

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Diabeteszentrum**

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke



**Auswirkungen einer erneuten Schwangerschaft auf den
Blutzuckerverlauf bei Frauen nach Gestationsdiabetes**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Louise Ulrike Fießl

aus München

2022

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

Berichterstatter: **PD Dr. med. Andreas Lechner**

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Robert Ochsenkühn
apl. Prof. Dr. Carsten Otto

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: **Prof. Dr. med. Thomas Gudermann**

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2022

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2017 bis Oktober 2018 in der Abteilung Diabetologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt.

(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Martin Reincke)

Aus der Dissertation ging folgende Originalarbeit als Veröffentlichung hervor:

Fueessl LU, Rottenkolber M, Gar C, Potzel AL, Keilen J, Seissler J, Lechner A. No deleterious effect of an additional pregnancy on glucose metabolism in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jan;171:108543. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108543. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33227359.

Die Arbeit wurde präsentiert als Poster im Rahmen des Deutschen Diabetes Kongresses der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Berlin (29.05. - 01.06.2019).

Inhaltsverzeichnis

I.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1.	EINLEITUNG	7
1.1.	DIABETES MELLITUS TYP 2.....	7
1.2.	GESTATIONSDIABETES (GDM).....	9
1.2.1.	<i>Definition, Prävalenz und Risikofaktoren</i>	9
1.2.2.	<i>Screening und Diagnostik</i>	12
1.2.3.	<i>Pathogenese</i>	15
1.3.	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DIABETES MELLITUS TYP 2 UND GESTATIONSDIABETES.....	17
2.	FRAGESTELLUNG	18
3.	MATERIAL UND METHODEN	19
3.1.	PPSDIAB-STUDIENKOHORTE.....	19
3.2.	KOHORTE DER NESTED CASE-CONTROL-STUDIE.....	19
3.3.	MATCHING.....	20
3.4.	ABLAUF UND UNTERSUCHUNGEN.....	20
3.4.1.	<i>Glukose- und Insulinmessungen</i>	21
3.4.2.	<i>Anthropometrische Datenerhebung</i>	21
3.5.	ENDPUNKTE.....	21
3.6.	BERECHNUNGEN.....	23
3.7.	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	25
4.	ERGEBNISSE	26
4.1.	BASELINE-CHARAKTERISTIKA.....	26
4.2.	PRIMÄRER UND SEKUNDÄRE ENDPUNKTE.....	31
4.3.	SUBGRUPPENANALYSEN.....	34
4.3.1.	<i>Einfluss der Insulinpflichtigkeit</i>	34
4.3.2.	<i>Einfluss der vorhergehenden Schwangerschaften</i>	35
5.	DISKUSSION	40
5.1.	VERGLEICH IN DER LITERATUR.....	42
5.2.	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DIESER ARBEIT.....	43
6.	ZUSAMMENFASSUNG	44
7.	AUSBLICK	44
8.	LITERATURVERZEICHNIS	45
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	51
10.	TABELLENVERZEICHNIS	54

11. DANKSAGUNG	55
12. AFFIDAVIT	56
13. CURRICULUM VITAE	57

I. Abkürzungsverzeichnis

AUCg	area under the glucose curve
BMI	body mass index
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
dGDM	diätetisch eingestellter GDM
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DI	disposition index
GBA	Gemeinsamer Bundesausschusses
GDM	Gestationsdiabetes
HAPO	Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IDF	International Diabetes Federation
iGDM	insulinpflichtiger GDM
ISI	Insulinsensitivitätsindex
NGT	normale Glukosetoleranz
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PG	Plasmaglukose
PGT	pathologische Glukosetoleranz
PPSDiab	Prediction, Prevention and Subclassification of Type 2 Diabetes
SSW	Schwangerschaftswoche
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 ist definiert als Glukosestoffwechselstörung mit dem Leitsymptom einer chronischen Hyperglykämie [1]. Ursächlich dafür ist eine gestörte Insulinsekretion und/oder eine gestörte Insulinwirkung, die sich insbesondere in Form einer Insulinresistenz der peripheren Zellen äußert. Die Genese des Diabetes mellitus Typ 2 ist multifaktoriell; neben einer genetischen Prädisposition spielen weitere Risikofaktoren eine Rolle (s. Tabelle 1) [2].

- Familiäre Belastung
- Höheres Lebensalter
- Lebensstilfaktoren
- Metabolisches Syndrom
- Gestationsdiabetes
- Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen
- Medikamente mit negativem Einfluss auf den Glukosestoffwechsel
- Ethnizität: Schwarzafrika, Lateinamerika, indigene Bevölkerung Amerikas, amerikanisch-asiatischer Raum, Pazifikregion

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 [2, 3]

Klinisch bleibt der Diabetes mellitus Typ 2 meist lange asymptomatisch. Die Diagnose ist häufig ein Zufallsbefund oder wird anhand von Langzeitfolgen aufgrund von Funktionsstörungen oder -einschränkungen unterschiedlicher Organe gestellt: Die chronische Hyperglykämie führt mit Mikro- und Makroangiopathie zu den klassischen Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus. Die Schädigung der kleinen Gefäße zeigt sich in erster Linie an Augen, Nieren und Nervensystem und führt hier zu Retinopathie [4], Nephropathie [5] und Neuropathie [6]. Makrovaskuläre Komplikationen

manifestieren sich vor allem an Herz, Gehirn und peripheren Arterien und führen zu einer erhöhten Rate von Myokardinfarkten [7], Schlaganfällen [8] und pAVK [9].

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 ist der Typ 2 durch eine stabile Stoffwechsellage sowie fehlende diabetesassoziierte Antikörper gekennzeichnet. Manifestationsalter ist in der Regel das mittlere oder höhere Erwachsenenalter [1].

Zur Diagnosestellung muss dabei eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

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

Tab. 2: Diagnosekriterien Diabetes mellitus Typ 2

Therapeutisch wird zunächst eine Lebensstiländerung mit Ernährungsumstellung, Gewichtsabnahme und Sport angestrebt [1]. Im weiteren Verlauf kann eine Therapie mit oralen Antidiabetika eingeleitet werden. Hierbei wird zunächst ein gutes Ansprechen auf betazytotrophe und insulinsensibilisierende Antidiabetika beobachtet [2]. Nach jahrelangem Verlauf setzt meist eine nachlassende Insulinsekretion und damit einhergehend eine Insulinpflichtigkeit ein.

Weltweit nimmt die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 zu [10]. Aktuell leiden in Deutschland mindestens 6,9 Mio. Menschen nachweislich an der Erkrankung [11]. Die Dunkelziffer wird auf mindestens 2 Mio. Menschen geschätzt [12].

An den Folgen des Typ-2-Diabetes sterben in Deutschland laut Schätzungen 140 000 Patienten jährlich [13]. Die Gesundheitskosten lagen bei Diabetespatienten um das 1,7-fache höher als für Nicht-Diabetiker ähnlichen Alters [11]. Im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2020 wurde auf eine kürzlich für ganz Deutschland durchgeführte Studie hingewiesen, die ein mittleres Alter von $61,0 \pm 13,4$ Jahren bei

Männern und $63,4 \pm 14,9$ Jahren bei Frauen bei Erstdiagnose ergeben hatte. Dieses verhältnismäßig junge Erkrankungsalter und die daraus resultierende lange Erkrankungsdauer erhöhen das Risiko für Langzeitkomplikationen und stellen unser Gesundheitssystem vor eine immer weiter steigende Herausforderung [14].

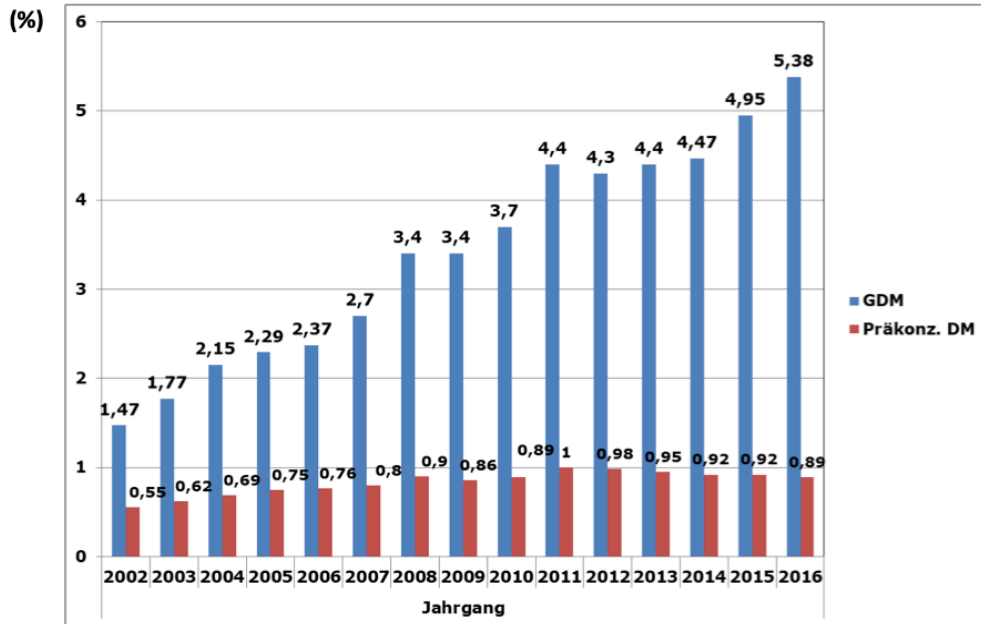
1.2. Gestationsdiabetes (GDM)

1.2.1. Definition, Prävalenz und Risikofaktoren

Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft auftretende temporäre Glukosetoleranzstörung, ohne bereits ein manifester Diabetes mellitus zu sein [15]. Die Erkrankung stellt eine der häufigsten Komplikationen einer Schwangerschaft dar [16]. Pathophysiologisch liegen dem GDM, ähnlich wie dem Typ-2-Diabetes, eine erhöhte Insulinresistenz der peripheren Zellen sowie eine insuffiziente Insulinausschüttung der Betazellen zugrunde. Somit kann der GDM als Variante eines Prä-Typ-2-Diabetes betrachtet werden, der sich in der metabolischen Stresssituation einer Schwangerschaft erstmanifestiert. Der Verlauf ist in der Regel asymptomatisch.

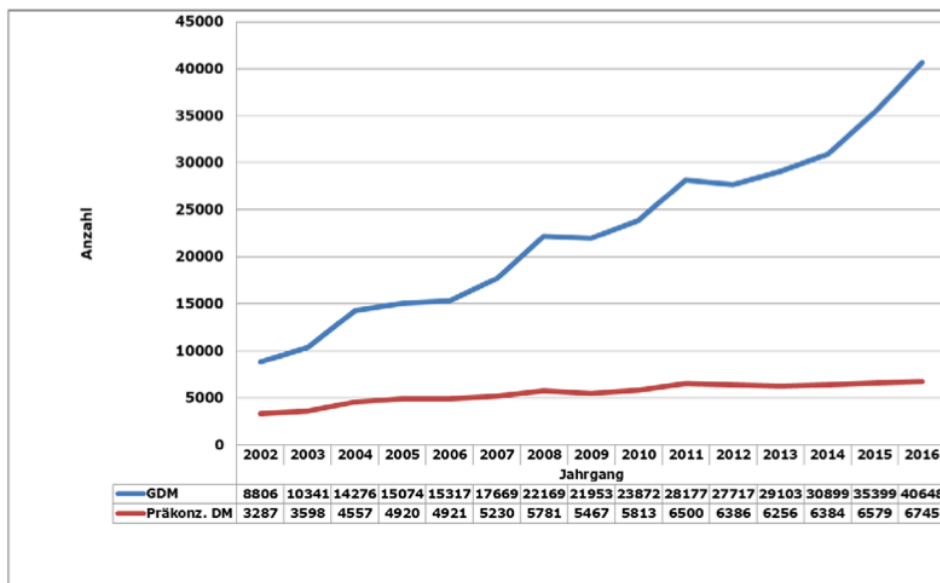
Nach Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) lag 2019 die weltweite Prävalenz einer Hyperglykämie in der Schwangerschaft bei 16%, 84% davon im Rahmen eines Gestationsdiabetes. In Deutschland ist die Inzidenz unklar. 2017 wurden in Deutschland vom Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen 761.481 Geburten erfasst, wobei in 5,9% der Schwangerschaften ein GDM diagnostiziert wurde [17]. Aus den Abrechnungsdaten der Jahre 2014 und 2015 der gesetzlichen Krankenkassen wurde eine Quote von 13,2 % errechnet [18].

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die relative und absolute Häufigkeit bis zum Jahr 2016 von Gestationsdiabetes gegenüber eines präkonzeptionellen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 in Deutschland.



Schäfer-Graf et al., S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (2018)

Abbildung 1: GDM/Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Relative Häufigkeit 2002-2016 [19]



Schäfer-Graf et al., S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (2018)

Abb. 2: GDM/Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Absolute Häufigkeit 2001-2016 [19]

Insgesamt konnten durch konsequente Screeningmaßnahmen und strengere Diagnosekriterien eine deutlich steigende Inzidenz innerhalb der letzten Jahre beobachtet werden. Gleichzeitig mag dies jedoch auch der zunehmenden Risikofaktoren wie beispielsweise Adipositas und höheres maternales Alter geschuldet sein [20-22]. Dabei variieren die Angaben zu einer bestimmten Altersgrenze erheblich [23-25]. Bei einem mütterlichen Alter von 40 Jahren wurde das Risiko mit 17,4% beschrieben [26].

Weitere Risikofaktoren sind beispielsweise eine familiäre Prädisposition und Ethnizität; eine vollständigere Auflistung der Risikofaktoren ist in Tabelle 3 abgebildet [27].

- Vorhergehende Schwangerschaften mit GDM
- Fortgeschrittenes mütterliches Alter
- Mütterliches Übergewicht (> 69 kg)
- Makrosomes Kind in einer vorhergehenden Schwangerschaft
- Positive Familienanamnese für T2DM
- Polyzystisches Ovar-Syndrom
- Ovulationsinduktion
- Ethnizität: Schwarzafrika, Lateinamerika, indigene Bevölkerung Amerikas, amerikanisch-asiatischer Raum, Pazifikregion

Tab. 3: Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM

Das Vorliegen eines GDM erhöht überdies das Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei Mutter und Kind. Dazu zählen folgende Faktoren:

Mütterliche Komplikationen:	Fetale Komplikationen:
<ul style="list-style-type: none"> • Vaginale und Harnwegsinfektionen • Arterielle Hypertonie • Präeklampsie • Eklampsie • HELLP-Syndrom • Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrosomie • intrauteriner Fruchttod • Frühgeburtlichkeit • Schulterdystokie • Erhöhte Sectiorate • postpartale Hypoglykämie • Übergewicht im späteren Alter • Diabetes mellitus Typ 2

Tab. 4: Mütterliche und fetale Komplikationsrisiken für Schwangerschaft und Geburt bei Vorliegen eines maternalen GDM [19]

Postpartal weisen die meisten Frauen wieder eine normoglykämische Stoffwechsellage auf. Kommt es in einer Schwangerschaft zu einem GDM, liegt das Wiederholungsrisiko etwa zwischen 41.3% und 49.3% [28-30]. Für Ethnizitäten mit erhöhtem Diabetesrisiko wie beispielsweise Frauen asiatischer oder lateinamerikanischer Abstammung liegt das Risiko bei 50-84% [19].

1.2.2. Screening und Diagnostik

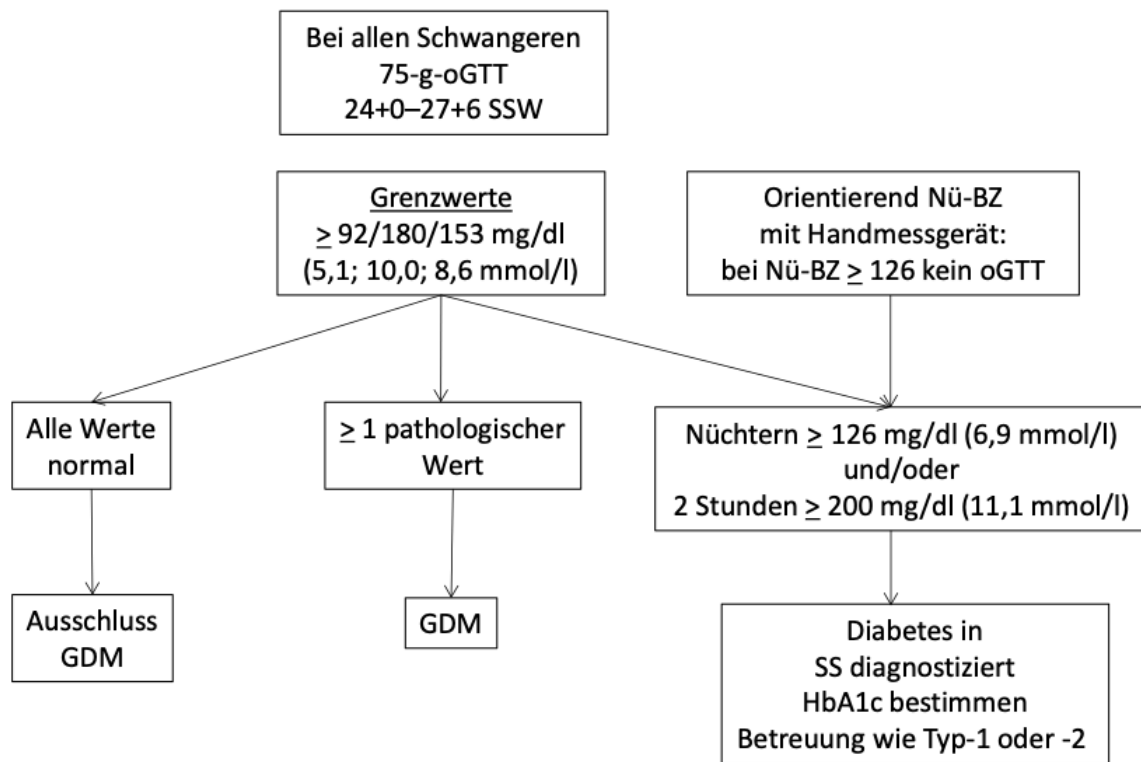
Nach den Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) von 2012 steht allen gesetzlich versicherten Schwangeren zwischen der Schwangerschaftswoche 24 + 0 und 27 + 6 ein unentgeltliches GDM-Screening zu. Im Falle eines noch nie aufgetretenen GDM erfolgt das erste Screening bei bisher unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in der Schwangerschaftswoche (SSW) 24-28 mittels 50g-oGTT (Grenzwert nach 1h: ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l)). Ist dieser auffällig, wird ein 75g-oGTT durchgeführt. Die diagnostischen Grenzwerte des oGTT zur Diagnose

eines GDM beruhen auf internationaler Konsensbildung durch Experten (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), Consensus Panel 2010) [19].

Messzeitpunkt	Plasmaglukose im 50g-oGTT	Plasmaglukose im 75g-oGTT
nüchtern	-	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
nach 1 h	≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l)	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
nach 2 h	-	≥ 153 (8,5 mmol/l)

Tab. 5: Grenzwerte des 50g- sowie 75g-oGTTs, jeweils venöse Plasmaglukose gemessen

Ein Nachteil des 50g-oGTTs ist die Vernachlässigung des Nüchternblutzuckers. Dies wurde wiederholt und vielfach kritisiert: In der HAPO-Studie (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) wurden 33% der GDM-Diagnosen anhand eines erhöhten Nüchternblutzuckers gestellt [31]. Die Leitlinie des DDG und DGGG empfiehlt deshalb direkt die Durchführung eines 75g-oGTTs.



Schäfer-Graf et al., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018

Abb. 3: Screening nach Empfehlung der DDG/DGGG (Nü-BZ = Nüchternblutzucker) [19]

Therapeutisch wird zunächst eine Blutzuckereinstellung mittels Lebensstilmaßnahmen und Ernährungsumstellung versucht. Gelingt dies nicht, wird eine Therapie mit Insulin eingeleitet.

6-12 Wochen nach Entbindung wird ein 75g-oGTT zur Kontrolle empfohlen. Da das Rezidivrisiko bei nahezu 50% liegt, sollte bei einer erneuten Schwangerschaft eine frühzeitige und engmaschigere Diagnostik erfolgen, beginnend im 1. Trimenon (Schwangerschaftswoche 12-14). Ist der oGTT unauffällig, muss er bis zu zweimal wiederholt werden (Schwangerschaftswoche 22-24 bzw. 32-34) [32].

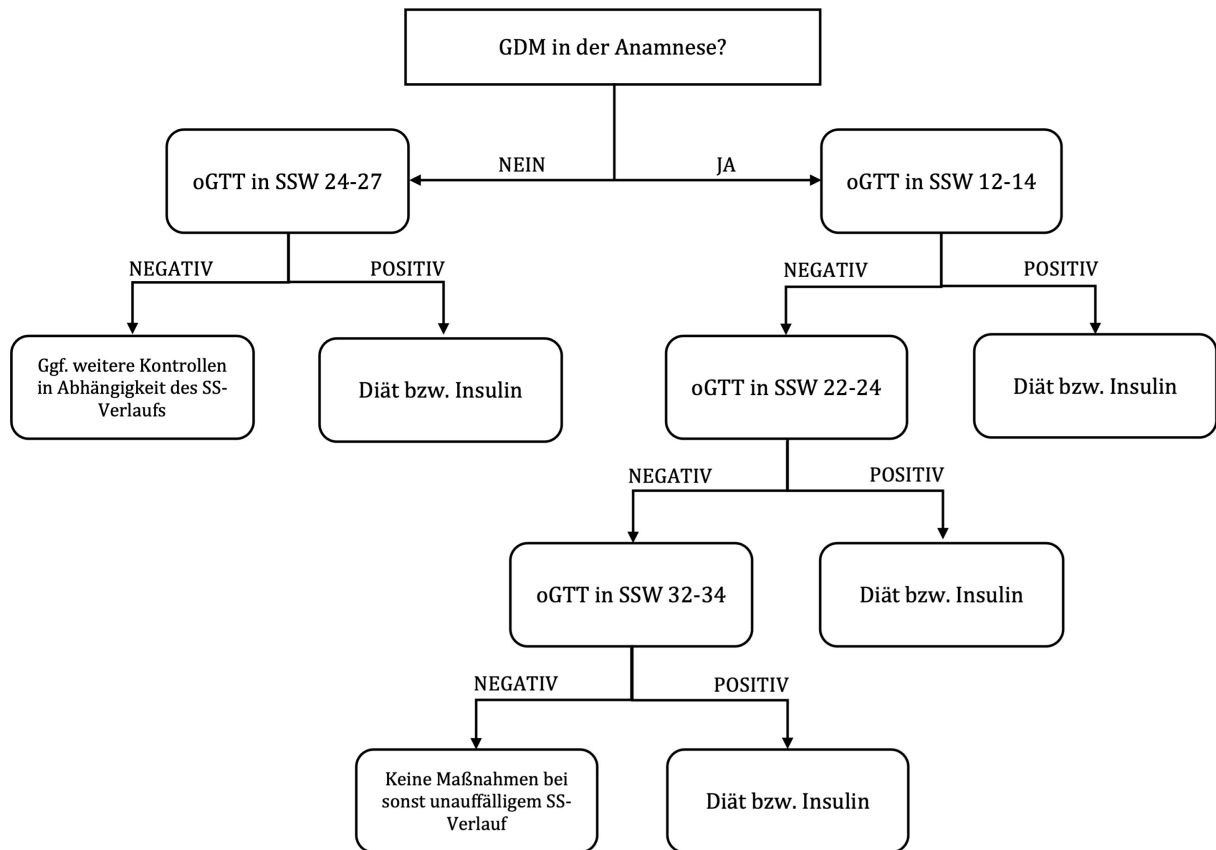


Abb. 4: Screeningverfahren bei positiver und negativer GDM-Anamnese

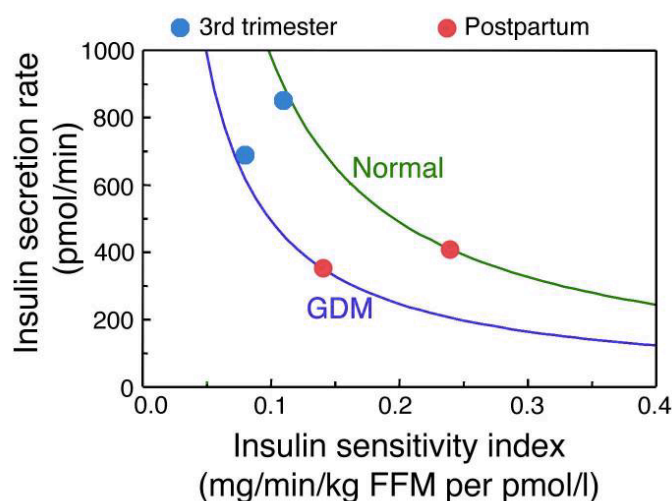
Geeignete Präventionsmaßnahmen sind beispielsweise Lebensstilinterventionsprogramme, die Pflege eines gesunden Lebensstils sowie die Wahrnehmung regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen.

1.2.3. Pathogenese

In der Schwangerschaft kommt es zu einer zunehmenden physiologischen Insulinresistenz der peripheren Zellen [33, 34]. Diese setzt etwa ab der 20. Schwangerschaftswoche ein und wird begleitet von einer Reduktion der Insulinsensitivität um 40-50% [35]. Dem zugrunde liegt ein Anstieg antiinsulinärer Hormone wie Östrogen, Progesteron, Plazenta-Laktogen und Prolaktin. Kompensatorisch steigt die Insulinsekretion der Betazellen um etwa 200-250% an, um eine mütterliche euglykämische Stoffwechsellage zu gewährleisten [36, 37].

Eine bereits präkonzeptionell bestehende Insulinresistenz aufgrund von in Tabelle 3 genannter Risikofaktoren kann durch die physiologische Insulinresistenz einer Schwangerschaft verstärkt werden. Alternativ oder begleitend kann auch eine reduzierte Anzahl der Betazellen im Rahmen einer genetischen Prädisposition vorliegen [38]. Mindestens einer dieser Faktoren kann zur Manifestation eines GDM beitragen.

Die genaue Pathogenese des GDM ist bis heute nicht vollständig verstanden. Wichtige Risikofaktoren, neben einer genetischen Prädisposition, sind einerseits der Lebensstil (Ernährung, Bewegung) als auch (präkonzeptionelles) Übergewicht. Möglicherweise besteht in diesem Rahmen also bereits präkonzeptionell eine reduzierte Insulinsensitivität, die durch die in der zweiten Schwangerschaftshälfte eintretende physiologische Insulinresistenz noch verstärkt wird und nicht ausreichend durch die endogene Insulinsekretion kompensiert werden kann [39]. Insgesamt sind Frauen mit Gestationsdiabetes verglichen mit Typ-2-Diabetikerinnen häufig durch die gleichen Risikofaktoren charakterisiert.



Buchanan et al., J Clin Invest 2005

Abb. 5: Verhältnis Insulinsekretion und Insulinsensitivität bei Frauen mit GDM sowie normoglykämischer Stoffwechsellage gemessen im Rahmen eines dreistündigen Clampversuchs [36]

Besteht ein präkonzeptionelles Übergewicht, kann dies zudem eine geringgradige chronische Inflammation im Körper verursachen [40, 41]. Auch die Schwangerschaft an sich zeichnet sich durch ein erhöhtes Entzündungsprofil im Vergleich zum nicht-schwangeren Zustand aus. Exzessive Inflammation ist assoziiert mit Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, darunter Schwangerschaftshypertonie, GDM und Frühgeburtlichkeit [42]. Eine chinesische Publikation postulierte 2017 einen Einfluss von chronischer Inflammation auf die Synthese von Xanthurensäure, die mit der Entwicklung von T2DM und GDM assoziiert wird [43]. Chronische Exposition von Xanthurensäure kann zur Dysfunktion bzw. Untergang der Betazellen und schlussendlich zur Entwicklung eines Diabetes mellitus führen. Die im Verlauf der Schwangerschaft eintretende physiologische Insulinresistenz führt nun im Falle eines GDM zur Hyperglykämie, wodurch indirekt der Purinnukleotidabbau stimuliert und somit die Konzentration am Abbauprodukt Harnsäure erhöht wird. Hohe Level an Harnsäure tragen zur weiteren Induktion einer lokalen Inflammation im Fettgewebe bei und damit verbunden zu einer verringerten Adiponektinproduktion sowie vermehrtem oxidativen Stress, Akkumulierung von Triglyzeriden und einer mitochondrialen Dysfunktion in der Leber. Dies kann zum Progress der Erkrankung beitragen [43].

Der oben erwähnten verringerten Adiponektinfreisetzung wird in mehreren Studien eine größere Rolle bei der Pathophysiologie eines GDM zugeschrieben [44, 45]. Gleichzeitig wurden erhöhte Level von Leptin, TNF- α und C-reaktivem Protein beobachtet [36, 40, 46, 47]. Zudem wurde ein vermehrter Fettgehalt in Leber und Muskelgewebe beschrieben. Diese Aspekte stimmen mit der aktuellen Datenlage für potentielle Ursachen einer adipositasassoziierten Insulinresistenz überein und tragen somit aller Wahrscheinlichkeit nach zur Erhöhung eines T2DM-Risikos bei [36]. In weiteren Studien wurde darüber hinaus ein genetischer Overlap beschrieben [48].

1.3. Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes
Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM) haben ein 7-fach erhöhtes Risiko, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln [49, 50]. Diesem Risiko zugrunde liegt häufig eine gemeinsame Prädisposition für GDM und T2DM. Für beide Erkrankungen wurde

entsprechend ein breiter Overlap von genetischen Risikopolymorphismen gesehen [51, 52].

Rund 10 Jahre nach der Erstmanifestation eines GDM weisen etwa 50% der Frauen eine diabetische Stoffwechsellage auf [29]. Die Datenlage mit einem Follow-Up von mehr als 10 Jahren ist dünn, hier zeigte sich ein Risiko von etwa 70% [53].

2. Fragestellung

Der temporäre metabolische Stress, der physiologisch während der Schwangerschaft entsteht, kann sich möglicherweise langfristig schädlich auf den Glukosestoffwechsel auswirken, insbesondere bei prädisponierten Frauen. Eine Arbeit von Peters et al. sah entsprechend ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko von Diabetes mellitus Typ 2 bei Frauen mit einer erneuten Schwangerschaft nach GDM [54]. Andere Studien bestätigten dieses Ergebnis jedoch nicht [55-57].

Die Bestimmung des genauen Effekts einer erneuten Schwangerschaft bei Frauen nach GDM gestaltet sich schwierig. Multiple Aspekte wie beispielsweise Gewichtsveränderungen, Ernährung und Sport beeinflussen den Glukosestoffwechsel und somit das Risiko, T2DM zu entwickeln [58]. Diese Faktoren sind schwierig in Langzeitbeobachtungsstudien zu verfolgen, was möglicherweise der Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien sein könnte.

Diese Arbeit sollte deshalb der Frage nachgehen, ob eine erneute Schwangerschaft den Glukosestoffwechsel von Frauen nach Gestationsdiabetes tatsächlich verschlechtert. Um die oben dargestellten Störfaktoren zu vermeiden, wurde die Auswertung in einer präzisen phänotypisierten und engmaschig kontrollierten Kohorte untersucht.

3. Material und Methoden

3.1. PPSDiab-Studienkohorte

Durchgeführt wurde eine nested case-control-Studie mit Probandinnen aus der prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie „Prediction, Prevention and Subclassification of Type 2 Diabetes (PPSDiab)“ [59, 60] am Klinikum der Universität München. Dafür wurden Frauen nach einer Schwangerschaft mit insulinpflichtigem oder diätetisch eingestelltem Gestationsdiabetes (n=199) und Frauen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft (n=100) 3 bis 16 Monate nach Entbindung rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum von November 2011 bis März 2013 in der Frauenklinik Innenstadt und Großhadern der Universität München. Der geplante Beobachtungszeitraum beläuft sich auf 10 Jahre.

Alle Teilnehmerinnen erteilten ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

3.2. Kohorte der nested case-control-Studie

Für diese Analyse wurden als Fälle Frauen nach Gestationsdiabetes ausgewählt, die während der Follow-Up-Periode von PPSDiab eine erneute Schwangerschaft vollendeten und im Rahmen einer Studienvisite vor (V1) und nach (V2) der Schwangerschaft bis einschließlich des 13. Juli 2018 untersucht worden waren.

Kontrollen waren Frauen nach Gestationsdiabetes, die ebenfalls an zwei Studienvisiten im Verlauf teilnahmen (V1 und V2), jedoch dazwischen nicht erneut schwanger wurden (s. Abbildung 1).

Als Studienvisite wurde jeweils derjenige Besuch ausgewählt, der mindestens 6 Monate nach Entbindung stattgefunden hatte und bei dem die Probandin nicht mehr voll stillte, um einen potentiellen Störfaktor zu vermeiden. Offizielle WHO-Empfehlung ist eine

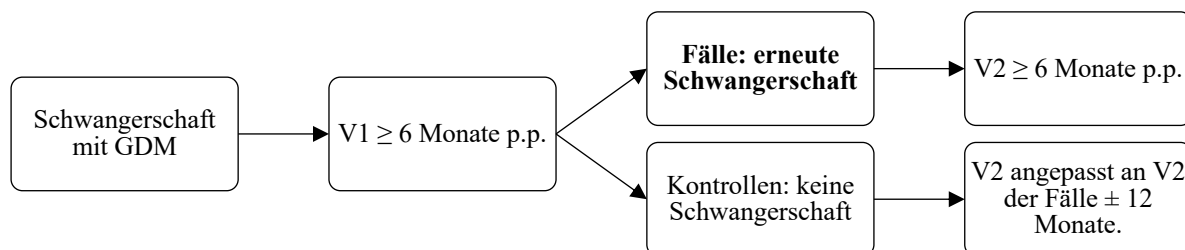
Stilldauer von 6 Monaten [61]; in einer 2012 publizierten Arbeit, die das Blutzuckertagesprofil von stillenden Frauen nach einer Schwangerschaft jeweils mit und ohne GDM mittels CGM-Gerät erfasste, zeigte sich bei Stillen kein direkter Einfluss auf den Glukosestoffwechsel [62].

3.3. Matching

Jedem Fall wurde eine Kontrolle gemäß den folgenden Kriterien zugeteilt:

- body mass index (BMI) bei V1 +/- 2 kg/m²,
- Veränderungen des BMIs während des Follow-Ups +/- 0.5 kg/m² und
- Beobachtungszeitraum zwischen V1 und V2 +/- 12 Monate.

Kamen mehrere Matchingpartnerinnen infrage, wurde diejenige mit dem geringsten Altersunterschied zum jeweiligen Fall ausgewählt.



modifiziert nach Fueessl et al., Diabetes Res Clin Pract. 2021

Abb. 6: Design der nested case-control-Studie; p.p. = post partum [63].

3.4. Ablauf und Untersuchungen

Der Glukosestoffwechsel der Probandinnen wurde während der erneuten Schwangerschaft engmaschig kontrolliert. Ein erster 75g-oGTT erfolgte in den Schwangerschaftswochen (SSW) 12-14. Hatte sich dieser als unauffällig erwiesen, wurde

ein zweiter zwischen den Schwangerschaftswochen 22 und 24 durchgeführt; bei weiterhin unauffälligem Befund wurde ein dritter oGTT in SSW 32-34 durchgeführt.

Wurde mittels einer dieser Tests ein Gestationsdiabetes diagnostiziert, erfolgte die Einleitung einer leitliniengerechten Therapie (Diät bzw. Insulin) durch den behandelnden Arzt.

3.4.1. Glukose- und Insulinmessungen

Jede Studienvisite bestand aus einem 5-Punkt-oGTT mit 75g Glukosezufuhr, die venösen Blutproben wurden entnommen bei 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten von der sitzenden Probandin nach einer 12-stündigen Fastenperiode. Die Plasmaglukose wurde im Zentrallabor des Klinikums der Universität München gemessen (*Glucose HK Gen.3; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*). Das Seruminsulin wurde mittels eines standardisierten Immunoassays (*chemiluminescent immunoassay; DiaSorin LIASON Systems, Saluggia, Italy*) gemessen.

3.4.2. Anthropometrische Datenerhebung

Bei der ersten Studienvisite wurde einmalig mit einem Maßband die Körpergröße gemessen (bis näherungsweise 1 cm). Das Körpergewicht wurde bei jeder Studienvisite mittels Bioimpedanzanalyse (Fa. Tanita) erhoben (bis näherungsweise 0,1 kg); pro Probandin wurden 0,5 kg für Kleidung addiert. Die Datenanalyse erfolgte über das Softwareprogramm GMON. Aus den Ergebnissen wurde der jeweilige aktuelle BMI berechnet.

3.5. Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde der Quotient der area under the glucose curve (AUCg) im oGTT zwischen V2 und V1 gewählt. Die AUCg ist als Flächenberechnung robust gegenüber

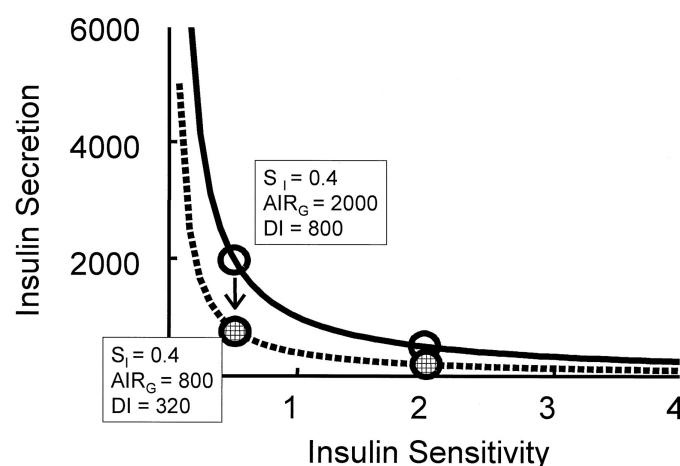
Ausreißern und mittels 5-Punkte-Messungen fähig, eine gute Aussage über den gesamten Glukoseverlauf zu treffen.

Sekundäre Endpunkte waren die Differenz (Δ) der Plasmaglukose 60' des oGTT, der Quotient des Insulinsensitivitätsindex (ISI) und der Quotient des Disposition Indexes (DI), jeweils zwischen V2 und V1.

Der 60'-Wert im oGTT ist ein guter und früher Prädiktor für T2DM im Vergleich zu Nüchtern- und 2h-Werten [64].

Der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und DeFronzo [65] trifft eine präzise Aussage über den Zusammenhang der Insulinausschüttung sowie der Empfindlichkeit der Betazellen und kann somit ebenfalls als geeigneter Verlaufsparemeter eingesetzt werden [66]. Je höher der Insulinsensitivitätsindex, umso besser die periphere Insulinsensitivität.

Der Dispositionindex ist das Produkt aus Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und der Änderung der Insulinkonzentration 30 min nach Glukosebelastung (IR30). Dadurch kann die Kompensationsfähigkeit der Betazellen in Bezug auf die Insulinresistenz berechnet werden.



Bergman et al., Diabetes 2002

Abb. 7: Kurve eines normoglykämien Stoffwechsels (\circ) vs. eines Metabolismus mit Betazelldefekt (\oplus). Im Falle einer Insulinresistenz ($S_i = 0.4$) kann bei gesteigerter Betazellaktivität dennoch eine normoglykämie Stoffwechsellage gewährleistet werden [67].

3.6. Berechnungen

Die Fläche unter der Glukosekurve des oGTT (AUCg) wurde mittels Trapezformel berechnet.

$$A = \frac{1}{2} \times (a + c) \times h$$

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) nach Matsuda und DeFronzo [65] wurde wie folgt berechnet:

$$ISI = 10000 / \sqrt{[(glucose\ 0' * insulin\ 0') * (glucose\ 0' + 2 * (glucose\ 30' + 60' + 90') + glucose\ 120') / 8 * (insulin\ 0' + 2 * (insulin\ 30' + 60' + 90') + insulin\ 120') / 8]}$$

Der Dispositionsindex (DI) wurde folgendermaßen berechnet:

$$DI = ISI * IR30$$

mit

$$IR30 = \text{insulin } 30' - \text{insulin } 0'$$

Die Differenz der Plasmaglukose bei 60 Minuten des oGTTs ($\Delta PG 60'$) wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\Delta PG 60' = PG 60' V2 - PG 60' V1$$

Veränderungen der AUCg (AUCg-Quotient), ISI (ISI-Quotient) und DI (DI-Quotient) zwischen V1 und V2 wurden folgendermaßen berechnet:

$$AUCg\text{-Quotient} = AUCg V2 / AUCg V1$$

$$ISI\text{-Quotient} = ISI (V2) / ISI (V1)$$

$$DI\text{-Quotient} = DI (V2) / DI (V1)$$

Der BMI wurde mit folgender Formel berechnet:

$$BMI = \text{Körpermasse [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2$$

3.7. Statistische Auswertung

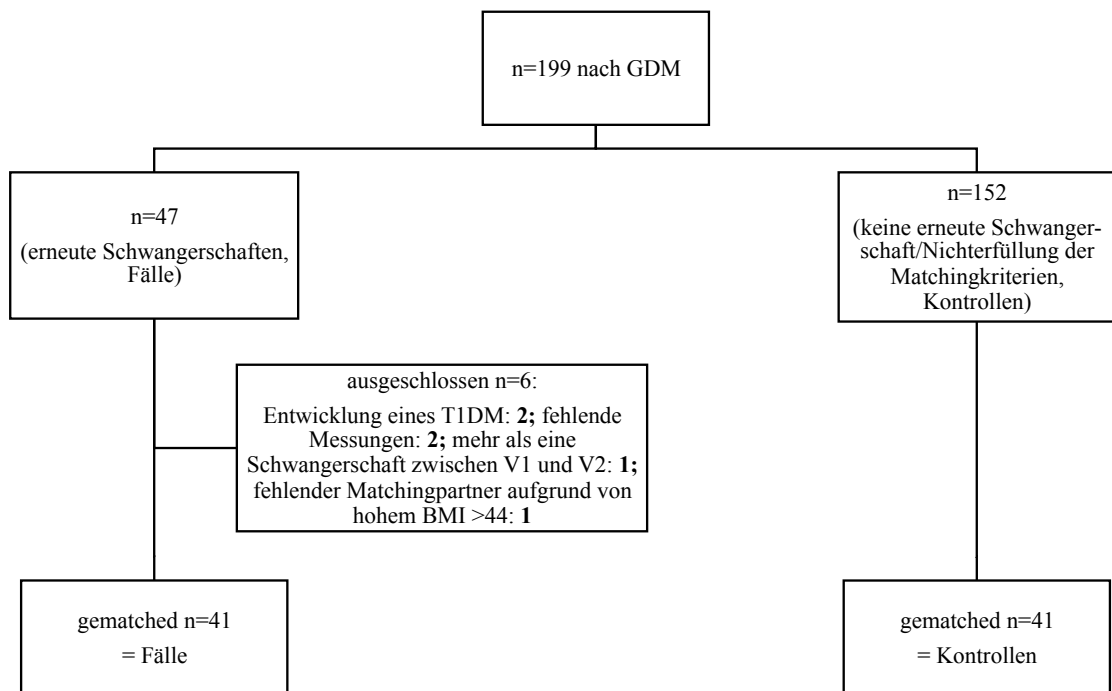
Alle metrischen Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Median (erste und dritte Quartile) angegeben, je nachdem, ob die Variablen annähernd normalverteilt waren oder nicht. Metrische Variablen wurden mittels Wilcoxon signed rank test verglichen. Verhältnisse wurden mittels McNemar-Test verglichen. P-Werte unter 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Eine Anzahl von 41 Teilnehmerinnen in jeder Gruppe erwies sich als ausreichend, um einen Unterschied von 11% im primären Endpunkt AUCg (mit einer Standardabweichung von 0.2, einer Power von 80%, einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5% und einem Wilcoxon-signed rank test) zu detektieren. Die Power hätte bei 90% für einen Unterschied von 13% gelegen. Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe SAS statistical software package, Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) und G*Power [68] durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Baseline-Charakteristika

47 Probandinnen der PPSDiab-Kohorte mit Gestationsdiabetes in der Anamnese beendeten eine erneute Schwangerschaft zwischen zwei Studienvisiten (**Abbildung 8**).



modifiziert nach Fueessl et al., Diabetes Res Clin Pract. 2021

Abb. 8: Beschreibung der Studienkohorte [63]

6 Frauen wurden aus der Analyse ausgeschlossen: zwei aufgrund von fehlenden Messungen der Plasmaglukose 90' (n=1) sowie des Körpergewichts (n=1) bei V1, weitere zwei bei Erstmanifestation von Diabetes mellitus Typ I während des Follow-Ups. Eine weitere Probandin wurde ausgeschlossen, da sie zwischen V1 und V2 zwei Schwangerschaften vollendete. Für eine weitere wurde bei ausgeprägt hohem BMI (44 kg/m²) keine passende Matching-Partnerin gefunden.

Insgesamt wurden 41 Paare untersucht.

Parameter		Fälle	Kontrollen	p-Wert
N		41	41	
Alter bei V1 [Jahre]	V1	33.8±3.5	37.2±4.4	0.0001
BMI [kg/m ²]	V1	24.3±5.7	24.5±5.4	0.38
	V2	24.6±6.4	24.7±6.1	0.58
	Diff	0.28±1.1	0.26±1.2	0.85
Zeit nach Entbindung [Monate]	V1	11.2±6.2	9.5±2.5	0.27
	V2	18.7±10.2	-	-
Beobachtungszeitraum V1 bis V2 [Monate]		38.8±11.7	36.7±10.9	0.089
Glukosestatus bei V1	NGT	31 (75.6%)	25 (61.0%)	0.13
	PGT	10 (24.4%)	16 (39.0%)	
Multipara bei V1	V1	7 (17.1%)	25 (61.0%)	0.0126
Therapie während der 1. Schwangerschaft (alle nach GDM)	insulinpflichtig	22 (53.7%)	19 (46.3%)	0.5127
	diätetisch	19 (46.3%)	22 (53.7%)	
Status während der 2. Schwangerschaft	GDM (insulinpflichtig)	14 (34.2%)	-	-
	GDM (diätetisch)	12 (29.3%)	-	
	kein GDM	15 (36.6%)	-	

Tab. 6: BMI = body mass index; NGT = normale Glukosetoleranz; PGT = pathologische Glukosetoleranz einschließlich gestörter Nüchternglukose, gestörter Glukosetoleranz und neu diagnostiziertem T2DM; Wilcoxon signed rank test für metrische Variablen; McNemar test für Verhältnisse; signifikante p-Werte (<0.05) fettgedruckt [63].

Tabelle 6 zeigt die Baseline-Charakteristika der Studie. Die Matching-Kriterien führten zu hoher Vergleichbarkeit zwischen Fällen und Kontrollen im BMI bei V1 (24.3±5.7 kg/m² vs. 24.5±5.4 kg/m²; p=0.38, s. auch **Abb. 9**), Gewichtsverlauf zwischen V1 und V2 (0.28±1.1 kg/m² vs. 0.26±1.2 kg/m²; p=0.85, s. auch **Abb. 10**) und Beobachtungszeitraum (38.8±11.7 Monate vs. 36.7±10.9 Monate; p=0.089, s. auch **Abb. 11**).

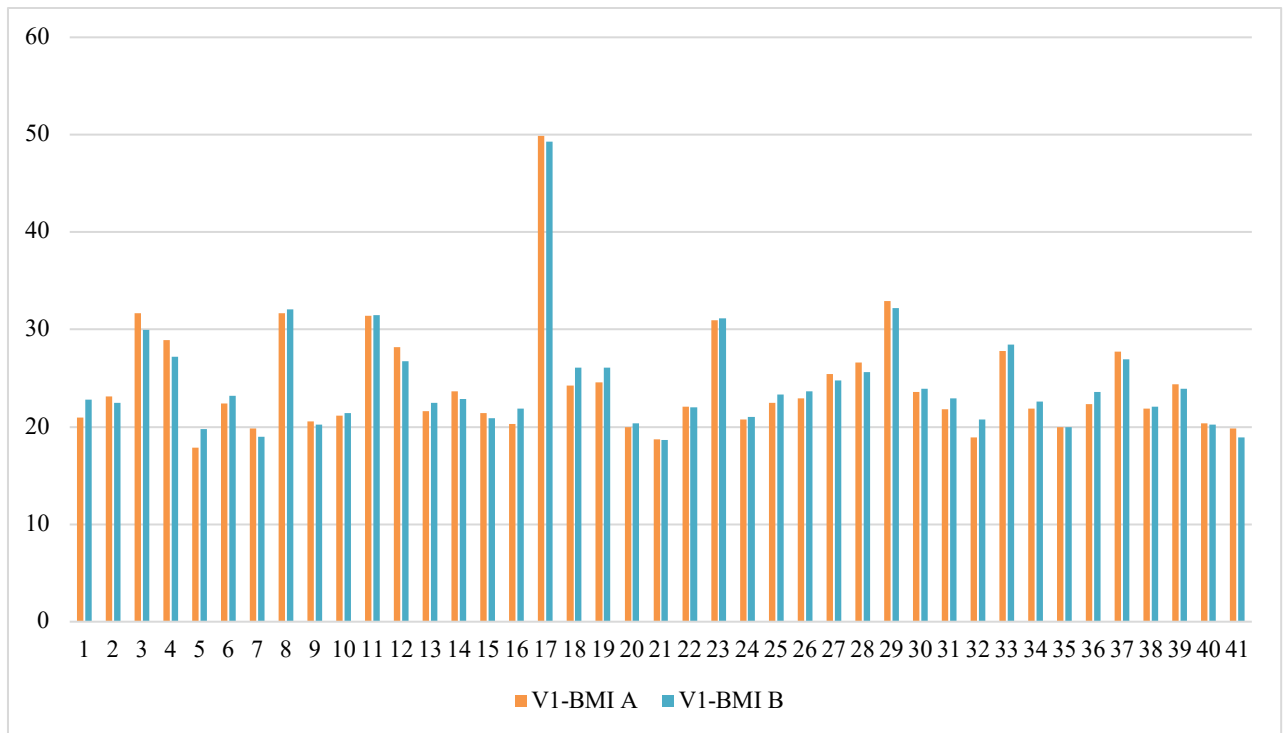


Abb. 9: Matching-Kriterium 1: body mass index (BMI) in $\text{kg}/\text{m}^2 \pm 2 \text{ kg}/\text{m}^2$ bei V1. Jeder Balken repräsentiert eine Probandin. V1-BMI A: BMI der Gruppe A bei V1; V1-BMI B: BMI der Gruppe B bei V1.

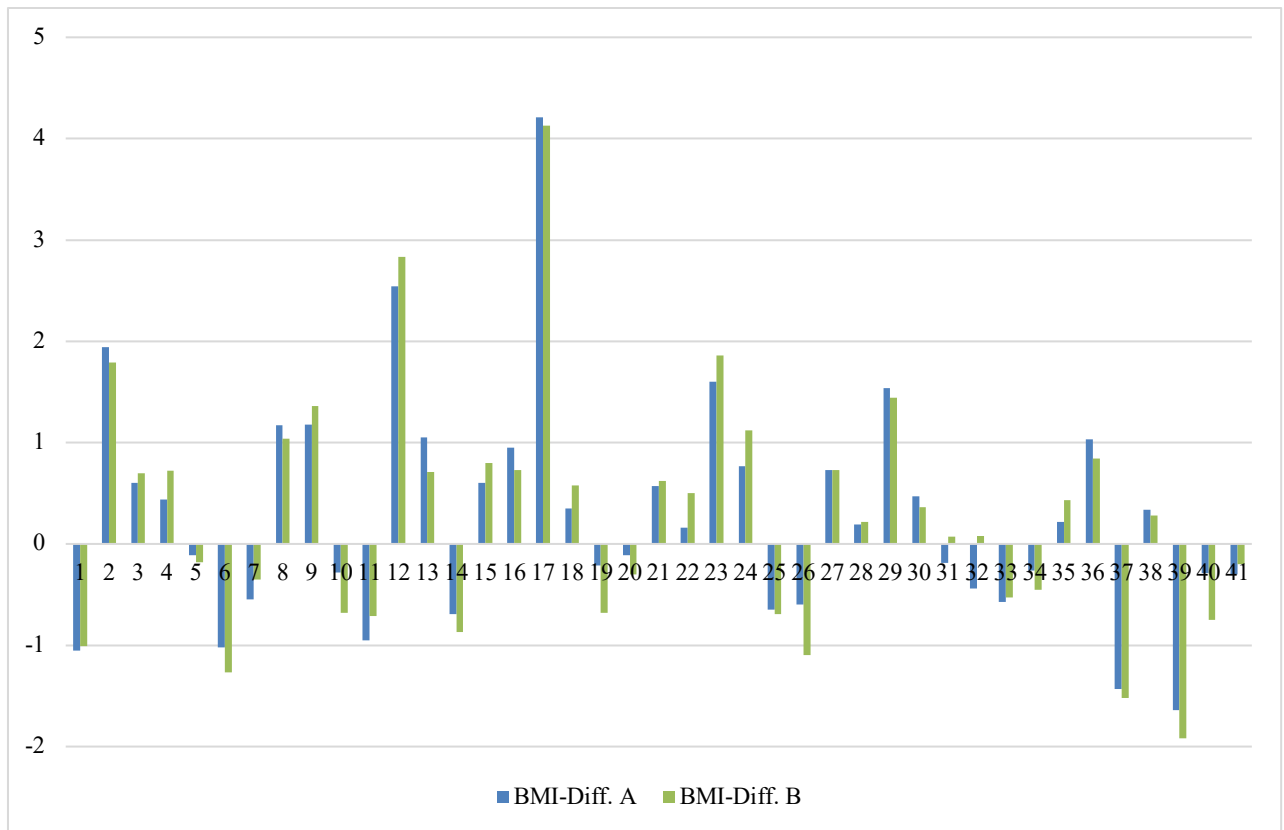


Abb. 10: Matching-Kriterium 2: Gewichtsverlauf berechnet als BMI-Differenz +/- 0,5 kg/m² während des Beobachtungszeitraums V1 – V2. Jeder Balken repräsentiert eine Probandin. BMI-Diff. A: Differenz des BMIs zwischen V1 und V2 der Fälle (Gruppe A); BMI-Diff. B: Differenz des BMIs zwischen V1 und V2 der Kontrollen (Gruppe B).

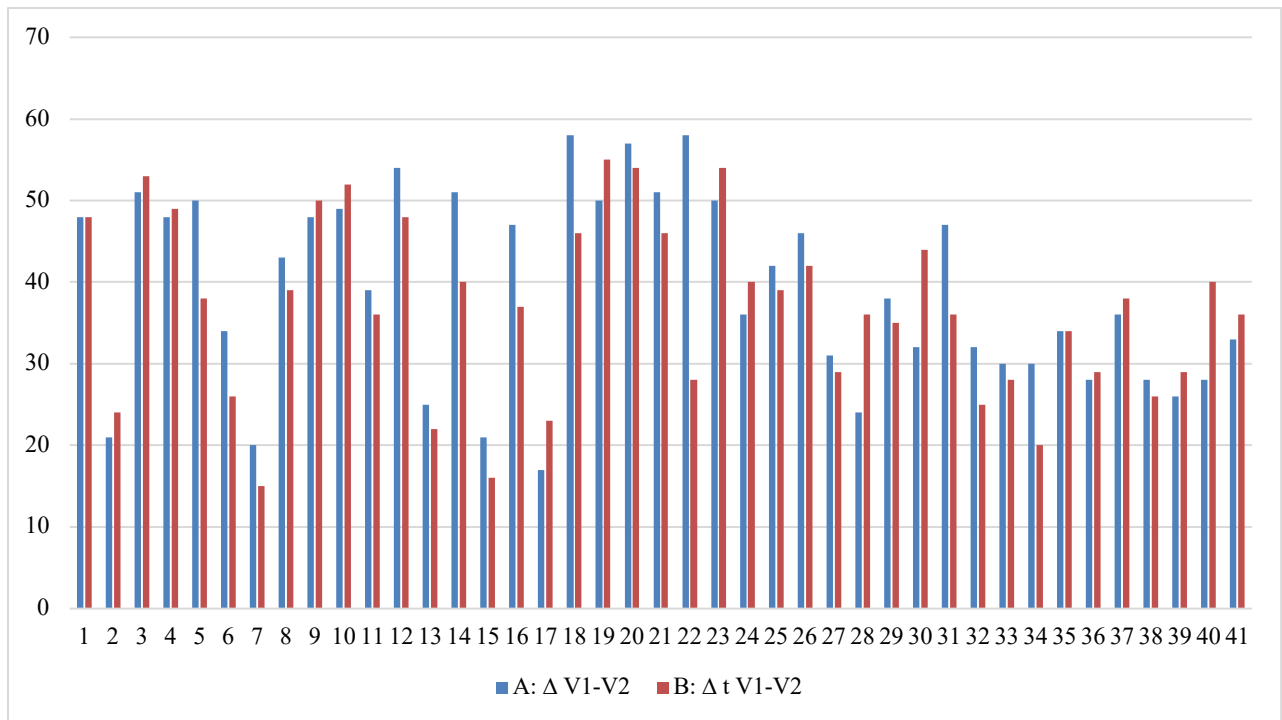


Abb. 11: Matching-Kriterium 3: Beobachtungszeitraum +/- 12 Monate zwischen V1 und V2. Jeder Balken repräsentiert eine Probandin. A: $\Delta V1-V2$ ist der Beobachtungszeitraum zwischen V1 und V2 der Fälle (Gruppe A). B: $\Delta V1-V2$ ist der Beobachtungszeitraum zwischen V1 und V2 der Kontrollen (Gruppe B).

Bei V1 zeigte sich das Alter der Fälle signifikant niedriger als das der Kontrollen (33.8 ± 3.5 Jahre vs. 37.2 ± 4.4 Jahre; $p=0.0001$, s. auch **Abb. 12**). Signifikant niedriger waren ebenso die AUCg bei V1 (14700 (13335-16680 mg/dl) vs. 16695 (14220-17850 mg/dl); $p=0.019$; **Tabelle 7**) und PG 60' bei V1 (133 (115-155) mg/dl vs. 155 (117-171) mg/dl; $p=0.019$; **Tabelle 7**).

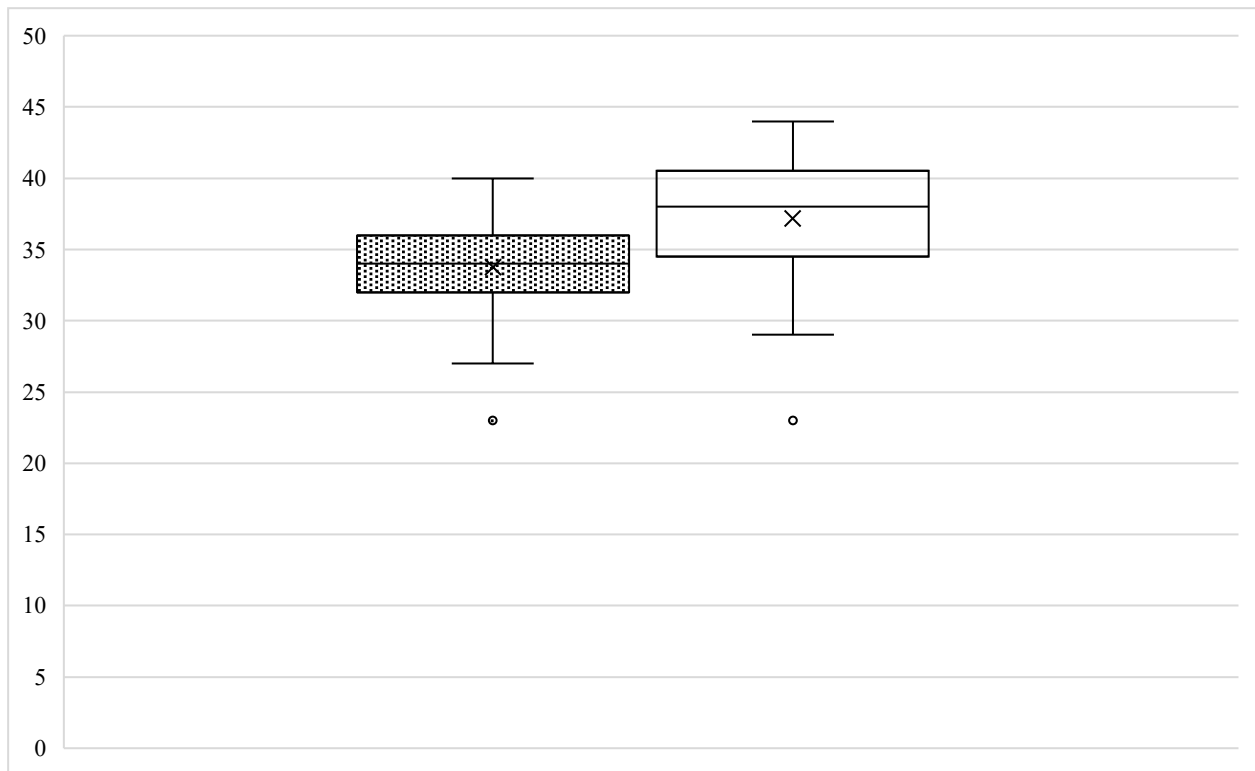


Abb. 12: Alter der Fälle und Kontrollen bei V1. Fälle: gepunktet, Kontrollen: weiß.

Während der ersten Schwangerschaft wurden 22 Fälle (53.7%) und 19 Kontrollen (46.3%) mit Insulin behandelt. Gestationsdiabetes trat wieder bei 26 Fällen (65.4%) während der erneuten Schwangerschaft auf. Davon wurden 14 (34.2%) Frauen mit Insulin behandelt.

4.2. Primärer und sekundäre Endpunkte

Tabelle 7 und **Abbildung 13** zeigen die Studienendpunkte. Der primäre Endpunkt (AUCg-Quotient) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen [1.05 (0.92-1.15) vs. 0.97 (0.85-1.14); p=0.21]. Ebenso wurde kein signifikanter Unterschied in den sekundären Endpunkten gesehen: Δ PG 60' [11.0 (-9.0-31.0) mg/dl vs. -6.0 (-30.0-26.0) mg/dl; p=0.097], DI-Quotient [0.9 (0.6-1.1) vs. 0.9 (0.7-1.3); p=0.33] und ISI-Quotient [0.9 (0.7-1.1) vs. 0.9 (0.6-1.2); p=0.67].

Parameter	Fälle	Kontrollen	p-Wert
n	41	41	
AUCg V1	14700.0 (13335.0-16680.0)	16695.0 (14220.0-17850.0)	0.019
AUCg V2	15285.0 (13485.0-17580.0)	16035.0 (13980.0-17865.0)	0.84
AUCg-Quotient	1.05 (0.92-1.15)	0.97 (0.85-1.14)	0.21
PG 60' V1 [mg/dl]	133.0 (115.0-155.0)	155.0 (117.0-171.0)	0.019
PG 60' V2 [mg/dl]	145.0 (124.0-170.0)	154.0 (122.0-166.0)	0.63
Δ PG 60' [mg/dl]	11.0 (-9.0-31.0)	-6.0 (-30.0-26.0)	0.097
DI V1	239.3 (161.6-322.2)	207.8 (153.0-289.0)	0.21
DI V2	218.7 (162.0-278.4)	217.1 (167.3-272.9)	0.65
DI-Quotient	0.9 (0.6-1.1)	0.9 (0.7-1.3)	0.33
ISI V1	5.7 (3.5-7.5)	4.6 (3.5-7.2)	0.29
ISI V2	5.4 (3.4-6.5)	4.2 (2.8-6.1)	0.18
ISI-Quotient	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.6-1.2)	0.67
Glukosestatus V2 (NGT)	31 (75.6%)	25 (61.0%)	0.17
Glukosestatus V2 (PGT)	10 (24.4%)	16 (39.0%)	

Tab. 7: AUCg = area under the glucose curve des 5-Punkt-oGTTs, PG 60' = Plasmaglukose nach 60 Minuten im oGTT, DI = disposition index, ISI = Insulinsensitivitätsindex. NGT = normale Glukosetoleranz, PGT = pathologische Glukosetoleranz einschließlich abnormer Nüchternglukose, gestörter Glukosetoleranz und neu diagnostizierten T2DM; Quotienten werden jeweils berechnet aus V2 dividiert durch V1; Δ wird berechnet aus der Differenz V2 - V1; Wilcoxon signed rank test für metrische Variablen verwendet; McNemar test für Verhältnisse; signifikant p-Werte (<0.05) fettgedruckt [63].

In Abbildung 13 wurden die Pärchen mit Endpunkten graphisch dargestellt.

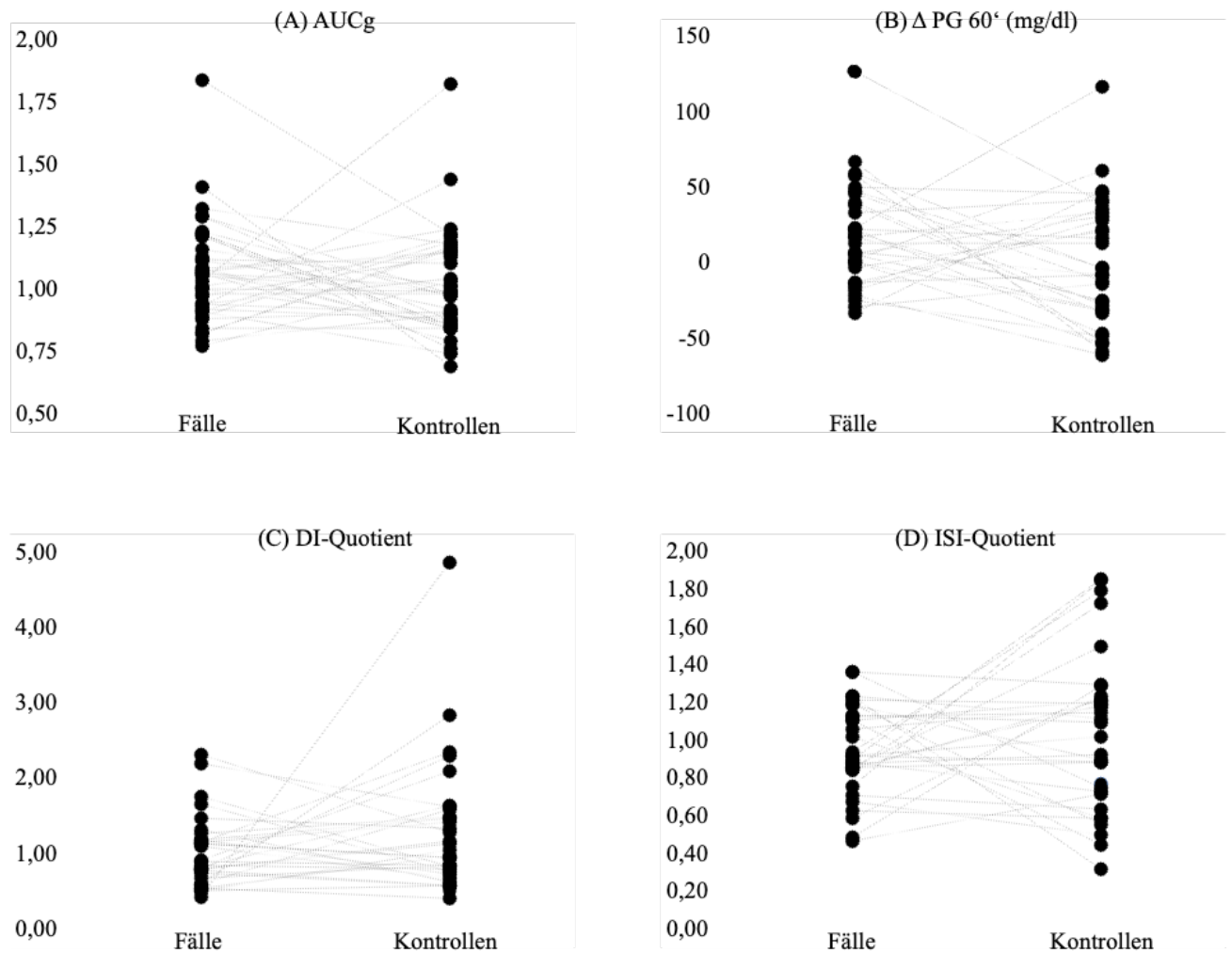


Abb. 13: Primärer (A) und sekundäre (B-D) Endpunkte; jeder Punkt repräsentiert eine Probandin, die Verbindungslinien stellen die Paare dar. Fälle beendeten eine erneute Schwangerschaft, Kontrollen waren nicht noch einmal schwanger. AUCg = area under the glucose curve des 5-Punkt-oGTTs, Δ PG 60' = Plasmaglukose nach 60 Minuten des oGTTs, DI = disposition index, ISI = Insulinsensitivitätsindex. Quotienten werden berechnet aus V2 dividiert durch V1, Δ wird berechnet aus der Differenz von V2 und V1 [63].

Mit dieser beobachteten Werteverteilung in jeder der beiden Gruppen hätte unsere Studie eine Power von 90% gehabt, um einen Unterschied von 13% im primären Endpunkt festzustellen. Für einen Unterschied von 11% hätte die Power bei 80% gelegen.

4.3. Subgruppenanalysen

4.3.1. Einfluss der Insulinpflichtigkeit

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass Frauen mit GDM gehäuft eine Betazellfunktion aufweisen [39, 54, 69, 70]. Insofern kann also als ein möglicher weiterer beeinflussender Faktor die Schwere bzw. Ausprägung des GDM gemessen an der Insulinpflichtigkeit bei erhöhter Insulinresistenz bzw. Betazellfunktion diskutiert werden. Insgesamt waren während der Indexschwangerschaft 19 Probandinnen insulinpflichtig (46,3%), 22 Frauen wurden diätetisch eingestellt (53,7%).

	Insulinpflichtig	Diätetisch	Gesamt
n	19	22	41
%	46,3	53,7	100,0

Tab. 8: Anteil der Probandinnen mit insulinpflichtigem und diätetisch eingestelltem GDM bei V1 (absolut und relativ)

Im Gruppenvergleich Insulinpflichtigkeit versus diätetische Einstellung zeigte sich in Bezug auf die AUCg bei V1 kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 14).

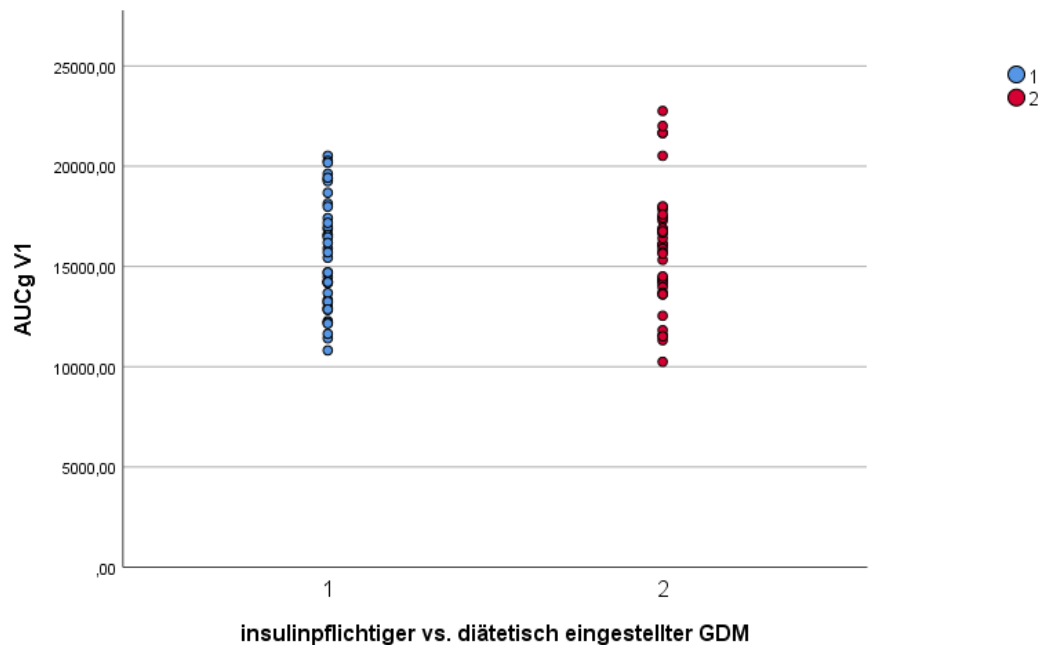


Abb. 14: Vergleich insulinpflichtiger vs. diätetisch eingestellter GDM in Bezug auf die AUCg bei V1. Jeder Punkt repräsentiert eine Probandin. iGDM = insulinpflichtiger GDM (blau), dGDM = diätetisch eingestellter GDM (rot).

4.3.2. Einfluss der vorhergehenden Schwangerschaften

Gesetzt den Fall, eine Schwangerschaft stellt einen negativen Einflussfaktor auf das Diabetesrisiko dar, sollte auch die Anzahl der vorhergehenden Schwangerschaften (Primipara vs. Multipara) berücksichtigt werden. Dies wurde in einer gesonderten Analyse untersucht.

Insgesamt waren 61% (n=50) der Frauen bei V1 erstgebärend, für 29,3% war es die zweite und für jeweils 4,9% die dritte Schwangerschaft.

Geburtenzahl vor V1	n	%
0	50	61,0
1	24	29,3
2	4	4,9
3	4	4,9

Tab. 9: Anzahl Primipara vs. Multipara

Im Vergleich Primi- vs. Multiparität bzw. nach Anzahl der Geburten ergab sich bezüglich der AUCg weder bei V1 noch bei der Betrachtung über das Gesamt-Follow-Up (AUCg-Quotient) ein signifikanter Unterschied.

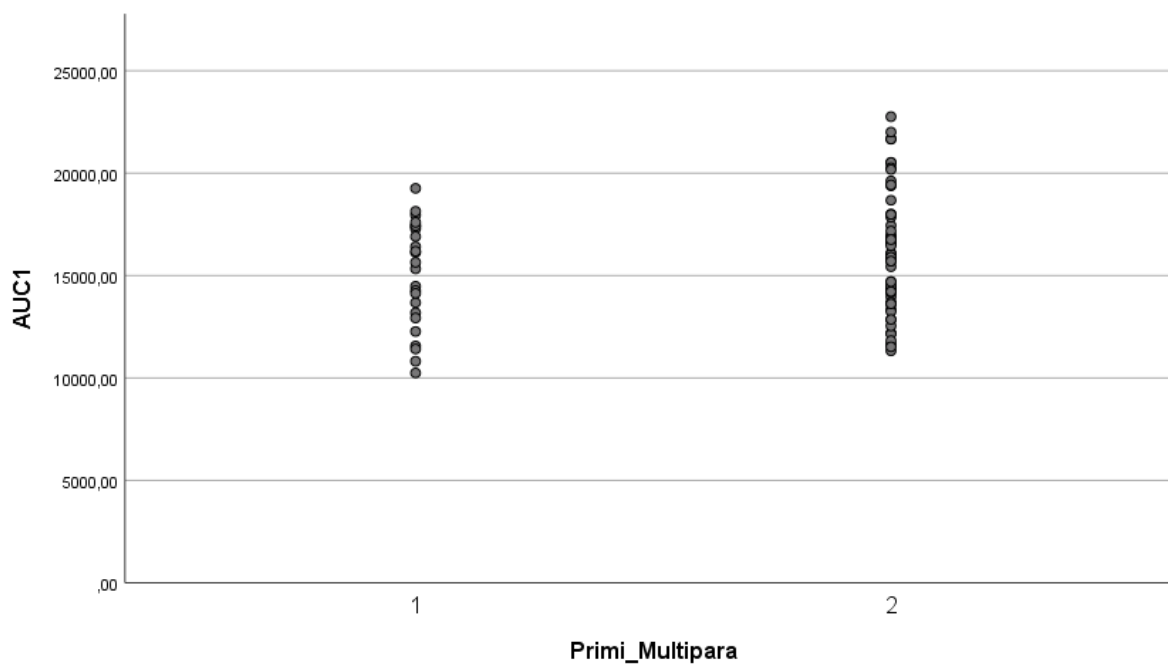


Abb. 15: Streudiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara.

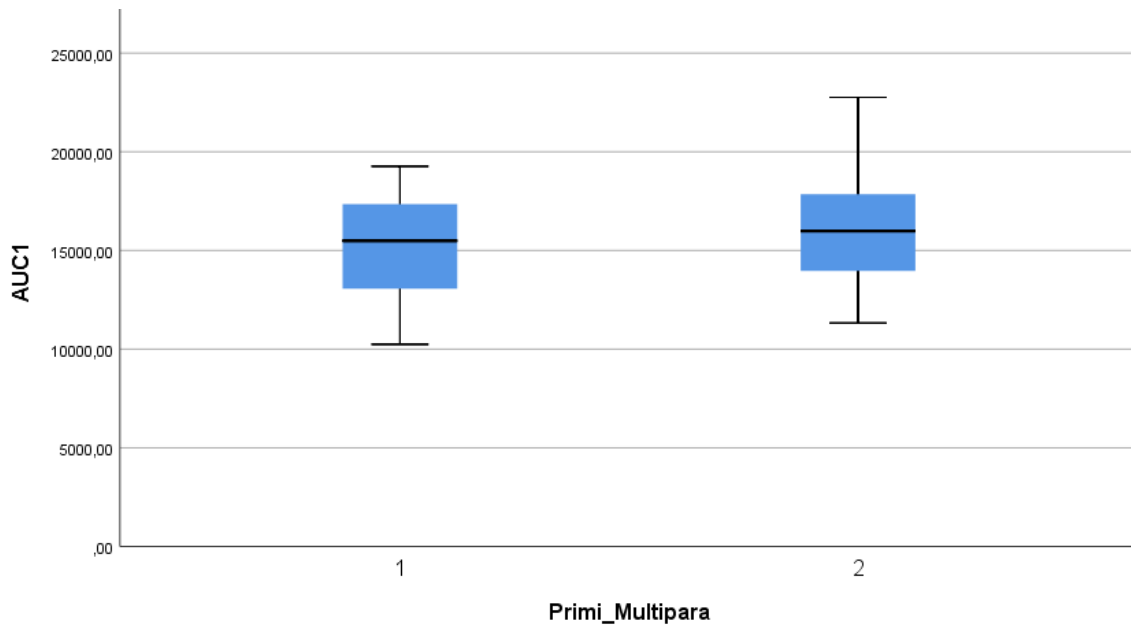


Abb. 16: Boxplotdiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara.

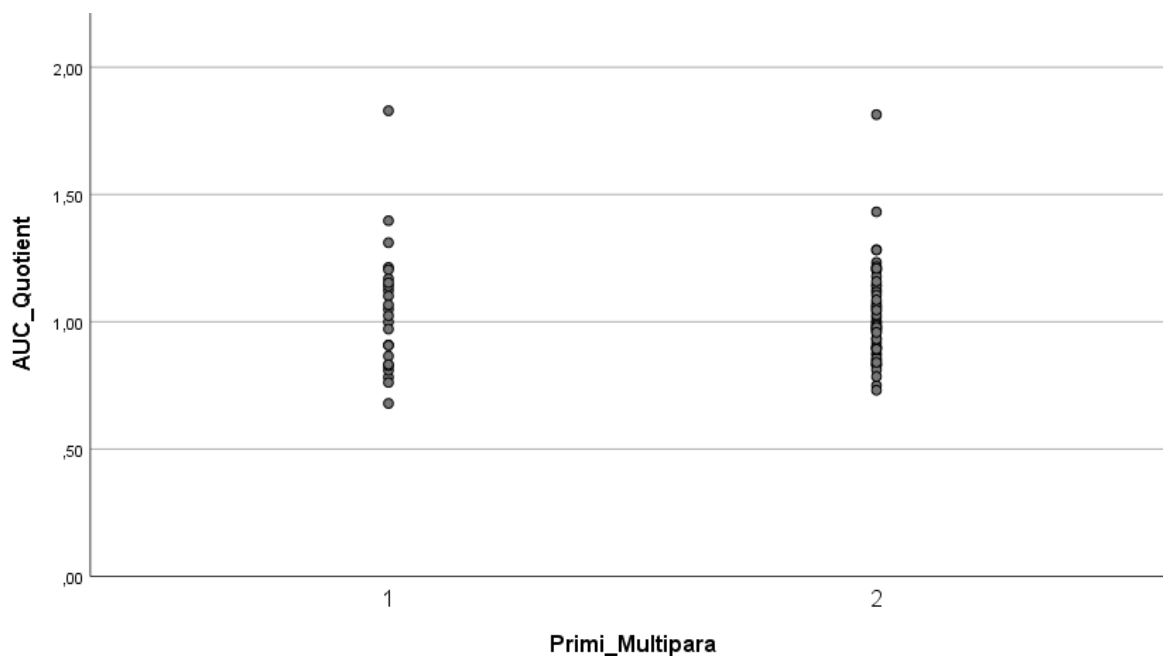


Abb. 17: Streudiagramm zur vergleichenden Darstellung des AUCg-Quotienten der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara.

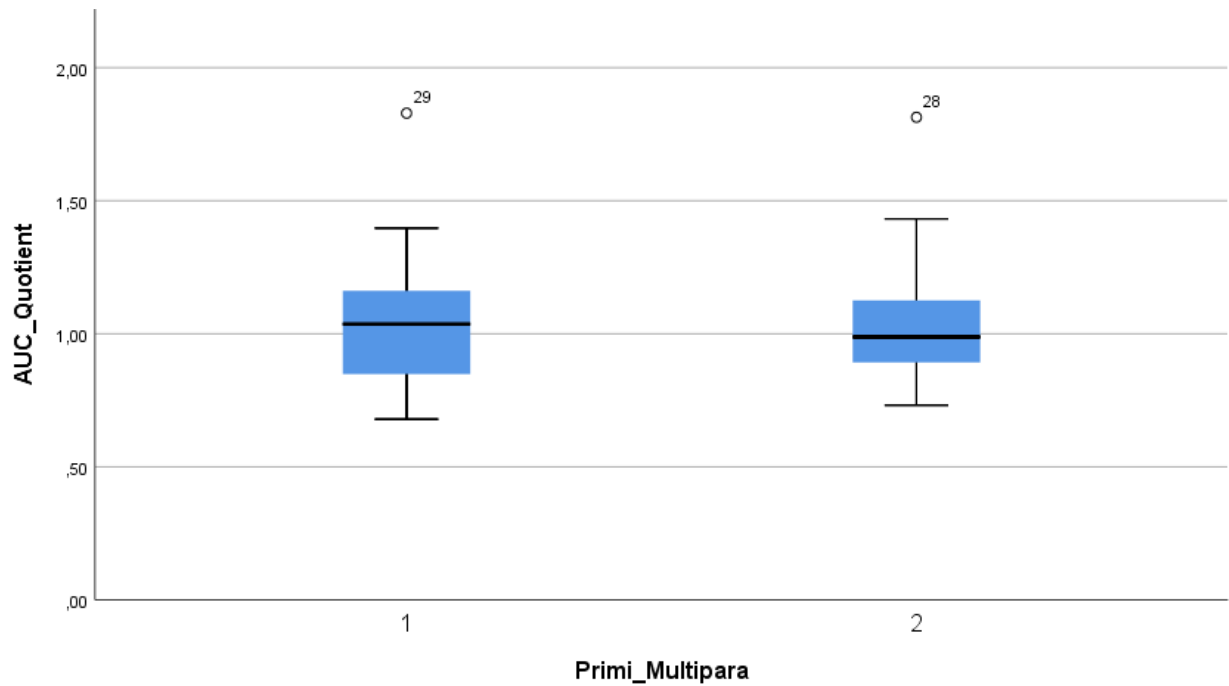


Abb. 18: Boxplotdiagramm zur vergleichenden Darstellung des AUCg-Quotienten der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara

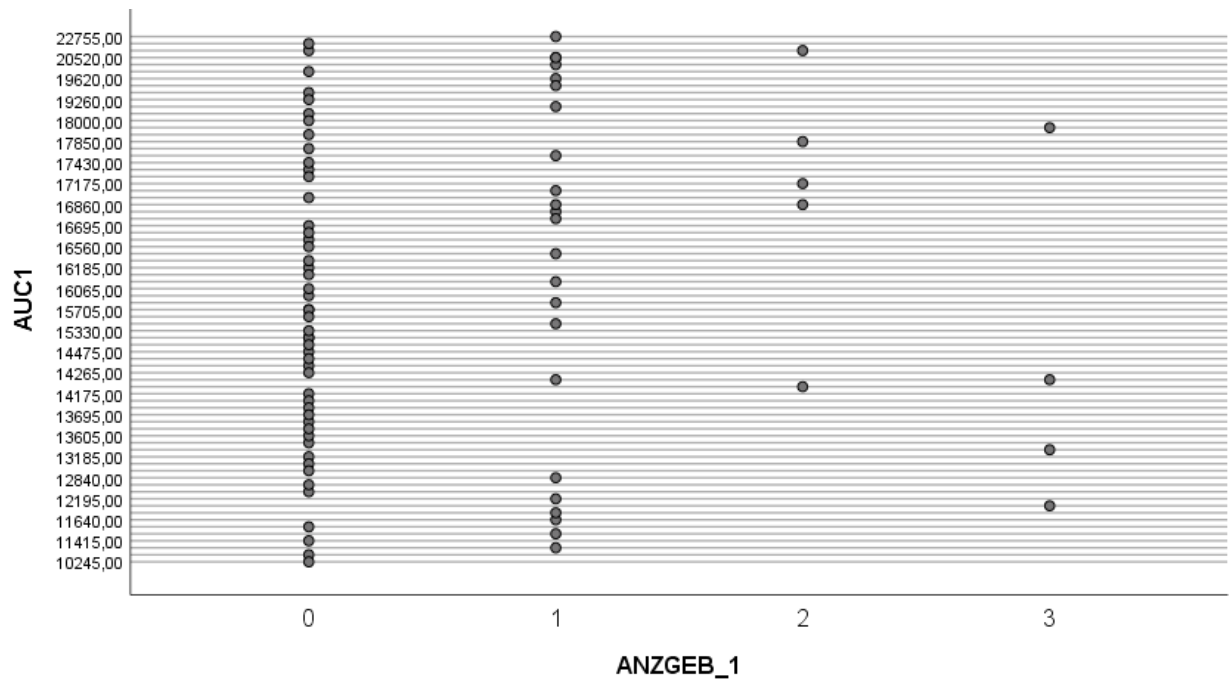


Abb. 19: Streudiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 nach Anzahl der V1 vorangegangenen Geburten.

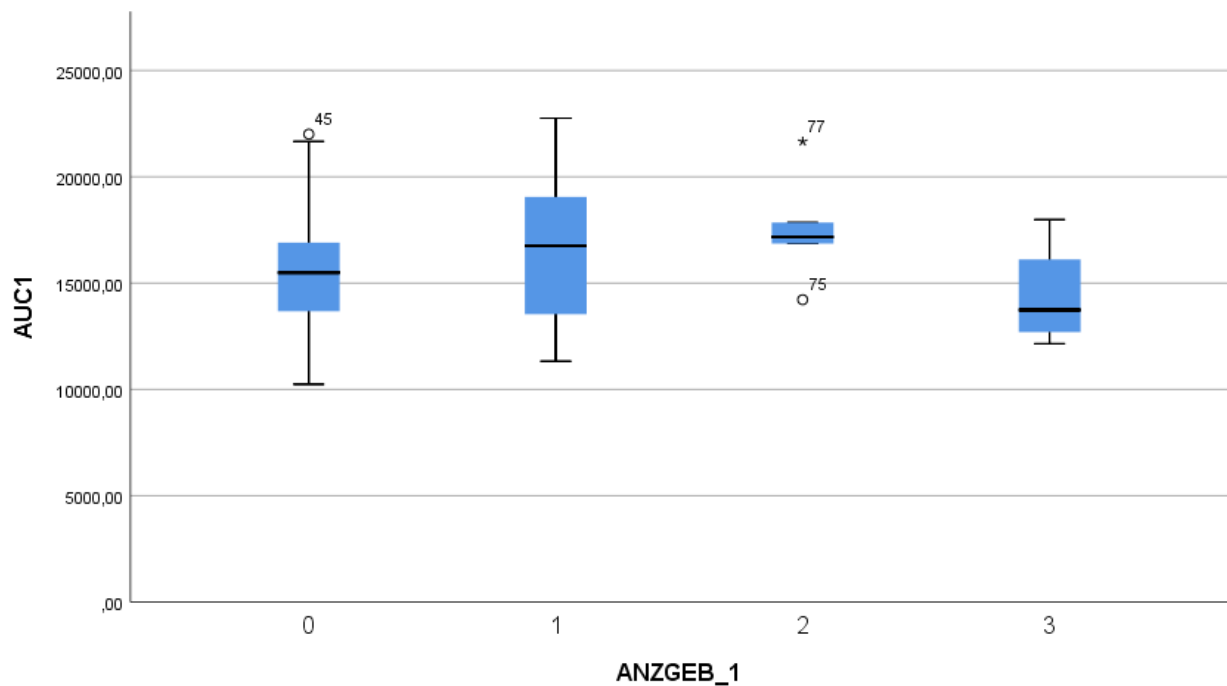


Abb. 20: Boxplotdiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 nach Anzahl der V1 vorangegangenen Geburten.

Zwischen AUC und der Anzahl der Geburten wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied gesehen.

Zweifelsohne besteht ein Zusammenhang zwischen der AUC und dem Alter der Probandinnen [71]. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

Zur Klärung der Frage, ob das Alter eine Rolle im Hinblick auf die Schwere des GDM im Sinne einer ausgeprägteren Insulinresistenz bzw. Betazell dysfunktion spielt, wurde eine ergänzend eine Regressionsanalyse mit AUC, Alter und Insulinpflichtigkeit vs. diätetische Einstellung durchgeführt. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

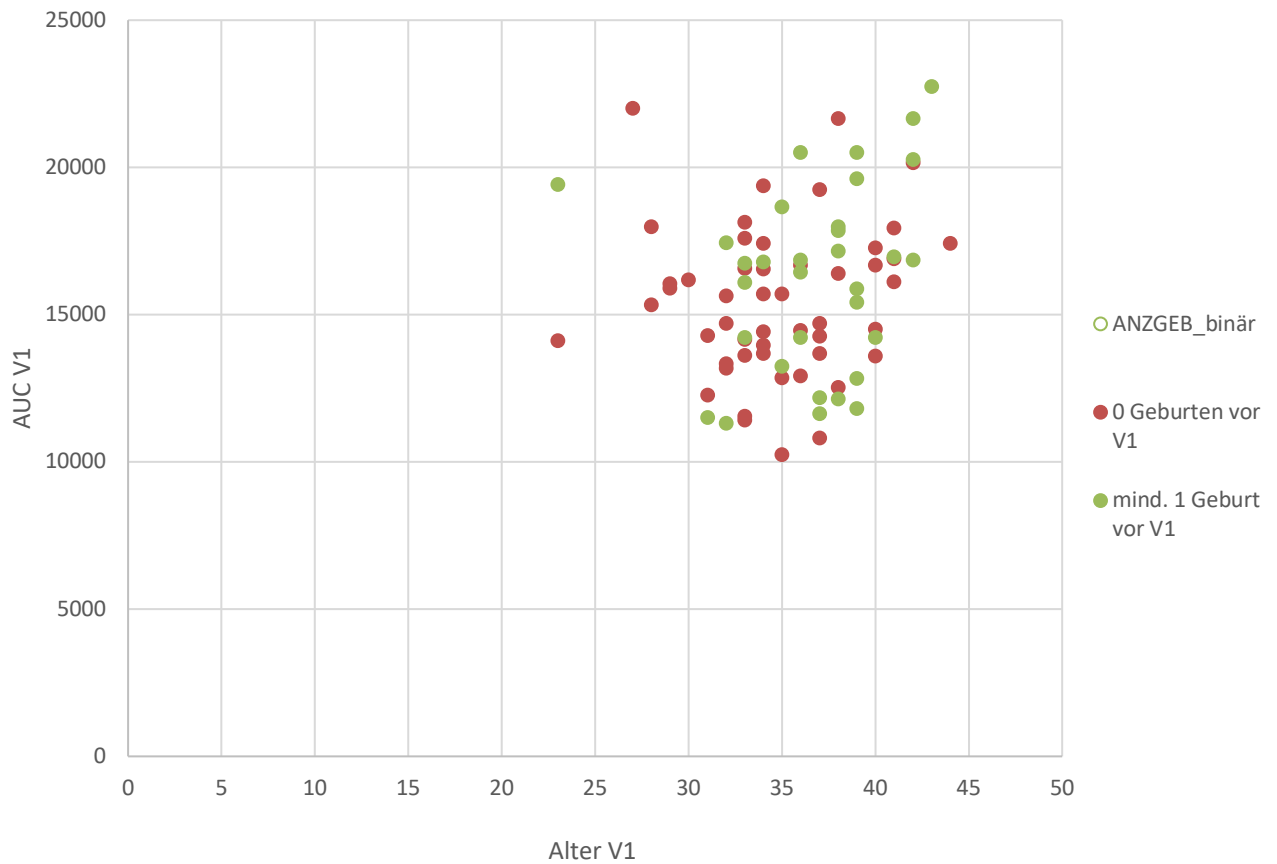


Abb. 21: Gruppieretes Streudiagramm von AUCg, Alter bei V1 sowie Geburtenanzahl vor V1. Alle Punkte repräsentieren eine Probandin. Roter Punkt: Primipara bei V1; grüner Punkt: Multipara bei V1.

5. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung, ob eine zusätzliche Schwangerschaft nachhaltig den Glukosestoffwechsel bei Frauen nach GDM negativ beeinflusst. In einem nested case-control-Design wurde weder beim primären (AUCg-Quotient) noch bei den

sekundären Endpunkten (Δ PG 60', ISI-Quotient und DI-Quotient, jeweils vor und nach der erneuten Schwangerschaft) ein negativer Effekt gesehen.

Fälle und Kontrollen wurden einander jeweils nach BMI, Gewichtsverlauf während der Beobachtungsperiode sowie Dauer des Beobachtungszeitraums zugeordnet. Somit kann davon ausgegangen werden, dass Störfaktoren weitgehend ausgeschlossen und ein potentieller Effekt der erneuten Schwangerschaft isoliert werden konnte.

Als primärer Endpunkt wurde der AUCg-Quotient gewählt, da er ein robuster Messparameter des Gesamtglukoseverlaufs und wenig anfällig für Ausreißer ist.

Die 60'-Plasmaglukose liefert eine präzisere Vorhersage bezüglich eines T2DM-Risikos [72-74], unterliegt als einzelner Messwert jedoch stärkeren Schwankungen. Aus diesem Grund wurde die Differenz der Werte zwischen den beiden Studienvisiten als sekundärer Endpunkt verwendet.

Die anderen beiden sekundären Endpunkte, Insulinsensitivitätsindex und Disposition Index, sind von geringerer klinischer Relevanz, werden jedoch auch während einer Schwangerschaft ebenso unmittelbar beeinflusst. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass diese Parameter gegenüber dauerhaften metabolischen Veränderungen sehr sensitiv sind.

Auch die Subgruppenanalysen bezüglich Insulinpflichtigkeit, vorhergehende Schwangerschaften und der Zusammenhang mit dem Alter ergaben keine signifikanten Ergebnisunterschiede [71]. Hier jedoch bleibt weiterhin die geringe Fallzahl zu kritisieren, die mit Sicherheit einen limitierenden Faktor darstellt.

Insgesamt kam es bei 65,4% der Probandinnen zu einem erneuten GDM. Dies entspricht den aktuellen Literaturangaben [28-30]. In der Wiederholungsgruppe fiel eine höhere BMI-Differenz sowie eine erniedrigte AUCg auf, weder erstere noch letztere jedoch signifikant unterschiedlich.

5.1. Vergleich in der Literatur

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stehen im Gegensatz zu denjenigen der Publikation von Peters et al [54]. Hier wurde eine gewichtsunabhängige Auswirkung einer erneuten Schwangerschaft auf das Gesamtrisiko einer Diabetesentwicklung nach GDM in einer Kohorte lateinamerikanischer Frauen gesehen. Diese Ethnizität ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 [75]. In der Studie wurde jedoch zudem postuliert, dass die Risikogruppe eine hohe Prävalenz an einer begrenzten Anzahl von Betazellen hatte, deren Untergang durch eine erneute Schwangerschaft im Sinne eines metabolischen Hits nur noch beschleunigt wurde.

Die hier vorliegenden Daten stimmen hingegen mit neueren Ergebnissen einer Arbeit von Russel et al. [55] überein. In einer Untersuchung einer kanadischen perinatalen Datenbank wurde festgestellt, dass eine erneute Schwangerschaft das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 nach GDM nicht erhöht. Retnakaran et al [57] bestätigten dies 2011 in einer größeren, populationsbasierten kanadischen Studie. Diese Untersuchung zeigte darüber hinaus sogar, dass es bei Frauen nach einer erneuten Schwangerschaft in einem 8-Jahres-Follow-Up zu einer verringerten Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 kam; und zwar unabhängig davon, ob in dieser ein GDM aufgetreten war oder nicht. Was zu diesem überraschenden Ergebnis führte, bleibt unklar.

Verglichen mit vorhergehenden Studien wurden in unserer Untersuchung ein kürzeres Follow-Up, eher pathophysiologisch orientierte Endpunkte sowie ein prospektives Design mit präziser Phänotypisierung und genauem Matching verwendet. Insofern ergänzen diese Ergebnisse gut vorherige Arbeiten und untermauern die These, dass sich eine erneute Schwangerschaft nicht weiter schädigend auf den Glukosestoffwechsel von Frauen nach GDM auswirkt.

Dennoch sollte erwähnt werden, dass bei V1 die Fälle signifikant jünger waren als die Kontrollen. Dies ist ganz einfach damit zu begründen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine zusätzliche Schwangerschaft bei jüngeren Frauen deutlich höher ist. Das jüngere Alter hat zudem möglicherweise in der Fallgruppe zur niedrigeren AUCg und PG 60' bei V1 beigetragen. Auch wenn dieser kausale Zusammenhang spekulativ bleibt, stimmt diese Vermutung dennoch mit Daten überein, die zeigen, dass fortgeschrittenes Alter bei der

Indexschwangerschaft ein Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 nach GDM ist [76]. Die vorliegenden Studienendpunkte, die Differenz des Glukosestoffwechsels zwischen V1 und V2 beispielsweise, wurden von dem in der Baseline gesehenen Unterschied nicht beeinflusst.

5.2. Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Stärken dieser Studie sind eine genaue Phänotypisierung sowie ein äußerst präzises Matching, qualitativ hochwertige Biosamples sowie die standardisierte Durchführung eines 5-Punkte-oGTTs mit Insulinmessungen. Dieser Ansatz begrenzte das Projekt jedoch auf eine relativ kleine Fallzahl und ein kurzes Follow-Up.

Alle Probandinnen wurden als Teil einer prospektiven Studie engmaschig kontrolliert und beobachtet. Im Falle einer erneuten GDM-Diagnose erhielten sie eine optimale Therapie. Durch verbesserte Aufklärung ist zudem davon auszugehen, dass die Teilnehmerinnen sich ihres metabolischen Risikos bewusster waren als die Allgemeinbevölkerung. Diese Konstellation könnte also möglicherweise, verglichen mit der Alltagspraxis, einen potentiell negativen Effekt der erneuten Schwangerschaft auf den Glukosestoffwechsel deutlich verringert haben. Somit könnten auch die Auswirkungen unterschätzt werden. Ein dezenter negativer Trend, der jedoch nicht signifikant ist, könnte in der Fallgruppe erkennbar sein. Eine größere Fallzahl, ein längeres Follow-Up oder Auswertungen einer Registerstudie könnten hier mehr Klarheit bringen. Insgesamt verfügt die vorliegende Studie jedoch über eine ausreichende Power, um einen klinisch relevanten Effekt auf den Glukosestoffwechsel zu detektieren. Dieser wurde auf 10% Unterschied in der AUC_g festgelegt. Ein geringerer Unterschied beim primären Endpunkt zwischen Fällen und Kontrollen kann zwar nicht ausgeschlossen werden, jedoch wurde auch bei den sekundären Endpunkten keine Verschlechterung des Glukosestoffwechsels nach einer erneuten Schwangerschaft gesehen.

6. Zusammenfassung

Insgesamt wurde kein negativer Effekt einer erneuten Schwangerschaft auf den Glukosestoffwechsel bei Frauen nach GDM mit engmaschigen Kontrollen beobachtet. Diese Ergebnisse decken sich mit neueren, populationsbasierten Studien und erweisen sich als beruhigend für Frauen nach GDM und ihre behandelnden Ärzte.

7. Ausblick

Bei der gewählten Fragestellung handelt es sich um ein im klinischen Alltag vielfach diskutiertes Thema, das Patientinnen Sorgen bereitet. Die aktuelle Auswertung kann hier eine gewisse Sicherheit bringen. Nach Abschluss der PPSDiab-Studie wäre jedoch eine erneute Auswertung mit einer noch höheren Fallzahl und einem längeren Follow-Up wünschenswert.

8. Literaturverzeichnis

1. Petersmann, A., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S1-s7.
2. Landgraf, R., et al., *Therapy of Type 2 Diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S73-s92.
3. Association, A.D., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S14-s31.
4. Hammes, H.P., *Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond*. Diabetologia, 2018. **61**(1): p. 29-38.
5. Winocour, P.H., *Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care*. Diabet Med, 2018. **35**(3): p. 300-305.
6. Ziegler, D., et al., *Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes*. Handb Clin Neurol, 2014. **126**: p. 3-22.
7. Schütt, K., D. Müller-Wieland, and N. Marx, *Diabetes Mellitus and the Heart*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S102-s104.
8. Hill, M.D., *Stroke and diabetes mellitus*. Handb Clin Neurol, 2014. **126**: p. 167-74.
9. Balletshofer, B., et al., *Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S105-s113.
10. Danaei, G., et al., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. Lancet, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
11. Tönnies, T., et al., *Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040*. Diabet Med, 2019. **36**(10): p. 1217-1225.
12. Tamayo, T., et al., *Diabetes in Europe: an update*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(2): p. 206-17.
13. Jacobs, E., et al., *Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany*. Diabetes Care, 2017. **40**(12): p. 1703-1709.

14. Jacobs, E. and W. Rathmann, *Epidemiologie des Diabetes*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2017. **12**(06): p. 437-446.
15. Kleinwechter, H., et al., *Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecology and Obstetrics (DGGG)*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014. **122**(7): p. 395-405.
16. Laubner, K., *Gestationsdiabetes*. Der Diabetologe, 2019. **15**(8): p. 690-691.
17. (IQTG), I.f.Q.u.T.i.G., *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren*. 2018.
18. Melchior, H., D. Kurch-Bek, and M. Mund, *The Prevalence of Gestational Diabetes*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(24): p. 412-418.
19. Schäfer-Graf, U.M., et al., *S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage. AWMF-Leitlinien-Registernummer 057-008. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf*
20. Helseth, R., et al., *Gestational diabetes mellitus among Nordic Caucasian women: prevalence and risk factors according to WHO and simplified IADPSG criteria*. Scand J Clin Lab Invest, 2014. **74**(7): p. 620-8.
21. Linnenkamp, U., et al., *The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(2): p. 186-96.
22. Zhang, F., et al., *Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus in Chinese women from 1999 to 2008*. Diabet Med, 2011. **28**(6): p. 652-7.
23. Mohan, M.A. and A. Chandrakumar, *Evaluation of prevalence and risk factors of gestational diabetes in a tertiary care hospital in Kerala*. Diabetes Metab Syndr, 2016. **10**(2): p. 68-71.
24. Löbner, K., et al., *Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus*. Diabetes, 2006. **55**(3): p. 792-7.
25. Ferrara, A., T. Peng, and C. Kim, *Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus: A report from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study*. Diabetes Care, 2009. **32**(2): p. 269-74.
26. Teede, H.J., et al., *Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011. **51**(6): p. 499-504.

27. Ashwal, E. and M. Hod, *Gestational diabetes mellitus: Where are we now?* Clin Chim Acta, 2015. **451**(Pt A): p. 14-20.
28. Getahun, D., M.J. Fassett, and S.J. Jacobsen, *Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies.* Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(5): p. 467.e1-6.
29. Schwartz, N., Z. Nachum, and M.S. Green, *The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(3): p. 310-7.
30. Bernstein, J., et al., *After Gestational Diabetes: Impact of Pregnancy Interval on Recurrence and Type 2 Diabetes.* Biores Open Access, 2019. **8**(1): p. 59-64.
31. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.* N Engl J Med, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.
32. Lechner, A., R. Lohr, and J. Seissler, *[Gestational diabetes].* Internist (Berl), 2011. **52**(10): p. 1149-57.
33. Catalano, P.M., et al., *Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism.* Diabetologia, 2006. **49**(7): p. 1677-85.
34. Catalano, P.M., *Carbohydrate metabolism and gestational diabetes.* Clin Obstet Gynecol, 1994. **37**(1): p. 25-38.
35. Catalano, P.M., et al., *Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus.* Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(4): p. 903-16.
36. Buchanan, T.A. and A.H. Xiang, *Gestational diabetes mellitus.* J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 485-91.
37. Saisho, Y., et al., *Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes.* Endocr J, 2010. **57**(11): p. 973-80.
38. Catalano, P.M., et al., *Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus.* J Nutr, 2003. **133**(5 Suppl 2): p. 1674s-1683s.
39. Kautzky-Willer, A., et al., *Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy.* Diabetes Care, 1997. **20**(11): p. 1717-23.
40. Retnakaran, R., et al., *C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3507-12.

41. Friis, C.M., et al., *Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(1): p. E124-30.
42. Christian, L.M. and K. Porter, *Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index*. Cytokine, 2014. **70**(2): p. 134-40.
43. Law, K.P. and H. Zhang, *The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China*. Clin Chim Acta, 2017. **468**: p. 60-70.
44. Retnakaran, R., et al., *Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 799-800.
45. Williams, M.A., et al., *Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(5): p. 2306-11.
46. Kautzky-Willer, A., et al., *Increased plasma leptin in gestational diabetes*. Diabetologia, 2001. **44**(2): p. 164-72.
47. Winkler, G., et al., *Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2002. **56**(2): p. 93-9.
48. Watanabe, R.M., et al., *Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans*. Diabetes, 2007. **56**(5): p. 1481-5.
49. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1773-9.
50. Rayanagoudar, G., et al., *Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women*. Diabetologia, 2016. **59**(7): p. 1403-1411.
51. Cormier, H., et al., *An explained variance-based genetic risk score associated with gestational diabetes antecedent and with progression to pre-diabetes and type 2 diabetes: a cohort study*. Bjog, 2015. **122**(3): p. 411-9.
52. Kawai, V.K., et al., *A genetic risk score that includes common type 2 diabetes risk variants is associated with gestational diabetes*. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **87**(2): p. 149-155.
53. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1862-8.

54. Peters, R.K., et al., *Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus*. Lancet, 1996. **347**(8996): p. 227-30.
55. Russell, C., et al., *Diabetes mellitus following gestational diabetes: role of subsequent pregnancy*. Bjog, 2008. **115**(2): p. 253-9; discussion 260.
56. Albareda, M., et al., *Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(4): p. 1199-205.
57. Retnakaran, R., P.C. Austin, and B.R. Shah, *Effect of subsequent pregnancies on the risk of developing diabetes following a first pregnancy complicated by gestational diabetes: a population-based study*. Diabet Med, 2011. **28**(3): p. 287-92.
58. Kodama, S., et al., *Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis*. Obes Rev, 2014. **15**(3): p. 202-14.
59. Gar, C., et al., *Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179128.
60. Gar, C., et al., *Patterns of Plasma Glucagon Dynamics Do Not Match Metabolic Phenotypes in Young Women*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(3): p. 972-982.
61. Dewey, K., *Guiding Principles for Complementary Feeding of the Breastfed Child*. PAHO/WHO, Division of Health Promotion and Protection/Food and Nutrition Program, Washington, DC, USA. 2003.
62. Colatrella, A., et al., *Continuous glucose monitoring during breastfeeding in women with recent gestational diabetes mellitus*. Diabetes Technol Ther, 2012. **14**(7): p. 576-82.
63. Fueessl LU, Rottenkolber M, Gar C, et al. *No deleterious effect of an additional pregnancy on glucose metabolism in women with previous gestational diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract. 2021;171:108543. doi:10.1016/j.diabres.2020.108543
64. Abbasi, F., P.J. Tern, and G.M. Reaven, *Plasma glucose concentration 60 min post oral glucose load and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease: Pathophysiological implications*. Diab Vasc Dis Res, 2019. **16**(4): p. 337-343.
65. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
66. Katz, A., et al., *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(7): p. 2402-10.

67. Bergman, R.N., et al., *Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction*. Diabetes, 2002. **51 Suppl 1**: p. S212-20.
68. Faul, F., et al., *Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses*. Behav Res Methods, 2009. **41**(4): p. 1149-60.
69. Ryan, E.A., et al., *Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes*. Diabetes, 1995. **44**(5): p. 506-12.
70. Buchanan, T.A., *Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(3): p. 989-93.
71. Kalok, A., et al., *Screening for gestational diabetes in low-risk women: effect of maternal age*. Horm Mol Biol Clin Investig, 2018. **34**(1).
72. Alyass, A., et al., *Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts*. Diabetologia, 2015. **58**(1): p. 87-97.
73. Peddinti, G., et al., *One hour post-OGTT glucose improves the early prediction of type 2 diabetes by clinical and metabolic markers*. J Clin Endocrinol Metab, 2018.
74. Paddock, E., et al., *One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans*. Diabetologia, 2017. **60**(9): p. 1704-1711.
75. Yracheta, J.M., et al., *Hispanic Americans living in the United States and their risk for obesity, diabetes and kidney disease: Genetic and environmental considerations*. Postgrad Med, 2015. **127**(5): p. 503-10.
76. Gobl, C.S., et al., *Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(1): p. 71-8.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GDM/Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Relative Häufigkeit 2002-2016 [19]

Abb. 2: GDM/Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Absolute Häufigkeit 2001-2016 [19]

Abb. 3: Screening nach Empfehlung der DDG/DGGG [19]

Abb. 4: Screeningverfahren bei positiver und negativer GDM-Anamnese

Abb. 5: Verhältnis Insulinsekretion und Insulinsensitivität bei Frauen mit GDM sowie normoglykämischer Stoffwechsellage gemessen im Rahmen eines dreistündigen Clampversuchs [36]

Abb. 6: Design der nested case-control-Studie; p.p. = post partum [63]

Abb. 7: Kurve eines normoglykämischen Stoffwechsels (\circ) vs. eines Metabolismus mit Betazelldefekt (\oplus). Im Falle einer Insulinresistenz ($S_i = 0.4$) kann bei gesteigerter Betazellaktivität dennoch eine normoglykämische Stoffwechsellage gewährleistet werden [67].

Abb. 8: Beschreibung der Studienkohorte [63]

Abb. 9: Matching-Kriterium 1: body mass index (BMI) in $\text{kg}/\text{m}^2 \pm 2 \text{ kg}/\text{m}^2$ bei V1. Jeder Balken repräsentiert eine Probandin. V1-BMI A: BMI der Gruppe A bei V1; V1-BMI B: BMI der Gruppe B bei V1.

Abb. 10: Matching-Kriterium 2: Gewichtsverlauf berechnet als BMI-Differenz $\pm 0,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ während des Beobachtungszeitraums V1 – V2. Jeder Balken repräsentiert eine Probandin. BMI-Diff. A: Differenz des BMIs zwischen V1 und V2 der Fälle (Gruppe A); BMI-Diff. B: Differenz des BMIs zwischen V1 und V2 der Kontrollen (Gruppe B).

Abb. 11: Matching-Kriterium 3: Beobachtungszeitraum +/- 12 Monate zwischen V1 und V2. Jeder Balken repräsentiert eine Probandin. A: Δ V1-V2 ist der Beobachtungszeitraum zwischen V1 und V2 der Fälle (Gruppe A). B: Δ V1-V2 ist der Beobachtungszeitraum zwischen V1 und V2 der Kontrollen (Gruppe B).

Abb. 12: Alter der Fälle und Kontrollen bei V1. Fälle: gepunktet, Kontrollen: weiß.

Abb. 13: Primärer (A) und sekundäre (B-D) Endpunkte; jeder Punkt repräsentiert eine Probandin, die Verbindungslinien stellen die Paare dar. Fälle beendeten eine erneute Schwangerschaft, Kontrollen waren nicht noch einmal schwanger. AUC_g = area under the glucose curve des 5-Punkt-oGTTs, Δ PG 60' = Plasmaglukose nach 60 Minuten des oGTTs, DI = disposition index, ISI = Insulinsensitivitätsindex. Quotienten werden berechnet aus V2 dividiert durch V1, Δ wird berechnet aus der Differenz von V2 und V1 [63].

Abb. 14: Vergleich insulinpflichtiger vs. diätetisch eingestellter GDM in Bezug auf die AUC_g bei V1. Jeder Punkt repräsentiert eine Probandin. iGDM = insulinpflichtiger GDM (blau), dGDM = diätetisch eingestellter GDM (rot).

Abb. 15: Streudiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara.

Abb. 16: Boxplotdiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara.

Abb. 17: Streudiagramm zur vergleichenden Darstellung des AUC_g-Quotienten der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara.

Abb. 18: Boxplotdiagramm zur vergleichenden Darstellung des AUC_g-Quotienten der Erst- und Mehrgebärenden. 1 = Primipara, 2 = Multipara

Abb. 19: Streudiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 nach Anzahl der V1 vorangegangenen Geburten.

Abb. 20: Boxplotdiagramm zur vergleichenden Darstellung der AUC bei V1 nach Anzahl der V1 vorangegangenen Geburten.

Abb. 21: Gruppiertes Streudiagramm von AUCg, Alter bei V1 sowie Geburtenanzahl vor V1. Alle Punkte repräsentieren eine Probandin. Roter Punkt: Primipara bei V1; grüner Punkt: Multipara bei V1.

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Risikofaktoren für eine Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 [2, 3]

Tab. 2: Diagnosekriterien Diabetes mellitus Typ 2

Tab. 3: Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM

Tab. 4: Mütterliche und fetale Komplikationsrisiken für Schwangerschaft und Geburt bei Vorliegen eines maternalen GDM [19]

Tab. 5: Grenzwerte des 50g- sowie 75g-oGTTs, jeweils venöse Plasmaglukose gemessen

Tab. 6: BMI = body mass index; NGT = normale Glukosetoleranz; PGT = pathologische Glukosetoleranz einschließlich gestörter Nüchternglukose, gestörter Glukosetoleranz und neu diagnostiziertem T2DM; Wilcoxon signed rank test für metrische Variablen; McNemar test für Verhältnisse; signifikante p-Werte (<0.05) fettgedruckt [63]

Tab. 7: AUC_g = area under the glucose curve des 5-Punkt-oGTTs, PG 60' = Plasmaglukose nach 60 Minuten im oGTT, DI = disposition index, ISI = Insulinsensitivitätsindex. NGT = normale Glukosetoleranz, PGT = pathologische Glukosetoleranz einschließlich abnormer Nüchternglukose, gestörter Glukosetoleranz und neu diagnostizierten T2DM; Quotienten werden jeweils berechnet aus V2 dividiert durch V1; Δ wird berechnet aus der Differenz V2 - V1; Wilcoxon signed rank test für metrische Variablen verwendet; McNemar test für Verhältnisse; signifikant p-Werte (<0.05) fettgedruckt [63]

Tab. 8: Anteil der Probandinnen mit insulinpflichtigem und diätetisch eingestelltem GDM bei V1 (absolut und relativ)

Tab. 9: Anzahl Primipara vs. Multipara

11. Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn PD Dr. Andreas Lechner für die Bereitstellung des Themas und die immerwährende Unterstützung während der Durchführung der Arbeit danken. Vielen Dank für diesen behüteten Einstieg ins wissenschaftliche Arbeiten und die ansteckende Begeisterung dafür.

Herzlichen Dank aussprechen möchte ich auch Frau Dr. Christina Gar, die mir zu allen denkbaren Tages- und Nachtzeiten mit offenen Ohren und hilfreichen Ratschlägen zur Seite stand. Vielen Dank an das gesamte Team der Diabetes Research Group für die wunderbare und einzigartige Arbeitsatmosphäre, ich habe mich hier sehr wohl gefühlt.

Eine große Unterstützung in allen statistischen Fragen war darüber hinaus Frau Marietta Rottenkolber.

Meinen Eltern und Geschwistern habe ich wohl zum allergrößten Teil zu verdanken, dass ich hier angekommen bin. Es ist schön, dass es Euch gibt.

12. Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Füeßl, Louise Ulrike

Name, Vorname

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

Auswirkungen einer erneuten Schwangerschaft auf den Blutzuckerlauf 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.

München, den 24.07.2022

Louise Füeßl

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

13. Curriculum Vitae