterizes normotolerant Caucasian women with previous gestational diabetes. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16 (2006), Nr. 7, S. 485–93. – eng 1.3
- [87] LI, L. ; LI, X. ; ZHOU, W. ; MESSINA, J.: Acute Psychological Stress Results in the Rapid Development of Insulin Resistance. In: *J Endocrinol* (2013). – Eng 13
- [88] LIU, R. ; ZEE, P. C. ; CHERVIN, R. D. ; ARGUELLES, L. M. ; BIRNE, J. ; ZHANG, S. ; CHRISTOFFEL, K. K. ; BRICKMAN, W. J. ; ZIMMERMAN, D. ; WANG, B. ; WANG, G. ; XU, X. ; WANG, X.: Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins. In: *Sleep Med* 12 (2011), Nr. 9, S. 914–9. – eng 2.1, 14.2
- [89] LOBNER, K. ; KNOPFF, A. ; BAUMGARTEN, A. ; MOLLENHAUER, U. ; MARIENFELD, S. ; GARRIDO-FRANCO, M. ; BONIFACIO, E. ; ZIEGLER, A. G.: Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes* 55 (2006), Nr. 3, S. 792–7. – eng 1.2, 13
- [90] LORIA, P. ; LONARDO, A. ; ANANIA, F.: Liver and diabetes. A vicious circle. In: *Hepatol Res* 43 (2013), Nr. 1, S. 51–64. – eng 1.1
- [91] LUCASSEN, E. A. ; ROTHER, K. I. ; CIZZA, G.: Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. In: *Ann N Y Acad Sci* 1264 (2012), Nr. 1, S. 110–34. – eng 2.1, 2.1, 8.1, 14.2, 14.3
- [92] LUKE, B. ; BROWN, M. B.: Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. In: *Hum Reprod* 22 (2007), Nr. 5, S. 1264–72. – eng 14.3
- [93] MAGEE, L. ; HALE, L.: Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review. In: *Sleep Med Rev* 16 (2012), Nr. 3, S. 231–41. – eng 2.1
- [94] MANCONI, M. ; GOVONI, V. ; DE VITO, A. ; ECONOMOU, N. T. ; CESNIK, E. ; CASETTA, I. ; MOLLIKA, G. ; FERINI-STRAMBI, L. ; GRANIERI, E.: Restless legs syndrome and pregnancy. In: *Neurology* 63 (2004), Nr. 6, S. 1065–9. – eng 13.1
- [95] MANIAN, N. ; SCHMIDT, E. ; BORNSTEIN, M. H. ; MARTINEZ, P.: Factor structure and clinical utility of BDI-II factor scores in postpartum women. In: *J Affect Disord* 149 (2013), Nr. 1-3, S. 259–68. – eng 16.1

- [96] MATSUDA, M. ; DEFRONZO, R. A.: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. In: *Diabetes Care* 22 (1999), Nr. 9, S. 1462–70. – eng 5.1
- [97] MATTHEWS, D. R. ; HOSKER, J. P. ; RUDENSKI, A. S. ; NAYLOR, B. A. ; TREACHER, D. F. ; TURNER, R. C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetologia* 28 (1985), Nr. 7, S. 412–9. – eng 5.1
- [98] MENDEZ-FIGUEROA, H. ; DAHLKE, J. D. ; DALEY, J. ; LOPES, V. V. ; COUSTAN, D. R.: Prediction of abnormal postpartum glucose tolerance testing in mild gestational diabetes mellitus. In: *J Reprod Med* 59 (2014), Nr. 7-8, S. 393–400. – eng 13
- [99] METZGER, B. E. ; CHO, N. H. ; ROSTON, S. M. ; RADVANY, R.: Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes Care* 16 (1993), Nr. 12, S. 1598–605. – eng 1.3
- [100] MEZICK, E. J. ; HALL, M. ; MATTHEWS, K. A.: Are sleep and depression independent or overlapping risk factors for cardiometabolic disease? In: *Sleep Med Rev* 15 (2011), Nr. 1, S. 51–63. – eng 2.1, 15
- [101] MEZUK, B. ; EATON, W. W. ; ALBRECHT, S. ; GOLDEN, S. H.: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. In: *Diabetes Care* 31 (2008), Nr. 12, S. 2383–90. – eng 2.1, 15
- [102] MONTGOMERY-DOWNS, H. E. ; CLAWGES, H. M. ; SANTY, E. E.: Infant feeding methods and maternal sleep and daytime functioning. In: *Pediatrics* 126 (2010), Nr. 6, S. e1562–8. – eng 13.1, 16.2
- [103] MONTGOMERY-DOWNS, H. E. ; INSANA, S. P. ; CLEGG-KRAYNOK, M. M. ; MANCINI, L. M.: Normative longitudinal maternal sleep: the first 4 postpartum months. In: *Am J Obstet Gynecol* 203 (2010), Nr. 5, S. 465 e1–7. – eng 2.2, 13.1, 13.1, 13.1, 15, 16.2
- [104] NICKLAS, J. M. ; MILLER, L. J. ; ZERA, C. A. ; DAVIS, R. B. ; LEVKOFF, S. E. ; SEELY, E. W.: Factors Associated with Depressive Symptoms in the Early Postpartum Period Among Women with Recent Gestational Diabetes Mellitus. In: *Matern Child Health J* (2012). – Eng 15

- [105] NOLAN, C. J. ; DAMM, P. ; PRENTKI, M.: Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. In: *Lancet* 378 (2011), Nr. 9786, S. 169–81. – eng 1.1
- [106] NOUWEN, A. ; NEFS, G. ; CARAMLAU, I. ; CONNOCK, M. ; WINKLEY, K. ; LLOYD, C. E. ; PEYROT, M. ; POWWER, F.: Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. In: *Diabetes Care* 34 (2011), Nr. 3, S. 752–62. – eng 14.3
- [107] OKUN, M. L. ; SCHETTER, C. D. ; GLYNN, L. M.: Poor sleep quality is associated with preterm birth. In: *Sleep* 34 (2011), Nr. 11, S. 1493–8. – eng 2.2, 16.2
- [108] OSONOI, Y. ; MITA, T. ; OSONOI, T. ; SAITO, M. ; TAMASAWA, A. ; NAKAYAMA, S. ; SOMEYA, Y. ; ISHIDA, H. ; KANAZAWA, A. ; GOSHO, M. ; FUJITANI, Y. ; WATADA, H.: Poor sleep quality is associated with increased arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. In: *BMC Endocr Disord* 15 (2015), S. 29. – eng 15
- [109] PACINI, G. ; FINEGOOD, D. T. ; BERGMAN, R. N.: A minimal-model-based glucose clamp yielding insulin sensitivity independent of glycemia. In: *Diabetes* 31 (1982), Nr. 5 Pt 1, S. 432–41. – eng 5.1
- [110] PALLARDO, F. ; HERRANZ, L. ; GARCIA-INGELMO, T. ; GRANDE, C. ; MARTIN-VAQUERO, P. ; JANEZ, M. ; GONZALEZ, A.: Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. In: *Diabetes Care* 22 (1999), Nr. 7, S. 1053–8. – eng 13
- [111] PAN, A. ; LUCAS, M. ; SUN, Q. ; DAM, R. M. ; FRANCO, O. H. ; MANSON, J. E. ; WILLETT, W. C. ; ASCHERIO, A. ; HU, F. B.: Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. In: *Arch Intern Med* 170 (2010), Nr. 21, S. 1884–91. – eng 15
- [112] PAPADOPOULOS, D. P. ; MOUROUZIS, I. ; THOMOPOULOS, C. ; MAKRIS, T. ; PAPADEMETRIOU, V.: Hypertension crisis. In: *Blood Press* 19 (2010), Nr. 6, S. 328–36. – eng 15
- [113] PARK, E. M. ; MELTZER-BRODY, S. ; STICKGOLD, R.: Poor sleep maintenance and subjective sleep quality are associated with postpartum maternal depression symptom severity. In: *Arch Womens Ment Health* 16 (2013), Nr. 6, S. 539–47. – eng 15

- [114] PENZEL, T. ; PETER, H. ; PETER, J.H. ; BECKER, H.F. ; FIETZE, I. ; FISCHER, J. ; MAYER, G. ; PODSZUS, T. ; RASCHKE, F. ; RIEMANN, D. ; SCHAEFER, T. ; SITTER, H.: Schlafstorerungen. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut* 27 (2005). – deutsch 2.1
- [115] PERRY, 3rd H. M. H. M.: The endocrinology of aging. In: *Clin Chem* 45 (1999), Nr. 8 Pt 2, S. 1369–76. – eng 14.3
- [116] PETERSEN, K. F. ; SHULMAN, G. I.: Etiology of insulin resistance. In: *Am J Med* 119 (2006), Nr. 5 Suppl 1, S. S10–6. – eng 1.1
- [117] POLONSKY, K. S. ; GIVEN, B. D. ; HIRSCH, L. J. ; TILLIL, H. ; SHAPIRO, E. T. ; BEEBE, C. ; FRANK, B. H. ; GALLOWAY, J. A. ; VAN CAUTER, E.: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *N Engl J Med* 318 (1988), Nr. 19, S. 1231–9. – eng 1.1
- [118] PSYCHIATRIE, Psychotherapie und Nervenheilkunde (. f.: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Vers. 1.3. (2012). – <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de/>, abgerufen 28.05.2013 5.3, 5.2, 8.2, 16.3
- [119] PYYKKONEN, A. J. ; ISOMAA, B. ; PESONEN, A. K. ; ERIKSSON, J. G. ; GROOP, L. ; TUOMI, T. ; RAIKKONEN, K.: Subjective sleep complaints are associated with insulin resistance in individuals without diabetes: the PPP-Botnia Study. In: *Diabetes Care* 35 (2012), Nr. 11, S. 2271–8. – eng 14.2
- [120] QIU, C. ; ENQUOBAHRIE, D. ; FREDERICK, I. O. ; ABETEW, D. ; WILLIAMS, M. A.: Glucose intolerance and gestational diabetes risk in relation to sleep duration and snoring during pregnancy: a pilot study. In: *BMC Womens Health* 10 (2010), S. 17. – eng 2.2, 14.1
- [121] QIU, C. ; GELAYE, B. ; FIDA, N. ; WILLIAMS, M. A.: Short sleep duration, complaints of vital exhaustion and perceived stress are prevalent among pregnant women with mood and anxiety disorders. In: *BMC Pregnancy Childbirth* 12 (2012), Nr. 1, S. 104. – Eng 2.2
- [122] RATHMANN, W. ; HAASSTERT, B. ; ICKS, A. ; LOWEL, H. ; MEISINGER, C. ; HOLLE, R. ; GIANI, G.: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. In: *Diabetologia* 46 (2003), Nr. 2, S. 182–9. – eng 1.1

- [123] RATNER, R. E. ; CHRISTOPHI, C. A. ; METZGER, B. E. ; DABELEA, D. ; BENNETT, P. H. ; PI-SUNYER, X. ; FOWLER, S. ; KAHN, S. E.: Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. In: *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008), Nr. 12, S. 4774–9. – eng 1.3
- [124] RENN, B. N. ; FELICIANO, L. ; SEGAL, D. L.: The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review. In: *Clin Psychol Rev* 31 (2011), Nr. 8, S. 1239–46. – eng 2.1, 14.3
- [125] RETNAKARAN, R. ; QI, Y. ; SERMER, M. ; CONNELLY, P. W. ; HANLEY, A. J. ; ZINMAN, B.: Beta-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. In: *Diabetes Care* 33 (2010), Nr. 8, S. 1798–804. – eng 1.3
- [126] REUTRAKUL, S. ; ZAIDI, N. ; WROBLEWSKI, K. ; KAY, H. H. ; ISMAIL, M. ; EHRMANN, D. A. ; VAN CAUTER, E.: Sleep disturbances and their relationship to glucose tolerance in pregnancy. In: *Diabetes Care* 34 (2011), Nr. 11, S. 2454–7. – eng 14.1
- [127] REUTRAKUL, S. ; ZAIDI, N. ; WROBLEWSKI, K. ; KAY, H. H. ; ISMAIL, M. ; EHRMANN, D. A. ; VAN CAUTER, E.: Interactions between pregnancy, obstructive sleep apnea, and gestational diabetes mellitus. In: *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013), Nr. 10, S. 4195–202. – eng 14.1
- [128] RIVAS, A. M. R. ; GONZÁLEZ, N. ; GONZÁLEZ, J.: High frequency of diabetes in early post-partum assessment of women with gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 1 (2007), S. 159–165  
13
- [129] ROBINS, L. N. ; WING, J. ; WITTCHEN, H. U. ; HELZER, J. E. ; BABOR, T. F. ; BURKE, J. ; FARMER, A. ; JABLENSKI, A. ; PICKENS, R. ; REGIER, D. A. ; AL. et: The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. In: *Arch Gen Psychiatry* 45 (1988), Nr. 12, S. 1069–77. – eng 5.3
- [130] ROSS, L. E. ; MURRAY, B. J. ; STEINER, M.: Sleep and perinatal mood disorders: a critical review. In: *J Psychiatry Neurosci* 30 (2005), Nr. 4, S. 247–56. – eng 2.2
- [131] ROTTENKOLBER, M. ; FERRARI, U. ; HOLLAND, L. ; AERTSEN, S. ; KAMMER, N. N. ; HETTERICH, H. ; FUGMANN, M. ; BANNING, F. ; WEISE, M. ; SACCO, V. ; KOHN, D. ; FREIBOTHE, I. ; HUTTER, S. ; HASBARGEN, U. ; LEHMANN, R. ;

- GRALLERT, H. ; PARHOFER, K. G. ; SEISSLER, J. ; LECHNER, A.: The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. In: *J Clin Endocrinol Metab* 100 (2015), Nr. 6, S. E910–8. – eng 5.1
- [132] RUMBOLD, A. R. ; CROWTHER, C. A.: Women’s experiences of being screened for gestational diabetes mellitus. In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 42 (2002), Nr. 2, S. 131–7. – eng 15
- [133] SAARISTO, T. E. ; BARENGO, N. C. ; KORPI-HYOVALTI, E. ; OKSA, H. ; PUOLIJOKI, H. ; SALTEVO, J. T. ; VANHALA, M. ; SUNDVALL, J. ; SAARIKOSKI, L. ; PELTONEN, M. ; TUOMILEHTO, J.: High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. In: *BMC Public Health* 8 (2008), S. 423. – eng 1.1
- [134] SANFORD, L. D. ; SUCHECKI, D. ; MEERLO, P.: Stress, Arousal, and Sleep. In: *Curr Top Behav Neurosci* (2014). – Eng 16.3
- [135] SCHMID, S. M. ; SCHULTES, B.: [Disturbed sleep as risk factor for metabolic syndrome]. In: *Internist (Berl)* 52 (2011), Nr. 4, S. 383–8. – ger 2.1
- [136] SEGHERI, G. ; TESI, F. ; ANICHINI, R. ; DE BELLIS, A. ; BARSOTTI, E. ; MARI, A. ; FERRANNINI, E.: Influence of gestational diabetes on the long-term control of glucose tolerance. In: *Diabetologia* 50 (2007), Nr. 11, S. 2234–8. – eng 1.3
- [137] SEINO, S. ; SHIBASAKI, T. ; MINAMI, K.: Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. In: *J Clin Invest* 121 (2011), Nr. 6, S. 2118–25. – eng 5.1
- [138] SELTZER, H. S. ; ALLEN, E. W. ; HERRON, Jr. A. L. A. L. ; BRENNAN, M. T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. In: *J Clin Invest* 46 (1967), Nr. 3, S. 323–35. – eng 5.1
- [139] SHOMAKER, L. B. ; TANOFKY-KRAFF, M. ; STERN, E. A. ; MILLER, R. ; ZOCCA, J. M. ; FIELD, S. E. ; YANOVSKI, S. Z. ; HUBBARD, V. S. ; YANOVSKI, J. A.: Longitudinal study of depressive symptoms and progression of insulin resistance in youth at risk for adult obesity. In: *Diabetes Care* 34 (2011), Nr. 11, S. 2458–63. – eng 2.1
- [140] SINGH, B. ; SAXENA, A.: Surrogate markers of insulin resistance: A review. In: *World J Diabetes* 1 (2010), Nr. 2, S. 36–47. – eng 5.1

- [141] ST-ONGE, M. P. ; ROBERTS, A. L. ; CHEN, J. ; KELLEMAN, M. ; O'KEEFFE, M. ; ROYCHOUDHURY, A. ; JONES, P. J.: Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. In: *Am J Clin Nutr* 94 (2011), Nr. 2, S. 410–6. – eng 2.1, 14.3
- [142] STAMATAKIS, K. A. ; PUNJABI, N. M.: Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. In: *Chest* 137 (2010), Nr. 1, S. 95–101. – eng 2.1, 13.1, 14.1, 14.2
- [143] STRINE, T. W. ; MOKDAD, A. H. ; BALLUZ, L. S. ; GONZALEZ, O. ; CRIDER, R. ; BERRY, J. T. ; KROENKE, K.: Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. In: *Psychiatr Serv* 59 (2008), Nr. 12, S. 1383–90. – eng 16.3
- [144] SU, K. P. ; CHIU, T. H. ; HUANG, C. L. ; HO, M. ; LEE, C. C. ; WU, P. L. ; LIN, C. Y. ; LIAU, C. H. ; LIAO, C. C. ; CHIU, W. C. ; PARIANTE, C. M.: Different cutoff points for different trimesters? The use of Edinburgh Postnatal Depression Scale and Beck Depression Inventory to screen for depression in pregnant Taiwanese women. In: *Gen Hosp Psychiatry* 29 (2007), Nr. 5, S. 436–41. – eng 16.3
- [145] SUN, Y. ; NING, Y. ; HUANG, L. ; LEI, F. ; LI, Z. ; ZHOU, G. ; TANG, X.: Polysomnographic characteristics of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. In: *Sleep Breath* 16 (2012), Nr. 2, S. 375–81. – eng 2.1
- [146] TALBOT, L. S. ; STONE, S. ; GRUBER, J. ; HAIRSTON, I. S. ; EIDELMAN, P. ; HARVEY, A. G.: A test of the bidirectional association between sleep and mood in bipolar disorder and insomnia. In: *J Abnorm Psychol* 121 (2012), Nr. 1, S. 39–50. – eng 16.3
- [147] TASALI, E. ; LEPROULT, R. ; EHRMANN, D. A. ; VAN CAUTER, E.: Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (2008), Nr. 3, S. 1044–9. – eng 2.1, 14.1, 14.2
- [148] THOMAS, K. ; WATSON, C. B.: Restless legs syndrome in women: a review. In: *J Womens Health (Larchmt)* 17 (2008), Nr. 5, S. 859–68. – eng 13.1
- [149] TOVAR, A. ; CHASAN-TABER, L. ; EGGLESTON, E. ; OKEN, E.: Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. In: *Prev Chronic Dis* 8 (2011), Nr. 6, S. A124. – eng 1.3
- [150] TRIPATHY, D. ; WESSMAN, Y. ; GULLSTROM, M. ; TUOMI, T. ; GROOP, L.: Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity

- during the same test: results with the Botnia clamp. In: *Diabetes Care* 26 (2003), Nr. 5, S. 1395–401. – eng 5.1
- [151] UGLANE, M. T. ; WESTAD, S. ; BACKE, B.: Restless legs syndrome in pregnancy is a frequent disorder with a good prognosis. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 90 (2011), Nr. 9, S. 1046–8. – eng 13.1
- [152] UNWIN, N. ; SHAW, J. ; ZIMMET, P. ; ALBERTI, K. G.: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. In: *Diabet Med* 19 (2002), Nr. 9, S. 708–23. – eng 13
- [153] UUSITUPA, M. I. ; STANCAKOVA, A. ; PELTONEN, M. ; ERIKSSON, J. G. ; LINDSTROM, J. ; AUNOLA, S. ; ILANNE-PARIKKA, P. ; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, S. ; TUOMILEHTO, J. ; LAAKSO, M.: Impact of positive family history and genetic risk variants on the incidence of diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. In: *Diabetes Care* 34 (2011), Nr. 2, S. 418–23. – eng 13
- [154] VERIER-MINE, O.: Outcomes in women with a history of gestational diabetes. Screening and prevention of type 2 diabetes. Literature review. In: *Diabetes Metab* 36 (2010), Nr. 6 Pt 2, S. 595–616. – eng 1.3
- [155] VGONTZAS, A. N. ; LIAO, D. ; BIXLER, E. O. ; CHROUSOS, G. P. ; VELA-BUENO, A.: Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. In: *Sleep* 32 (2009), Nr. 4, S. 491–7. – eng 15
- [156] WANG, Y. P. ; GORENSTEIN, C.: Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. In: *Rev Bras Psiquiatr* 35 (2013), Nr. 4, S. 416–31. – eng 16.3
- [157] WEBER-HAMANN, B. ; GILLES, M. ; LEDERBOGEN, F. ; HEUSER, I. ; DEUSCHLE, M.: Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. In: *J Clin Psychiatry* 67 (2006), Nr. 12, S. 1856–61. – eng 2.1
- [158] WHO: Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. (2006) 1.1, 5.1
- [159] WHO: *Global Database on Body Mass Index - BMI classification*. 2006. – [www.who.int/bmi](http://www.who.int/bmi) 8.3
- [160] WHO: Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. (2011), S. 176 1.1

- [161] WILD, S. ; ROGLIC, G. ; GREEN, A. ; SICREE, R. ; KING, H.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. In: *Diabetes Care* 27 (2004), Nr. 5, S. 1047–53. – eng 1.1
- [162] WITTCHEN, H. U.: Reliability and validity studies of the WHO–Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. In: *J Psychiatr Res* 28 (1994), Nr. 1, S. 57–84. – eng 5.3
- [163] XU, Q. ; SONG, Y. ; HOLLENBECK, A. ; BLAIR, A. ; SCHATZKIN, A. ; CHEN, H.: Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults. In: *Diabetes Care* 33 (2010), Nr. 1, S. 78–83. – eng 14.1
- [164] YANG, A. C. ; YANG, C. H. ; HONG, C. J. ; TSAI, S. J. ; KUO, C. H. ; PENG, C. K. ; MIETUS, J. E. ; GOLDBERGER, A. L. ; THOMAS, R. J.: Sleep state instabilities in major depressive disorder: Detection and quantification with electrocardiogram-based cardiopulmonary coupling analysis. In: *Psychophysiology* (2010). – Eng 2.1
- [165] YEH, P. ; WALTERS, A. S. ; TSUANG, J. W.: Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. In: *Sleep Breath* 16 (2012), Nr. 4, S. 987–1007. – eng 8.2, 13.1

## Abbildungsverzeichnis

1.1. Unterschied der Insulinantwort zwischen Gesunden und an Diabetes Erkrankten . . . . .	4
1.2. Ursachen für die postpartale Entwicklung eines T2DMs nach GDM . . . . .	7
2.1. Dreiecksbeziehung zwischen Schlaf, Adipositas und Glukosetoleranz . . . . .	10
4.1. Studienaufbau der gesamten Studienzeit von PPS-Diab . . . . .	19
5.1. Übersicht der verwendeten Materialien für die Blutentnahme am Beispiel des oGTTs. . . . .	24
5.2. Fragen zum RLS . . . . .	27
7.1. Zusammenfassende Übersicht der in dieser Arbeit signifikant gewordenen Einflüsse auf einen IGT sowie auf die Schlafqualität. . . . .	36
8.1. Unterschied der einzelnen Gruppen für den BMI. . . . .	40
8.2. Unterschied der einzelnen Gruppen für den systolischen Blutdruck. . . . .	40
8.3. Einteilung des BMIs nach der Klassifikation der WHO . . . . .	41
8.4. Unterschied der Nüchtern-Plasmaglukose zwischen den einzelnen Gruppen. . . . .	43
8.5. Unterschied der 120min-Glukose zwischen den einzelnen Gruppen. . . . .	44
8.6. Unterschied des HOMA-Index innerhalb der einzelnen Gruppen. . . . .	44
8.7. Unterschied des Matsuda-Index innerhalb der einzelnen Gruppen. . . . .	45
8.8. Häufigkeit der normoglykämien, prädiabetischen oder diabetischer Stoffwechsellage innerhalb der Gruppen. . . . .	46
8.9. Gegenüberstellung von Tagesschläfrigkeit, Schlafdauer und Schlafqualität. . . . .	50
8.10. Häufigkeitsverteilung der Anzahl des nächtlichen Aufstehens. . . . .	51
8.11. Häufigkeitsverteilung der Dauer des Wiedereinschlafens . . . . .	52
8.12. Verteilung der Probandinnen mit erhöhten BDI-Scorewerten . . . . .	53
10.1. Korrelation des PSQI mit HOMA- und Matsuda-Index. . . . .	65
10.2. Abbildung SPIR/FPIR und M-kg/I . . . . .	67

*Abbildungsverzeichnis*

---

13.1. Vergleich des ESS-Scores unserer Probandinnen durchschnittlich 9 Monate postpartum (grün) mit Frauen 2, 7 und 13 Wochen postpartum und Personen mit bekannten Schlafstörungen. . . . .	79
16.1. Vergleich des BDI-II-Means zwischen Fällen und Kontrollen sowie publizierten Scores. . . . .	97
A.1. Flusschema für die Zuordnung zu Fall- und Kontrollgruppe. . . . .	i
A.2. Gründe für den Ausschluss von fünf Probandinnen aus der ersten Querschnittsanalyse. . . . .	iii

## Tabellenverzeichnis

1.1. Grenzwerte des oGTT nach den Praxisleitlinien der DDG [68] . . . . .	3
1.2. Grenzwerte für einen GDM im 50g und 75g oGTT nach den Praxisleitlinien der DDG [73] . . . . .	5
5.1. Klinische Einteilung des ESS-Summscores nach Angaben aus der Validierungsstudie. . . . .	27
5.2. Klinische Einteilung einer depressiven Symptomatik anhand des Summscores des BDI-I und -II. . . . .	28
7.1. Baselinecharakteristika, Ergebnisse der Fragebögen sowie des Glukosetoleranztests. . . . .	34
7.2. Korrelationen der Fragebögen mit Glukose und Insulinsensitivitätsindices der Fallgruppe (n=61). . . . .	35
8.1. Baselinecharakteristika der Population nach Erstvisite. . . . .	38
8.2. Plasmazucker, Insulin und Indices des oGTTs. . . . .	42
8.3. Übersicht der Missings des BDI-I und BDI-II . . . . .	48
8.4. Ergebnisse der Fragebogen-Scores zu Schlaf, Depression und Stress. . . . .	49
9.1. Korrelation zwischen 120min-Plasmaglukose im oGTT mit PSQI und ESS. . . . .	56
9.2. Korrelation weiterer Schlafparameter und Fragebögen mit 120min-Plasmazucker. . . . .	57
9.3. Unterschiede der Baselinecharakteristika zwischen Fällen mit PSQI und ohne PSQI. . . . .	59
9.4. Signifikante Einflussgrößen auf eine Plasmaglukose $\geq 140$ mg/dl. . . . .	60
9.5. Multivariate Adjustierung des PZ120. . . . .	62
9.6. Multivariate Adjustierung des PZ120 nach klinischen Parametern. . . . .	63
10.1. Plasmazucker, Insulin und Indices des ivGTTs und Clamps. . . . .	67
11.1. Unterschied der Baselinecharakteristika zwischen erhöhtem und erniedrigtem PSQI-Score . . . . .	70
11.2. Multivariate Adjustierung nach PSQI $> 5$ . . . . .	72

*Tabellenverzeichnis*

---

11.3. Multivariate Adjustierung eines PSQI >5 nach metabolischen Kovariablen.	73
A.1. Übersicht der Missings der einzelnen Fragebögen . . . . .	ii
A.2. Diagnose des CIDI und die Verteilung in den Gruppen. . . . .	ii
A.3. Gegenüberstellung der Diagnosen im CIDI und dem BDI-Score der entsprechenden Probandin. . . . .	ii

## Abkürzungsverzeichnis

BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DI	Dispositionindex
DM2T	Diabetes Mellitus Typ 2
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Vierte Edition
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
ESS	Epworth Sleepness Scale
fastingG	Glukose nüchtern
fastingI	Insulin nüchtern
FFS	Freie Fettsäuren
FPIR	First Phase Insulin Response
GDM	Gestationsdiabetes
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
Gluc	Glucagon
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucosetolerance
Il-6	Interleukin-6
IR	Insulinresistenz
IR	Insulinresistenz
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
KG	Körpergewicht

*Tabellenverzeichnis*

---

KÖF .....	Körperoberfläche
LMU .....	Ludwig-Maximilian-Universität
LMU .....	Ludwig-Maximilians-Universität München
meanG .....	Mittelwert aller Glukosewerte
meanI .....	Mittelwert aller Insulinwerte
oGTT .....	oraler Glukosetoeranztest
OSAS .....	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
OSAS .....	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PSQI .....	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS-10 .....	Perceived Stress Scale in 10 Fragen
RIA .....	Radioimmunassay
RLS .....	Restless Legs Syndrome
RLS .....	Restless Legs Syndrome
T2DM .....	Diabetes Mellitus Typ 2
TAG .....	Triacylglyceride
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
WHO .....	World Health Organisation

## A. Anhang

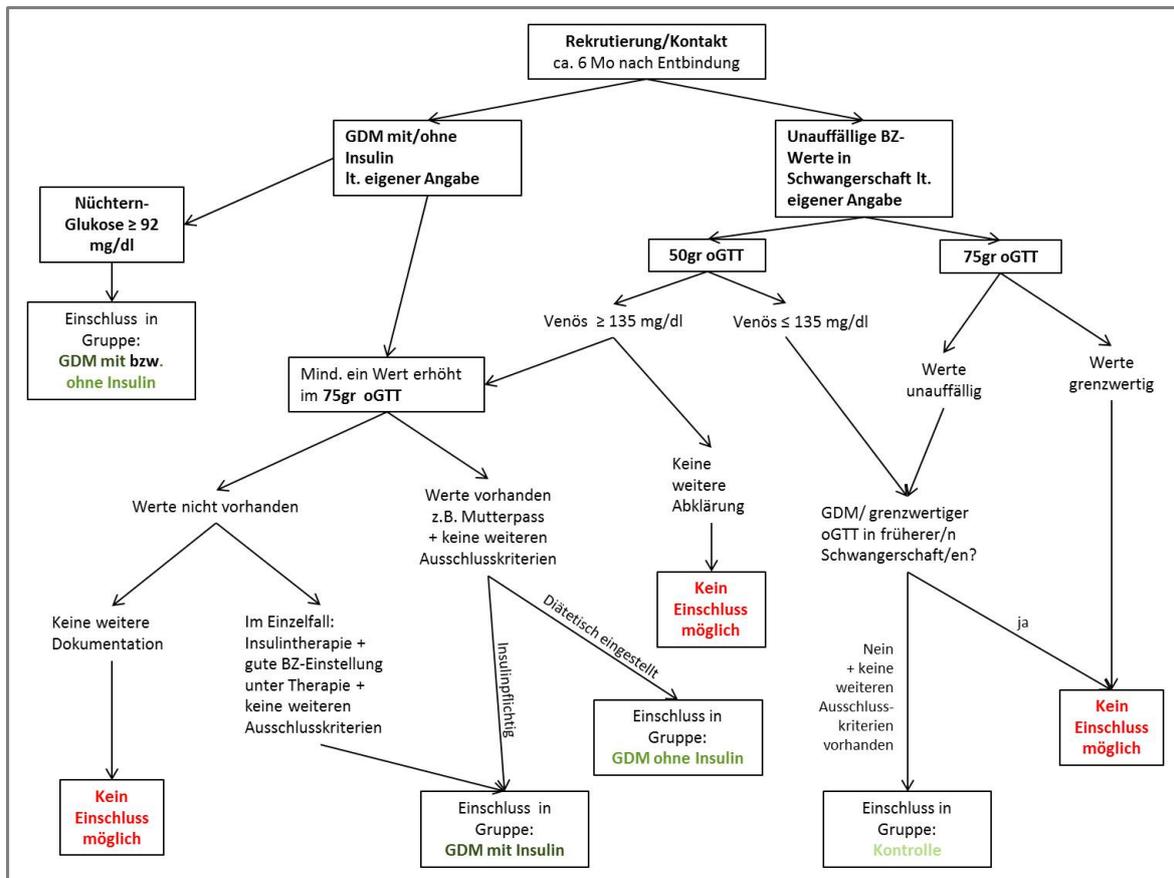


Abbildung A.1.

**Flusschema für die Zuordnung zu Fall- und Kontrollgruppe.** Die aufgeführten Diagnose-Grenzwerte beziehen sich auf eine venöse Abnahme und BZ-Messung in der Schwangerschaft mittels einer standardisierten Messmethode (plasmakalibriert z.B. Haemocue, Hitado SuperGL). Die für den Einschluss in die Studie gültige Werte gingen aus Mutterpass, Arztbrief, internen Informationssystem des LMU Klinikums oder telefonischen Rückfragen beim behandelnden Arzt hervor. Die Diagnosegrenzen des 75g oGTTs in der Schwangerschaft sind den Leitlinien der DDG entnommen (s. dazu Kapitel 1.2).

A. Anhang

**Tabelle A.1.**

**Übersicht der Missings der einzelnen Fragebögen gesamt und innerhalb der Gruppen [n (%)]. Der CIDI wurde als Interview während des oGTTs durchgeführt.**

Missings	PSQI n=91	Schlafdauer n=92	ESS n=96	Aufstehen n=92	Einschlafen n=86	RLS n=92	PSS n=91	CIDI n=101
<b>gesamt</b>	18 (17%)	17 (16%)	15 (14%)	17 (16%)	23 (21%)	17 (16%)	18 (17%)	8 (7%)
<b>GDMmit</b>	10 (20%)	9 (18%)	8 (16%)	7 (14%)	8 (16%)	10 (20%)	10 (20%)	5 (10%)
<b>GDMohne</b>	5 (19%)	5 (19%)	4 (15%)	6 (23%)	8 (31%)	4 (15%)	5 (19%)	1 (4%)
<b>Kontrolle</b>	3 (9%)	3 (9%)	3 (9%)	4 (12%)	7 (21%)	3 (9%)	3 (9%)	2 (3%)

**Tabelle A.2.**

**Diagnose des CIDI und die Verteilung in den Gruppen. Die Anzahl der # gibt an, wie viele andauernde Diagnosen detektiert wurden.**

ICD-10	Diagnose	GDMmit (n=45) n (%)	GDMohne (n=25) n (%)	Kontrolle (n=31) n (%)
F42.	Zwangsstörung	1 (2)	1#(4)	1# (3)
F32.0	leichte depressive Episode	2#(4)	0 (0)	2 (6)
F32.1	mittelgradige depressive Episode	1#(2)	1 (4)	2 (6)
F32.2	schwere depressive Episode	1 (2)	0 (0)	2 (6)

**Tabelle A.3.**

**Gegenüberstellung der Diagnosen im CIDI und dem BDI-Score der entsprechenden Probandin. Die obere Zeile zeigt die andauernden Diagnosen aus dem CIDI, die untere Zeile die abgeschlossenen. Die linke Spalte stellt der CIDI-Diagnose die Kategorie des BDIs der entsprechenden Probandin gegenüber. Zwei Probandinnen mit positiver CIDI-Diagnose hatten keinen BDI ausgefüllt.**

	n	CIDI-Diagnose	BDI-Score
andauernd	1	leichte depressive Episode	mittelgradige (BDI-II=24)
	1	mittelgradige depressive Episode	leicht (BDI-I=13)
	2	Zwangstörung	mittelgradige (BDI-II=20) keine (BDI-II=1)
abgeschlossen	2	leichte depressive Episode	leichte (BDI-II=13) keine (BDI-II=4)
	2	mittelgradige depressive Episode	keine (BDI-II=0 und 5)
	3	schwere depressive Episode	keine (BDI-I=3, BDI-II=4 und 5)
	1	Zwangstörung	mittelgradige (BDI-II=21)

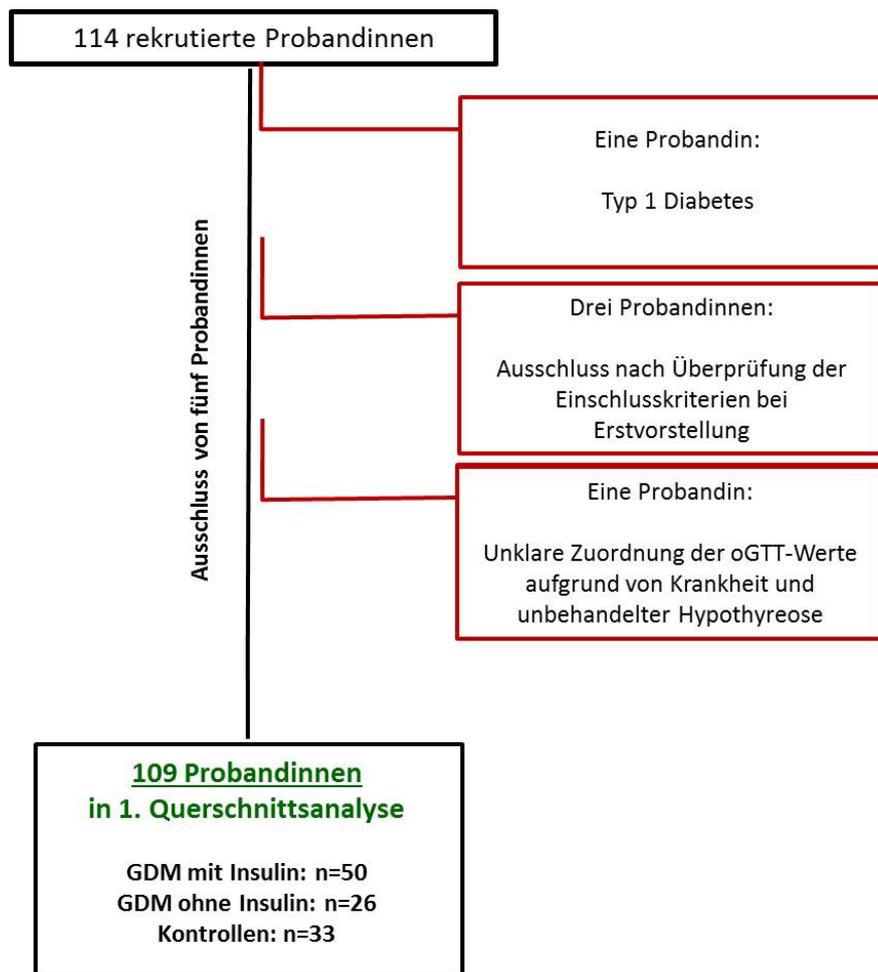


Abbildung A.2.  
Gründe für den Ausschluss von fünf Probandinnen aus der ersten Querschnittsanalyse.

## **B. Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Katharina Tröndle, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *Schlaf und Glukosetoleranz bei Frauen nach Gestationsdiabetes* 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