

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

***Zusammenhang und Einfluss anthropometrisch und MR-graphisch
ermittelter Körperfettparameter sowie der Inkretin-Hormone GLP-1
und GIP auf die Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung
nach Gestationsdiabetes***

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

vorgelegt von

Michaela Rippl

aus

München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Sophia Stöcklein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Carolin Daniel

Prof. Dr. Klaus Parhofer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. Nina Hesse

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Zusammenfassung	V
Abstract	X
Abbildungsverzeichnis	XV
Tabellenverzeichnis	XXI
Abkürzungsverzeichnis	XXIII
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung von Adipositas, insbesondere viszeralem Fett und hepatischer Steatose, für die Entwicklung einer Insulinresistenz, Typ 2 Diabetes mellitus und Metabolischen Syndroms	1
1.1.1 Prävalenz der Adipositas	1
1.1.2 Bedeutung der Verteilung des Fettgewebes	1
1.1.3 Entstehung einer Insulinresistenz/Typ 2 Diabetes mellitus bei Adipositas	2
1.1.4 Bedeutung des Metabolischen Syndroms bei Adipositas	4
1.2 Messverfahren zur Bestimmung des Körperfetts	6
1.2.1 Anthropometrische Messwerte	6
1.2.2 Technische Messmethoden	6
1.2.3 Radiologische Messmethoden	7
1.2.4 Invasive Messmethoden	10
1.3 Bedeutung eines früheren Gestationsdiabetes als Risikomarker für die Entstehung einer Insulinresistenz bzw. eines Typ 2 Diabetes mellitus	12
1.3.1 Gestationsdiabetes	12
1.3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	13
1.3.3 Pathophysiologie - Metabolische Ursachen der Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus nach Gestationsdiabetes	14
1.3.4 Übergang eines Gestationsdiabetes in einen Typ 2 Diabetes mellitus	15
1.4 Fragestellung	17
2 Patientenkollektiv	19
2.1 PPS-Diab Studie	19
3 Material und Methoden	22
3.1 Anamnese	22
3.2 Anthropometrische Messwerte	22
3.3 Laborwerte	22
3.4 OGTT	23
3.5 HOMA-IR	23
3.6 MRT	24
3.6.1 slice-O-matic®	25
3.6.2 Fat-Fraction maps	27

3.6.3	Indices.....	28
3.7	Statistische Analysen.....	28
4	Ergebnisse.....	29
4.1	Baseline Charakteristika	29
4.2	Korrelation der Körperfettparameter	34
4.3	Korrelation von Körperfettparametern mit den Komponenten des metabolischen Syndroms und den Inkretin-Hormonen GLP-1 und GIP	48
4.3.1	Korrelation der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms.....	48
4.3.2	Korrelation der MR-graphischen Körperfett-Indices FVI und IAFI und des MR-graphischen Leberfettes mit den Inkretin-Hormonen GLP-1 und GIP	57
4.4	Prozentuale Veränderungen der Körperfettparameter während des Follow-ups.....	65
4.5	Korrelation der prozentualen Veränderungen der Körperfett-parameter und des HOMA-Indexes	67
4.6	Prädiktiver Einfluss von GLP-1, HOMA-Index und den MR-graphischen Fettindices auf die Entstehung einer Insulinresistenz/Typ 2 Diabetes mellitus	70
4.6.1	Charakteristika der Subgruppe.....	70
4.6.2	Regressionsanalyse.....	74
5	Diskussion.....	83
	Literaturverzeichnis.....	99
	Anhang A	109
	Anhang B	126
	Danksagung	131
	Affidavit	132
	Publikationsliste	133

Zusammenfassung

Ziel: Ein hoher Körperfettgehalt, insbesondere an viszeralem Körperfett, wird seit langem mit der Entstehung eines Typ 2 Diabetes assoziiert. Auch die Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP scheinen sowohl auf das Körperfettgewebe als auch auf den Glucosemetabolismus Einfluss zu nehmen. Ziel dieser Arbeit ist es im Vergleich zwischen einem metabolischen Risikokollektiv wie den post-Gestationsdiabetikerinnen und den während einer Schwangerschaft normoglykämischen Kontrollen, die Zusammenhänge verschiedener Körperfettparameter, sowie die Korrelationen dieser mit den Komponenten des metabolischen Syndroms zu untersuchen. Ebenso soll der Zusammenhang der Inkretin-Hormone mit den Körperfettparametern und dem Glucosemetabolismus dargestellt und der prädiktive Wert dieser Parameter für einen Übergang in einen manifesten Diabetes innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups untersucht werden.

Methodik: Es wurde eine Gruppe des PPS-Diab-Studienkollektivs (Prediction, prevention and subclassification of Type 2 diabetes) untersucht. Verschiedene Körperfettparameter wurden anthropometrisch, mittels BIA-Waage und MR-graphisch erhoben, sowie laborchemisch die Komponenten des metabolischen Syndroms, und im Rahmen eines OGTTs die Plasmaglukose- und Plasmainsulin-Werte, sowie die Inkretin-Hormon-Spiegel bestimmt. Die statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den Kohorten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, Fisher-Exakt-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test und Spearman-Korrelationen. In einer logistischen Regressionsanalyse mit Adjustierung für verschiedene Ko-Variablen, wurden die prädiktiven Werte, der in diesem Studienkollektiv metabolisch relevanten Parameter erhoben.

Ergebnisse: Es wurden 196 Probandinnen untersucht, von denen 129 der pGDM- und 67 der Kontroll-Gruppe angehörten. 56 davon komplettierten beide MRT-Untersuchungen der Visiten V1 (Baseline) und V3 (5-Jahres-Follow-up). Es zeigten sich signifikant höhere Werte aller Körperfettparameter und einiger Komponenten des metabolischen Syndroms bei den pGDM (Taillenumfang: pGDM: $82,51 \pm 11,84$ cm, Kontrolle: $76,40 \pm 8,57$ cm, $p = 0,002$, BMI: pGDM: $25,99 \pm 5,81$ kg/m², Kontrolle: $23,11 \pm 3,7$ kg/m², $p = 0,003$, Körperfett der BIA-Waage: pGDM: 32,40 kg (25,35;39,30), Kontrolle: 29,00 kg (5,20;35,20), $p = 0,034$, FVI: pGDM: $8,35$ dm³/m² (6,35;11,85), Kontrolle: $7,13$ dm³/m² (5,53;9,54), $p = 0,007$, IAFI: pGDM: $0,67$ dm³/m² (0,42;1,08), Kontrolle: $0,46$ dm³/m² (0,029;0,69), $p = 0,001$, nüchtern Blutzucker: pGDM: 93,00 mg/dl (89,00;98,00), Kontrolle: 90,00 mg/dl (84,00;93,00), $p < 0,001$, Systolischer Blutdruck: pGDM: $117,13 \pm 9,57$ mmHg, Kontrolle: $112,50 \pm 10,86$ mmHg, $p =$

0,035, Diastolischer Blutdruck: pGDM: $73,40 \pm 8,48$ mmHg, Kontrolle: $70,08 \pm 8,56$ mmHg, $p = 0,006$).

Die Plasmaspiegel der Inkretin-Hormone zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wohingegen die GLP-1/Plasmazucker-Ratio und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio für die meisten Zeiten signifikant niedrigere Werte bei den pGDM zeigten. (GLP-1/Plasmazucker-Ratio: 60 min. OGTT: pGDM 0,08 pmol/l (0,06;0,11), Kontrolle 0,1 pmol/l (0,07;0,14), $p = 0,002$, 90 min OGTT: pGDM 0,09 pmol/l (0,06;0,13), Kontrolle 0,11 pmol/l (0,09;0,19) $p < 0,001$, 120 min. OGTT: pGDM 0,08 pmol/l (0,06;0,13), Kontrolle 0,12 pmol/l (0,1;0,18), $p < 0,001$, AUC 30-120 min: pGDM 8,07 pmol/l (6,02;10,75), Kontrolle 10,12 pmol/l (7,55; 13,37), $p < 0,001$, GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: pGDM 0,42 pmol/l (0,27;0,67), Kontrolle 0,56 pmol/l (0,38 pmol/l;0,73 pmol/l), $p = 0,012$, 60 min. OGTT: pGDM 0,19 pmol/l (0,11;0,29), Kontrolle 0,28 pmol/l (0,18;0,39 p), $p < 0,001$, 90 min OGTT: pGDM 0,19 pmol/l (0,13;0,35), Kontrolle 0,39 pmol/l (0,22;0,48), $p < 0,001$, 120 min. OGTT: pGDM 0,19 pmol/l (0,13;0,35), Kontrolle 0,36 pmol/l (0,25;0,63), $p < 0,001$, AUC 0-30 min. OGTT: pGDM 11,02 pmol/l (7,58;16,2), Kontrolle 13,43 pmol/l (8,84;21,63), $p = 0,019$, AUC 30-120 min: pGDM 19,63 pmol/l (11,89;31,69), Kontrolle 32,40 pmol/l (19,82;42,05), $p < 0,001$).

In beiden Gruppen konnten sehr starke Korrelationen aller Körperfettparameter untereinander und in der Korrelation mit den Komponenten des metabolischen Syndroms, insbesondere mit dem HOMA-Index, als Marker der Insulinresistenz, festgestellt werden. (Korrelationen des HOMA-Indexes mit Körperfettparametern V1: pGDM: Taillenumfang $\rho = 0,630$ ($p < 0,001$), BMI $\rho = 0,623$ ($p < 0,001$), dem Körperfett der BIA-Waage $\rho = 0,643$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,646$ ($p < 0,001$) und IAFI $\rho = 0,631$ ($p < 0,001$), MR-graphisch ermitteltes Leberfett $\rho = 0,365$ ($p < 0,001$), Kontrolle: Taillenumfang $\rho = 0,514$ ($p < 0,001$), BMI $\rho = 0,714$ ($p < 0,001$), Körperfett der BIA-Waage $\rho = 0,640$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,680$ ($p < 0,001$), IAFI $\rho = 0,435$ ($p = 0,002$), V3: pGDM: Taillenumfang $\rho = 0,689$ ($p < 0,001$); BMI $\rho = 0,768$ ($p < 0,001$), Körperfett der BIA-Waage $\rho = 0,710$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,702$ ($p < 0,001$), IAFI $\rho = 0,634$ ($p < 0,001$), Kontrollen: Taillenumfang $\rho = 0,840$ ($p < 0,001$), BMI $\rho = 0,800$ ($p < 0,001$), Körperfett der BIA-Waage $\rho = 0,809$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,871$ ($p < 0,001$), IAFI $\rho = 0,776$ ($p < 0,001$)).

In den Korrelationen der MR-graphischen Körperfettparameter (FVI, IAFI, MR-graphisches Leberfett) mit den Inkretin-Hormonen konnten hingegen nur für die GLP-1/Plasmainsulin-Ratio signifikante Zusammenhänge bei den pGDM nachgewiesen werden, wohingegen die Korrelationen der reinen GLP-1- und GIP-Spiegel keine signifikanten Zusammenhänge

zeigten. (FVI und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: $\rho = -0,456$ ($p < 0,001$), 30 min. OGTT: $\rho = -0,460$ ($p < 0,001$), 60 min. OGTT: $\rho = -0,508$ ($p < 0,001$), 90 min. OGTT: $\rho = -0,498$ ($p < 0,001$), 120 min. OGTT: $\rho = -0,472$ ($p < 0,001$), AUC 0-30 min. OGTT: $\rho = -0,515$ ($p < 0,001$), AUC 30-120 min. OGTT: $\rho = -0,525$ ($p < 0,001$), IAFI und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: $\rho = -0,377$ ($p < 0,001$), 30 min. OGTT: $\rho = -0,409$ ($p < 0,001$), 60 min. OGTT: $\rho = -0,488$ ($p < 0,001$), 90 min. OGTT: $\rho = -0,480$ ($p < 0,001$), 120 min. OGTT: $\rho = -0,487$ ($p < 0,001$), AUC 0-30 min. OGTT: $\rho = -0,454$ ($p < 0,001$), AUC 30-120 min.: $\rho = -0,516$ ($p < 0,001$), MR-graphisches Leberfett und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 30 min. OGTT: $\rho = -0,273$ ($p = 0,017$), 60 min. OGTT: $\rho = -0,309$ ($p = 0,007$), 90 min. OGTT: $\rho = -0,328$ ($p = 0,004$), 120 min. OGTT: $\rho = -0,317$ ($p = 0,005$), AUC 0-30 min. OGTT: $\rho = -0,231$ ($p = 0,044$), AUC 30-120 min. OGTT: $\rho = -0,332$ ($p = 0,003$)).

Im Vergleich der GLP-1- und GIP-Spiegel im Verhältnis zu den Körperfettparametern des abdominalen und viszeralen Körperfettes (IAFI und MR-graphisches Leberfett) konnten jedoch deutlich höhere Werte bei den pGDM gefunden werden.

(IAFI/GLP-1: AUC 0-30 min.: pGDM: 0,002 (0,002;0,004), Kontrolle: 0,002 (0,001;0,003), $p = 0,017$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,5 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}$;0,001), Kontrolle: $0,3 \times 10^{-3}$ ($0,3 \times 10^{-3}$; $0,7 \times 10^{-3}$), $p = 0,001$, MR-graphisches Leberfett/GLP-1: AUC 0-30 min.: pGDM: 0,002 ($0,2 \times 10^{-4}$; 0,007), Kontrolle: $0,4 \times 10^{-3}$ (0,000;0,003), $p = 0,012$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,4 \times 10^{-3}$ (0,000;0,003), Kontrolle: $0,1 \times 10^{-3}$ (0,000; $0,6 \times 10^{-3}$), $p = 0,011$, IAFI/GIP: AUC 0-30 min.: pGDM: 0,001 ($0,7 \times 10^{-3}$;0,002), Kontrolle: $0,7 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}$;0,001), $p = 0,002$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,2 \times 10^{-3}$ ($0,13 \times 10^{-3}$; $0,3 \times 10^{-3}$), Kontrolle: $0,1 \times 10^{-3}$ ($0,9 \times 10^{-4}$; $0,2 \times 10^{-3}$), $p = 0,004$, MR-graphisches Leberfett/GIP: AUC 0-30 min.: pGDM: $0,8 \times 10^{-3}$ ($0,1 \times 10^{-4}$;0,003), Kontrolle: $0,2 \times 10^{-3}$ (0,000;0,001), $p = 0,012$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,2 \times 10^{-3}$ ($0,2 \times 10^{-5}$; $0,6 \times 10^{-3}$), Kontrolle: $0,4 \times 10^{-4}$ (0,000; $0,2 \times 10^{-3}$), $p = 0,010$).

Die Analyse der prozentualen Veränderung der Körperfettparameter und des HOMA-Indexes im 5-Jahres Follow-ups zeigte bei den pGDM eine prozentuale Abnahme des HOMA-Indexes, wohingegen dieser bei den Kontrollen deutlich anstieg (pGDM: -4,35% (-27,26;53,61), Kontrolle: + 39,20% (3,24;99,96), $p = 0,030$). Nach Aufteilung der Probandinnen in eine Gruppe mit BMI > bzw. < 25 kg/m² zeigte sich, wenn auch nicht statistisch signifikant, die größte Zunahme des HOMA-Indexes bei den Probandinnen mit BMI > 25 kg/m² (Visite V1: BMI > 25 kg/m²: +27,57% (-16,6;70), BMI < 25 kg/m²: + 1,15% (-24,7;95,78), $p = 0,588$, Visite V3: BMI > 25 kg/m²: +32,45% (-16,6;100,65), BMI < 25 kg/m²: -0,21% (-24,72;71,06),

$p = 0,382$). Die Korrelationen der prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter zeigten in beiden Gruppen signifikante Werte der medianen prozentualen Veränderungen der konventionellen Körperfettparameter, sowie der des FVI mit der des BMIs und der des IAFIs (%-Veränderung Taillenumfang und BMI: pGDM: $\rho = 0,437$ ($p = 0,010$); Kontrollen: $\rho = 0,647$ ($p < 0,001$), %-Veränderung FVI und BMI: pGDM: $\rho = 0,615$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,679$ ($p < 0,001$), %-Veränderung FVI und IAFIs: pGDM: $\rho = 0,698$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,524$ ($p = 0,009$)).

In der prädiktiven Analyse der Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups zeigten sich die MR-graphischen Körperfettparameter und der HOMA-Index positiv, sowie die GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den meisten Zeiten des OGTTs negativ prädiktiv (FVI: $R = 0,195$ ($p = 0,002$), IAFI: $R = 1,516$ ($p = 0,009$), HOMA-Index: $R = 0,580$ ($p = 0,007$), GLP-1/Plasmazucker-Ratio: 0 min. OGTT: $R = 1,192$ ($p = 0,898$), 30 min. OGTT: $R = -10,502$ ($p = 0,016$), 60 min. OGTT: $R = -8,925$ ($p = 0,022$), 90 min. OGTT: $R = -5,917$ ($p = 0,049$), 120 min. OGTT: $R = -6,724$ ($p = 0,036$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,504$ ($p = 0,029$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,099$ ($p = 0,025$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: $R = -0,232$ ($p = 0,433$), 30 min. OGTT: $R = -0,897$ ($p = 0,319$), 60 min. OGTT: $R = -2,365$ ($p = 0,047$), 90 min. OGTT: $R = -2,228$ ($p = 0,018$), 120 min. OGTT: $R = -1,956$ ($p = 0,022$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,017$ ($p = 0,343$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,027$ ($p = 0,024$). Auch nach Adjustierung für Alter blieben die prädiktiven Eigenschaften der meisten Parameter signifikant. Nach zusätzlicher Adjustierung für initialen Fall-Kontroll-Status erreichten nur noch wenige, für BMI $>$ oder $<$ 25 kg/m^2 kein Parameter statistische Signifikanz.

Schlussfolgerung: Die durchweg hohen Korrelationen der anthropometrischen und der MR-graphischen Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms verdeutlicht den Zusammenhang des Fettgewebes mit dem Metabolismus. Somit scheinen die anthropometrischen Körperfettparameter für eine erste Einschätzung geeignet, sollten jedoch insbesondere in einem Risikokollektiv durch bildgebende Maßnahmen ergänzt werden.

Bezüglich der Inkretin-Hormone konnten in Bezug auf die reinen Plasmaspiegel in dieser Studie zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen gezeigt werden, bei Betrachtung des Verhältnisses von GLP-1 zum Plasmazucker bzw. Plasmainsulin konnten jedoch signifikant niedrigere Werte bei den pGDM gefunden werden. Ebenso zeigten sich

signifikant höhere GLP-1-Spiegel im Verhältnis zum abdominellen bzw. viszeralen Körperfett bei den pGDM, sodass durchaus abhängig vom Körperfettgehalt und metabolischen Status Unterschiede in der Sekretion dieser Hormone zu bestehen scheinen.

In der Vorhersage einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups zeigten sich die GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios negativ prädiktiv bedeutsam, wohingegen sowohl der HOMA-Index als auch die MR-graphischen Körperfettparameter positiv prädiktive Eigenschaften aufwiesen. Die ausbleibende Signifikanz nach Adjustierung für BMI > bzw. < 25 kg/m² betont die Bedeutung des Körpergewichtes, sodass einer Zunahme des BMIs frühzeitig entgegengewirkt werden sollte.

Insgesamt zeigte sich die Kohorte im 5-Jahres-Follow-up jedoch metabolisch stabil, was wohl zum einen den Studienbedingungen an sich, als auch der höheren Motivation der teilnehmenden Probandinnen zuzuschreiben ist. Klinisch relevant scheint jedoch die Tatsache, dass die Beobachtung der Probandinnen allein zu einem bewussteren Verhalten führen kann. Ein regelmäßiges und intensiviertes Screening eines Risikokollektiv, wie den post-Gestationsdiabetikerinnen, scheint somit sinnvoll in der Prävention bzw. Verzögerung eines postpartalen Diabetes und sollte allen Betroffenen angeboten werden.

Abstract

Objective: High percentage of bodyfat, especially visceral bodyfat, is closely related to the development of type 2 diabetes. Also, the incretin hormones GLP-1 and GIP seem to have impact on the bodyfat as well as the glucose metabolism. Aim of this study was to show the connections between different bodyfat parameters as well as their correlations with metabolic syndromes` components in a high-risk collective such as the post-gestational diabetes women compared to a control group of women who had remained normoglycemic during pregnancy. Accordingly, the incretin hormones` influence on bodyfat and glucose metabolism have been analyzed and been studied for their predictive value in predicting a manifest diabetes within the 5-year-follow up.

Methods: A group of the PPS-Diab-study collective (Prediction, prevention and subclassification of Type 2 diabetes) has been examined. Different bodyfat parameters have been measured anthropometrically, by BIA-scale or MRI-scans. In laboratory analysis the components of metabolic syndrome, incretin hormones as well as the plasma glucose and plasma insulin during different times of OGTT have been analyzed. For the statistical analysis Mann-Whitney-U-Test, Fisher-Exact-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test and Spearman-correlations have been performed. Predictive values for in this collective`s metabolically relevant parameters have been calculated by logistic regression analysis with adjustments for several co-variables.

Results: 196 probands have been analyzed of which 129 belonged to pGDM-group and 67 probands to the control group. A total of 56 probands completed both MRI-scans at baseline (V1) and 5-year follow-up visit (V3). For both visits significantly higher values for the bodyfat parameters and most metabolic syndromes` components were found in pGDM-group (waist circumference: pGDM: $82,51 \pm 11,84$ cm, control: $76,40 \pm 8,57$ cm; $p = 0,002$, BMI: pGDM: $25,99 \pm 5,81$ kg/m², control: $23,11 \pm 3,7$ kg/m²; $p = 0,003$, bodyfat by BIA-scale: pGDM: 32,40 kg (25,35;39,30), control: 29,00 kg (5,20;35,20); $p = 0,034$, FVI: pGDM: 8,35 dm³/m² (6,35;11,85), control: 7,13 dm³/m² (5,53;9,54); $p = 0,007$, Intraabdominal Fat Index: pGDM: 0,67 dm³/m² (0,42;1,08), control: 0,46 dm³/m² (0,029;0,69); $p = 0,001$, fasting blood glucose: pGDM: 93,00 mg/dl (89,00;98,00), control: 90,00 mg/dl (84,00;93,00); $p < 0,001$, systolic blood pressure: pGDM: $117,13 \pm 9,57$ mmHg, control: $112,50 \pm 10,86$ mmHg; $p =$

0,035; diastolic blood pressure: pGDM: $73,40 \pm 8,48$ mmHg, control $70,08 \pm 8,56$ mmHg; $p = 0,006$).

The incretin hormones` plasma values showed no significant differences between the groups at baseline visit whereas the GLP-1/Plasmagluco- and GLP-1/Plasmainsulin-Ratios showed lower values in the pGDM-group for most of the times (GLP-1/Plasmagluco-Ratio: 60 min. OGTT: pGDM 0,08 pmol/l (0,06;0,11), control 0,1 pmol/l (0,07;0,14), $p = 0,002$, 90 min OGTT: pGDM 0,09 pmol/l (0,06;0,13), control 0,11 pmol/l (0,09;0,19) $p < 0,001$, 120 min. OGTT: pGDM 0,08 pmol/l (0,06; 0,13), control 0,12 pmol/l (0,1;0,18), $p < 0,001$, AUC 30-120 min: pGDM 8,07 pmol/l (6,02;10,75), control 10,12 pmol/l (7,55;13,37), $p < 0,001$, GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: pGDM 0,42 pmol/l (0,27;0,67), control 0,56 pmol/l (0,38;0,73), $p = 0,012$, 60 min. OGTT: pGDM 0,19 pmol/l (0,11;0,29), control 0,28 pmol/l (0,18;0,39), $p < 0,001$, 90 min OGTT: pGDM 0,19 pmol/l (0,13;0,35), control 0,39 pmol/l (0,22; 0,48), $p < 0,001$, 120 min. OGTT: pGDM 0,19 pmol/l (0,13;0,35), control 0,36 pmol/l (0,25;0,63), $p < 0,001$, AUC 0-30 min. OGTT: pGDM 11,02 pmol/l (7,58;16,2), control 13,43 pmol/l (8,84;21,63), $p = 0,019$, AUC 30-120 min: pGDM 19,63 pmol/l (11,89;31,69), control 32,40 pmol/l (19,82; 42,05), $p < 0,001$).

For both groups strong correlations between all bodyfat parameters and with metabolic syndromes` components, especially HOMA-Index, have been detected (HOMA-Indexes` correlations pGDM V1: pGDM: waist circumference $\rho = 0,630$ ($p < 0,001$), BMI $\rho = 0,623$ ($p < 0,001$), bodyfat by BIA-scale $\rho = 0,643$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,646$ ($p < 0,001$) and IAFI $\rho = 0,631$ ($p < 0,001$), MR-graphic liver fat $\rho = 0,365$ ($p = < 0,001$), control: waist circumference $\rho = 0,514$ ($p < 0,001$), BMI $\rho = 0,714$ ($p < 0,001$), bodyfat by BIA-scale $\rho = 0,640$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,680$ ($p < 0,001$), IAFI $\rho = 0,435$ ($p = 0,002$), MR-graphic liver fat $\rho = 0,221$ ($p = 0,126$), V3: pGDM: waist circumference $\rho = 0,689$ ($p < 0,001$); BMI $\rho = 0,768$ ($p < 0,001$), bodyfat by BIA-scale $\rho = 0,710$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,702$ ($p < 0,001$), IAFI $\rho = 0,634$ ($p < 0,001$), control: waist circumference $\rho = 0,840$ ($p < 0,001$), BMI $\rho = 0,800$ ($p < 0,001$), bodyfat by BIA-scale $\rho = 0,809$ ($p < 0,001$), FVI $\rho = 0,871$ ($p < 0,001$), IAFI $\rho = 0,776$ ($p < 0,001$)).

Correlation-analysis of the MR-graphic bodyfat indices (FVI and IAFI, MR-graphic liver fat) with the incretin-hormones showed no significant correlations in the pGDM and control-group, whereas the GLP-1/Plasmainsulin-Ratio showed significant correlations with the MR-graphic bodyfat indices in the pGDM-group (FVI and GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: $\rho =$

-0,456 ($p < 0,001$), 30 min. OGTT: $\rho = -0,460$ ($p < 0,001$), 60 min. OGTT: $\rho = -0,508$ ($p < 0,001$), 90 min. OGTT: $\rho = -0,498$ ($p < 0,001$), 120 min. OGTT: $\rho = -0,472$ ($p < 0,001$), AUC 0-30 min. OGTT: $\rho = -0,515$ ($p < 0,001$), AUC 30-120 min. OGTT: $\rho = -0,525$ ($p < 0,001$), IAFI and GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: $\rho = -0,377$ ($p < 0,001$), 30 min. OGTT: $\rho = -0,409$ ($p < 0,001$), 60 min. OGTT: $\rho = -0,488$ ($p < 0,001$), 90 min. OGTT: $\rho = -0,480$ ($p < 0,001$), 120 min. OGTT: $\rho = -0,487$ ($p < 0,001$), AUC 0-30 min. OGTT: $\rho = -0,454$ ($p < 0,001$), AUC 30-120 min. OGTT: $\rho = -0,516$ ($p < 0,001$), MR-graphic liver fat and GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 30 min. OGTT: $\rho = -0,273$ ($p = 0,017$), 60 min. OGTT: $\rho = -0,309$ ($p = 0,007$), 90 min. OGTT: $\rho = -0,328$ ($p = 0,004$), 120 min. OGTT: $\rho = -0,317$ ($p = 0,005$), AUC 0-30 min. OGTT: $\rho = -0,231$ ($p = 0,044$), AUC 30-120 min. OGTT: $\rho = -0,332$ ($p = 0,003$)).

When comparing the relation of GLP-1 and GIP-plasma values to the abdominal and visceral bodyfat-parameters (IAFI and MR-graphic liver fat) significantly higher values could be found in pGDM-group (IAFI/GLP-1: AUC 0-30 min.: pGDM: 0,002 (0,002;0,004), control: 0,002 (0,001;0,003), $p = 0,017$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,5 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}; 0,001$), control: $0,3 \times 10^{-3}$ ($0,3 \times 10^{-3}; 0,7 \times 10^{-3}$), $p = 0,001$, MR-graphic liver fat/GLP-1: AUC 0-30 min.: pGDM: 0,002 ($0,2 \times 10^{-4}; 0,007$), control: $0,4 \times 10^{-3}$ (0,000;0,003), $p = 0,012$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,4 \times 10^{-3}$ (0,000;0,003), control: $0,1 \times 10^{-3}$ (0,000; $0,6 \times 10^{-3}$), $p = 0,011$, IAFI/GIP: AUC 0-30 min.: pGDM: 0,001 ($0,7 \times 10^{-3}; 0,002$), control: $0,7 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}; 0,001$), $p = 0,002$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,2 \times 10^{-3}$ ($0,13 \times 10^{-3}; 0,3 \times 10^{-3}$), control: $0,1 \times 10^{-3}$ ($0,9 \times 10^{-4}; 0,2 \times 10^{-3}$), $p = 0,004$, MR-graphic liver fat/GIP: AUC 0-30 min.: pGDM: $0,8 \times 10^{-3}$ ($0,1 \times 10^{-4}; 0,003$), control: $0,2 \times 10^{-3}$ (0,000;0,001), $p = 0,012$, AUC 30-120 min.: pGDM: $0,2 \times 10^{-3}$ ($0,2 \times 10^{-5}; 0,6 \times 10^{-3}$), control: $0,4 \times 10^{-4}$ (0,000; $0,2 \times 10^{-3}$), $p = 0,010$).

In longitudinal analysis of the percental changes of bodyfat-parameters and HOMA-Index within the 5-year-follow-up a percental decrease of HOMA-Index in the pGDM-group and a percental increase of HOMA-Index in the control-group have been detected (pGDM -4,35% (-27,26;53,61), control + 39,20% (3,24; 99,96), $p = 0,030$). After splitting up the study-cohort by $BMI > / < 25 \text{ kg/m}^2$, even though not statistically significant, the group with $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ showed the highest percental increase of HOMA-Index (Visit V1: $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ +27,57% (-16,6;70), $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ + 1,15% (-24,7;95,78), $p = 0,558$, Visit V3: $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ +32,45% (-16,6;100,65), $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ -0,21% (-24,72;71,06), $p = 0,382$).

The correlation-analysis of the mean percental changes of bodyfat parameters during the 5-year-follow-up showed significant correlations in both groups for the conventional bodyfat

parameters, as well as for the FVI with the BMI and the IAFI (%-change waist circumference and BMI: pGDM: $\rho = 0,437$ ($p = 0,010$); control: $\rho = 0,647$ ($p < 0,001$), %-change FVI and BMI: pGDM: $\rho = 0,615$ ($p < 0,001$), control: $\rho = 0,679$ ($p < 0,001$), %-change FVI and IAFIs: pGDM: $\rho = 0,698$ ($p < 0,001$), control: $\rho = 0,524$ ($p = 0,009$)).

In the regression analysis for predicting glucose metabolism-disorder within the 5-year-follow-up the MR-graphic bodyfat parameters and HOMA-Index showed positive predictive values, whereas the GLP-1/Plasmagluco- and GLP-1/Plasmainsulin-Ratios showed significant negative predictive values (FVI: $R = 0,195$ ($p = 0,002$), IAFI: $R = 1,516$ ($p = 0,009$), HOMA-Index: $R = 0,580$ ($p = 0,007$), GLP-1/Plasmagluco-Ratio: 0 min. OGTT: $R = 1,192$ ($p = 0,898$), 30 min. OGTT: $R = -10,502$ ($p = 0,016$), 60 min. OGTT: $R = -8,925$ ($p = 0,022$), 90 min. OGTT: $R = -5,917$ ($p = 0,049$), 120 min. OGTT: $R = -6,724$ ($p = 0,036$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,504$ ($p = 0,029$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,099$ ($p = 0,025$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio: 0 min. OGTT: $R = -0,232$ ($p = 0,433$), 30 min. OGTT: $R = -0,897$ ($p = 0,319$), 60 min. OGTT: $R = -2,365$ ($p = 0,047$), 90 min. OGTT: $R = -2,228$ ($p = 0,018$), 120 min. OGTT: $R = -1,956$ ($p = 0,022$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,017$ ($p = 0,343$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,027$ ($p = 0,024$)). After adjustment for age most parameters remained statistically significant. When additionally adjusting for initial case-control-status only a few and for BMI $> / < 25 \text{ kg/m}^2$ all parameters lost significance.

Conclusion:

Consistently high correlations of anthropometric and MR-graphic bodyfat parameters with the components of metabolic syndrome illustrate the influence of bodyfat on the metabolism.

Anthropometric bodyfat parameters can therefore be useful for a primary estimation of body fat but should be followed by imaging methods especially in a high-risk collective.

Regarding the Inkretin-Hormones no significant differences between the two study groups could be detected but when looking at the GLP-1/Plasmagluco- and GLP-1/Plasmainsulin-Ratios significantly lower values could be found in pGDM-group. Also, the relation of abdominal and visceral bodyfat to the Inkretin-Hormones showed significant higher values for the pGDM-group so this study can also confirm the assumed relation of bodyfat and glucose-metabolism on the secretion of Inkretin-Hormones.

In the prediction of a glucose metabolism-disorder during the 5-year-follow-up GLP-1/Plasmagluco- and GLP-1/Plasmainsulin-Ratios showed negative predictive values whereas for HOMA-Index and the MR-graphic bodyfat parameters (FVI, IAFI) positive predictive values could be found. The loss of significance after additional adjustment for BMI $> / < 25 \text{ kg/m}^2$ for all parameters emphasizes the meaning of bodyweight and therefore a gain of BMI should be counteracted early.

In general, the study-cohort remained metabolically stable during the 5-year-follow-up. Also, the study situation itself might have had influence on the probands` behavior and their motivation was supposedly higher than it would have been in a non-study cohort. Therefore it seems like the observation itself might lead to metabolically healthy behavior which could be used in clinical practice. Regular follow-ups should be offered to all patients in a high-risk collective such as the pGDM-group to prevent or at least delay the development of a postnatal diabetes.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart der Untersuchungszeitpunkte der PPS-Diab-Studie von der Baseline-Visite bis zum 5-Jahres-Follow-up (V3).

Abbildung 2: Mastertrennschicht der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen: rot = subkutanes Fett des rechten Armes, grün = restliches Gewebe des rechten Armes, gelb = subkutanes Fett des Kopfes, rosa = interskapuläres Fett, orange = restliches Gewebe des Kopfes, blau = subkutanes Fett des linken Armes, lila = restliches Gewebe des linken Armes.

Abbildung 3: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe des Nasenknorpels: rot = subkutanes Fett des rechten Armes, grün = restliches Gewebe des rechten Armes, gelb = subkutanes Fett des Kopfes (unter Aussparung des Nasenknorpels), orange = restliches Gewebe des Kopfes, blau = subkutanes Fett des linken Armes, lila = restliches Gewebe des linken Armes.

Abbildung 4: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen kaudal der Mastertrennschicht: türkis = subkutanes Fettgewebe thorakal, lila = restliches Gewebe thorakal.

Abbildung 5: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe der Mammae: blau = Mammae, türkis = subkutanes Fettgewebe thorakal, lila = restliches Gewebe thorakal.

Abbildung 6: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe des Umbilicus: weiß = subkutanes Fett abdominell, grün = viszerales Fett, türkis = restliches Gewebe abdominell.

Abbildung 7: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe der Femurköpfe: lila = subkutanes Fett des rechten Beines, gelb = restliches Gewebe des rechten Beines, pink = subkutanes Fett des linken Beines, rosa = restliches Gewebe des linken Beines.

Abbildung 8: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe der Oberschenkel: lila = subkutanes Fett des rechten Beines, gelb = restliches Gewebe des rechten Beines, pink = subkutanes Fett des linken Beines, rosa = restliches Gewebe des linken Beines.

Abbildung 9: Fat Fraction Map aus mDixon Quant mit ROI = 300 mm².

Abbildung 10: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des BMIs [kg/m²] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50) zur Visite V1.

Abbildung 11: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50) zur Visite V1.

Abbildung 12: Korrelation des BMIs [kg/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$) zur Visite V1.

Abbildung 13: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 27$) zur Visite V3.

Abbildung 14: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 27$) zur Visite V3.

Abbildung 15: Korrelation des BMIs [kg/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 27$) zur Visite V3.

Abbildung 16: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 17: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 18: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 50$) und den Kontrollen ($n = 82$).

Abbildung 19: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 20: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 21: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 22: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 23: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 24: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 25: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 26: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 27: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 28: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 29: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 30: Vergleich der Mediane des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zum Taillenumfang zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) (0,006 (0,000;0,024)) und Kontrollen ($n = 49$) (0,002 (0,000;0,009)).

Abbildung 31: Vergleich der Mediane des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zum BMI zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) (0,021 (0,000;0,074)) und Kontrollen ($n = 49$) (0,007 (0,000;0,029)).

Abbildung 32: Vergleich der Mediane des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zum Körperfett der BIA-Waage zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) (0,017 (0,000;0,066)) und Kontrollen ($n = 49$) (0,008 (0,000;0,021)).

Abbildung 33: Korrelation des HOMA-Indexes und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 34: Korrelation des HOMA-Indexes und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 35: Korrelation des HOMA-Indexes und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 36: Korrelation des HOMA-Indexes und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 37: Korrelation des HOMA-Indexes und des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Abbildung 38: Korrelation des HOMA-Indexes und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 26$).

Abbildung 39: Korrelation des HOMA-Indexes und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 26$).

Abbildung 40: Korrelation des HOMA-Indexes und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 26$).

Abbildung 41: Korrelation des HOMA-Indexes und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 42: Korrelation des HOMA-Indexes und des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 33$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 43: Spearman-Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

Abbildung 44: Spearman-Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

Abbildung 45: Spearman-Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

Abbildung 46: Spearman-Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

Abbildung 47: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) (0,002 (0,002;0,004)) und Kontrollen ($n = 50$) (0,002 (0,001;0,003)), $p = 0,017$.

Abbildung 48: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) ($0,5 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}$;0,001)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,3 \times 10^{-3}$ ($0,3 \times 10^{-3}$;0,7 $\times 10^{-3}$)), $p = 0,001$.

Abbildung 49: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) (0,002 ($0,2 \times 10^{-4}$; 0,007)) und Kontrollen ($n = 49$) ($0,4 \times 10^{-3}$ (0,000;0,003)), $p = 0,012$.

Abbildung 50: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) ($0,4 \times 10^{-3}$ ($0,5 \times 10^{-5}$; 0,002)) und Kontrollen ($n = 49$) ($0,1 \times 10^{-3}$ (0,000;0,6 $\times 10^{-3}$)), $p = 0,011$.

Abbildung 51: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) (0,001 ($0,7 \times 10^{-3}$;0,002)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,7 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}$;0,001)), $p = 0,002$.

Abbildung 52: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) ($0,2 \times 10^{-3}$ ($0,13 \times 10^{-3}; 0,3 \times 10^{-3}$)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,1 \times 10^{-3}$ ($0,9 \times 10^{-4}; 0,2 \times 10^{-3}$)), $p = 0,004$.

Abbildung 53: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) ($0,8 \times 10^{-3}$ ($0,1 \times 10^{-4}; 0,003$)) und Kontrollen ($n = 49$) ($0,2 \times 10^{-3}$ ($0,000; 0,001$)), $p = 0,012$.

Abbildung 54: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 76$) ($0,2 \times 10^{-3}$ ($0,2 \times 10^{-5}; 0,6 \times 10^{-3}$)) und Kontrollen ($n = 49$) ($0,4 \times 10^{-4}$ ($0,000; 0,2 \times 10^{-3}$)), $p = 0,010$.

Abbildung 55: Boxplot der medianen prozentualen Veränderung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups des HOMA-Indexes getrennt nach post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) ($-4,35\%$ ($-27,26; 53,61$)) und Kontrolle ($n = 27$) ($39,20\%$ ($3,24; 99,96$)).

Abbildung 56: Boxplot der medianen prozentualen Veränderung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups des BMIs getrennt nach post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) ($0,6\%$ ($-3,18; 3,23$)) und Kontrollen ($n = 26$) ($2,8\%$ ($-0,31; 7,54$)).

Abbildung 57: Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des BMIs und des Taillenumfanges innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und Kontrollen ($n = 27$).

Abbildung 58: Korrelation der medianen prozentualen Veränderung des BMIs und des FVIs innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 59: Korrelation der medianen prozentualen Veränderung des FVIs und des IAFIs innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und Kontrollen ($n = 24$).

Abbildung 60: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand des Fett Volumen Indexes bei Visite V1 ($n = 138$).

Abbildung 61: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand des Intraabdominellen Fett Indexes bei Visite V1 ($n = 138$).

Abbildung 62: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand des HOMA-Indexes bei Visite V1 ($n = 138$).

Abbildung 63: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmazucker-Ratio ($n = 138$).

Abbildung 64: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio (n = 138).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Probandinnen der PPS-Diab Studie bei Visite V1 (3-16 Monate nach der Indexschwangerschaft) nach GDM-Status aufgeteilt (Gesamt n = 196).

Tabelle 2: Glucosemetabolismus-Status (GMST) der Probandinnen der PPS-Diab Studie bei Visite V3 (58 – 63 Monate nach der Indexschwangerschaft) nach GDM-Status aufgeteilt (Gesamt n = 138).

Tabelle 3: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Blutfettwerten der post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen zu den Visiten V1 (n = 82/n = 50) und V3 (n = 34/n = 27).

Tabelle 4: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Blutdruckwerten der post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen zu den Visiten V1 (n = 82/ n = 50) und V3 (n = 34/n= 27).

Tabelle 5: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit HOMA-Index der post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen zu den Visiten V1 (n = 82/n = 50) und V3 (n = 34/n = 27).

Tabelle 6: Mediane prozentuale Veränderung des HOMA-Indexes aufgeteilt nach BMI-Status zur Visite V1 und V3.

Tabelle 7: Baseline Charakteristika der Subgruppe normoglykäm (n = 94) und nicht-normoglykäm (n = 44) Probandinnen innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups.

Tabelle 8: Logistische Regression mit FVI, IAFI und HOMA-Index als unabhängige Variablen.

Tabelle 9: Logistische Regression mit GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio als unabhängige Variablen.

Tabelle 10a: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter der post-Gestationsdiabetikerinnen zwischen Visite V1 (n = 82) und V3 (n = 34).

Tabelle 10b: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter der Kontrollen zwischen Visite V1 (n = 50) und V3 (n = 27).

Tabelle 11a: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms der post-Gestationsdiabetikerinnen zwischen Visite V1 (n = 82) und V3 (n = 34).

Tabelle 11b: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms der Kontrollen zwischen Visite V1 (n = 50) und V3 (n = 27).

Tabelle 12: Gruppenvergleich der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und der Kontrollen (n = 50) für die Ratios des IAFIs zu den Visiten V1 und V3 und des MR-graphischen Leberfettes zur Visite V1 mit den Komponenten des metabolischen Syndroms.

Tabelle 13a: Spearman-Korrelation des Fett Volumen Indexes mit den Inkretin-Hormonen GIP und GLP-1, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio bei Visite V1 aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und Kontrollen (n = 50).

Tabelle 13b: Spearman-Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes mit den Inkretin-Hormonen GIP und GLP-1, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio bei Visite V1 aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und Kontrollen (n = 50).

Tabelle 13c: Spearman-Korrelation des MR-graphischen Leberfettes mit den Inkretin-Hormonen GIP und GLP-1, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio bei Visite V1 aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) und Kontrollen (n = 49).

Tabelle 14a: Gruppenvergleich der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und der Kontrollen (n = 50) für die Ratios des IAFIs und des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zur GLP-1-Plasmakonzentration zu den Zeiten des OGTTs bei Visite V1.

Tabelle 14b: Gruppenvergleich der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und der Kontrollen (n = 50) für die Ratios des IAFIs und des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zur GIP-Plasmakonzentration zu den Zeiten des OGTTs bei Visite V1.

Tabelle 15: Mediane prozentuale Veränderungen der Körperfettparameter und des HOMA-Indexes der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und Kontrollen (n = 27).

Tabelle 16: Spearman-Korrelation der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter untereinander, sowie der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und Kontrollen (n = 27).

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸O = Sauerstoff-Isotop

ADA = American Diabetes Association

AGE = Advanced Glycation Endproducts

AKT = Serin/Threonin-Kinase

AMPK = Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase

ATP = Adenosintriphosphat

AUC = Area under the curve

AWMF = Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizin

BIA-Waage = Bioimpedanz-Waage

BMI = Body Mass Index

BZ = Blutzucker

CDKAL1 = Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1

cm = Zentimeter

CO = Kohlenmonoxid

CRP = C-reaktives Protein

CT = Computertomographie

D₂O = Deuteriumoxid

DAG = Diacylglycerin

dl = Deziliter

DNA = Desoxyribonukleinsäure

DXA = Dual Energy X-ray Absorptiometry

ER = Endoplasmatisches Retikulum

ERK = Extracellular-signal Regulated Kinasen

FFA = Free Fatty Acids = Freie Fettsäuren

FFM = Fat Fraction Maps

FTO = Fettmasse und Fettleibigkeit-assoziiertes Protein

FVI = Fett Volumen Index

g = Gramm

GDM/pGDM = Gestationsdiabetes mellitus / post Gestationsdiabetes mellitus

GGT = Gamma Glutamyltransferase

GIP-1 = Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide

GI-Trakt = Gastrointestinal-Trakt

GLA = Glyceraldehyd
GLP-1 = Glucagon-like Peptide 1
GLUT-4 = Glucosetransporter-4
GMS = Glucosemetabolismusstörung
GMST = Glucosemetabolismus-Status
h = Stunde
H+-Protonen = Wasserstoff-Protonen
HbA1c = Hämoglobin A1c
HDL = High-density Lipoprotein
HE = Hämatoxylin-Eosin
¹H-MRS = Protonen/Wasserstoff-Magentresonanz-Spektroskopie
HO-1 = Hämoxygenase-1
HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
hPGH = human placental growth hormone
hPL = human placental lactogen
Hz = Herz
IADPSG = International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IAFI = Intraabdomineller Fettindex
IFG = Impaired Fasting Glucose
IGT = Impaired Glucose Tolerance
IKK β = IkappaB kinase beta
IL-6 = Interleukin-6
IRS-1 = Insulinrezeptor-Substrat-1
JNK/JNK1 = c-Jun-N-terminale Kinasen/1
kg = Kilogramm
kPa = kilo Pascal
LCFA-Acetyl-CoA = Long-chain fatty acyl-Coenzym-A
LDL = Low-density Lipoprotein
LMU = Ludwig-Maximilians-Universität
m = Meter
MAPK = Mitogen-activated protein Kinase
mDixon = modifizierte Dixon
mg = Milligramm
min = Minute(n)

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule
MRT/MR = Magnetresonanztomographie/Magnetresonanz
MTNR1B = Melatonin receptor 1B
NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NF-KappaB/ NKκB = Nuclear factor kappa B
NGT = Normale Glucose Toleranz
NO = Stickstoffmonoxid
Nrf2 = Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2
OGTT = Oraler Glucosetoleranz Test
P = Phosphat
PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren-1
PCOS = Polyzystisches Ovarsyndrom
Pdff = Proton Density Fat Fraction
PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase
PKB = Proteinkinase B
PKC = Proteinkinase C
PPAR γ = Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma
PPS-Diab-Studie = Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Gestations- und Typ 2 Diabetes
ROS = Reaktive Sauerstoffspezies
s.o. = siehe oben
SD = Standarddeviation (-abweichung)
SGK1 = Serum- and Glucocorticoid-Inducible Kinase 1
SGLT2 = sodium-glucose linked transporter 2
SNR = Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SS = Schwangerschaft
SSW = Schwangerschaftswoche
STAT3 = Signalwandler und Aktivator der Transkription 3
T2DM = Typ 2 Diabetes mellitus
TAG = Triglyzeride
TAGE = Toxische Advanced Glycation End Products
TCF7L2 = Transkriptionsfaktor 7-like 2
TNF- α /TNF-alpha = Tumornekrosefaktor-alpha

TRPM3-Kanal = Mitglied 3 der transienten Rezeptorpotential-Kationenkanal-Unterfamilie

M

TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

TZD = Thiazolidinedione

u.a. = unter anderem

V = Visite

VAI = Viszeraler Adipositas Index

v.a. = vor allem

WHO = World Health Organization

WHR = Waist-to-hip-Ratio

z.B. = zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Bedeutung von Adipositas, insbesondere viszeralem Fett und hepatischer Steatose, für die Entwicklung einer Insulinresistenz, Typ 2 Diabetes mellitus und Metabolischen Syndroms

1.1.1 Prävalenz der Adipositas

Die Prävalenz der Adipositas hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen (1). Auch in Deutschland lässt sich ein Anstieg der Adipositas-Prävalenz verzeichnen (2). So waren im Jahr 2017 bereits 18,1 % der Bevölkerung adipös (2), wohingegen 1999 der Anteil noch bei 11,5 % lag (2). Auch in der Prävalenz des Typ 2 Diabetes kann, sowohl weltweit (3), als auch deutschlandweit, ein Anstieg festgestellt werden (4). Ein Bericht des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung zeigte eine Zunahme der Typ 2 Diabetes-Prävalenz in Deutschland von 8,5% auf 9,5% zwischen den Jahren 2009 und 2017 (4). Ursachen hierfür sind u.a. eine allgemein zunehmend geringere körperliche Aktivität, sowie häufig berufsbedingtes langes Sitzen, ein urbaner Lebensstil, sowie eine hochkalorische Ernährungsweise (5, 6).

Auch für die kommenden Jahre wird mit einem Anstieg der Diabetes-Prävalenz gerechnet, sodass schätzungsweise im Jahr 2040 10,4% der weltweiten Bevölkerung an einem Typ 2 Diabetes leiden werden (7) - auch in Deutschland: hier wird je nach angenommener Entwicklung der Bevölkerung, sowie zugrundeliegender Inzidenz- und Mortalitätsraten, mit einem Anstieg der Diabetes Fälle zwischen 21% und 77% im Jahr 2040 gerechnet (8).

1.1.2 Bedeutung der Verteilung des Fettgewebes

Der Zusammenhang einer Adipositas mit der Entstehung eines Diabetes ist seit langem bekannt (9). Ausschlaggebend für die metabolische Wirkung des Fettgewebes scheint hier vor allem dessen Verteilung zu sein (10).

So zeigte bereits eine niederländische Studie aus dem Jahr 2005, bessere Lipidparameter beider Geschlechter, sowie bessere Blutzuckerspiegel bei Männern, welche einen vermehrten Gehalt an Oberschenkelfett aufwiesen, im Vergleich zu Probandinnen und Probanden mit einem vermehrten Gehalt an abdominellem Fett (11). Ein höherer Gehalt an Oberschenkelfett schien daher metabolisch eher protektiv zu wirken (9), wohingegen ein erhöhter Gehalt an

abdominellem, insbesondere viszeralem Fettgewebe, mit schlechteren Glukose- und Lipidwerten assoziiert war (11).

Auch die ektope Ablagerung von Fettgewebe in Organen, wie beispielsweise der Leber (= nicht-alkoholisch Fettleber Erkrankung = NAFLD), scheint sich über verschiedenste Wege (s.u.) negativ auf den Metabolismus auszuwirken (12).

1.1.3 Entstehung einer Insulinresistenz/Typ 2 Diabetes mellitus bei Adipositas

Lipotoxizität:

Der Abbau der freien Fettsäuren findet physiologischer Weise sowohl im Fettgewebe als auch im nicht-adipösen Gewebe (wie z.B. der Leber) über die mitochondriale β -Oxidation (13), durch einen Umbau zu Strukturproteinen oder in Form einer Speicherung als Lipidtröpfchen statt (14, 15). Das bei der β -Oxidation entstehende ATP (Adenosintriphosphat) ist ein wichtiger Energielieferant verschiedenster Prozess des menschlichen Körpers. Wird jedoch beispielsweise durch einen Überschuss an freien Fettsäuren, zu viel ATP produziert, blockiert dieses Signalwege, welche normalerweise Mechanismen blockieren, die die Insulin-induzierte Aufnahme von Glucose in die Zellen hemmen (16). Die Glucose kann daher nicht in die Zellen aufgenommen werden, wodurch eine Weiterverstoffwechslung dieser, wie z.B. über die *de novo Lipogenese* nicht möglich ist (17, 18). Sinn, der Blockade der *de novo Lipogenese* ist, zu verhindern, dass weitere freie Fettsäuren produziert werden, welche erneut über die β -Oxidation zu ATP verstoffwechselt werden würden. Bei längerer Dauer dieses Prozesses, käme es so zur Erschöpfung der mitochondrialen Funktion (19) wodurch alternative, nicht-oxidative Stoffwechselwege aktiviert werden würden, bei denen vermehrt toxische Metabolite, ER-Stress, sowie ROS entstehen würden (20). Diese führen wiederum zur Entstehung einer Entzündungsreaktion, sowie vermehrten Lipid-Peroxidation und -Fehlfaltung, was wiederum DNA- und Zellschäden begünstigt (19). Außerdem beeinflussen die toxischen Metabolite die Insulinsignalkaskade negativ und (21) und begünstigen die Apoptose von β -Zellen des Pankreas (22), wodurch die Entstehung einer Insulinresistenz begünstigt wird.

Die hier beschriebenen Mechanismen der Entstehung der Insulinresistenz durch überschüssige freie Fettsäuren werden als Lipotoxizität bezeichnet (23).

Entzündungsreaktion und Glucosetoxizität:

Ein weiterer zentraler Faktor in der Entstehung der Insulinresistenz bei Adipositas ist die Entzündungsreaktion des adipösen Gewebes, welche v.a. auf einer Infiltration des Fettgewebes durch Makrophagen (24) beruht. Auch in der Leber kommt es durch das eingelagerte adipöse Gewebe zur Infiltration von Makrophagen, welche hier als Kupffer-Zellen bezeichnet werden (20). Die Infiltration kann als eine Art Schutzmechanismus der Leber auf die zunehmende Lipid-Akkumulation verstanden werden (20), da so vermehrte Zytokine ausgeschüttet werden (25), die sowohl eine lokale als auch systemische Entzündungsreaktion hervorrufen (20).

Diese trägt im Wesentlichen über drei Mechanismen zur Inhibierung des Insulinsignalweges bei (20):

1. Zytokine, wie z.B. TNF-alpha, führen über eine Hemmung der Insulinsignalkaskade zu einer verminderten Expression des GLUT-4- Rezeptors (26). Der GLUT-4-Rezeptor wird im Fett- und Muskelgewebe für die Aufnahme von Glucose nach intrazellulär benötigt, sodass bei ausbleibender Expression dessen keine Aufnahme der Glucose in die Zellen erfolgen kann (27). Es kommt somit zur Hyperglykämie, welche zunächst zur verstärkten Produktion von Insulin in den β -Zellen des Pankreas führt (28, 29). Bei dauerhaft bestehender Hyperglykämie kommt es jedoch zur Erschöpfung dieser und somit zuerst zu einer geringeren und später ausbleibenden Insulin-Produktion (29). Dieser Mechanismus wird als Glucosetoxizität bezeichnet.
2. Über eine Hemmung des PPAR γ -Rezeptors im Nukleus kommt es zur Hemmung der Expression verschiedener Enzyme, die zur Lipid-Synthese und -Speicherung benötigt werden (30). Alternative Abbauege der Glucose sind somit ebenfalls blockiert (17, 18). Bereits 1999 wurde festgestellt, dass Patienten, die an einem Defekt des PPAR γ -Rezeptors leiden, eine extreme Insulinresistenz entwickeln (31).
3. Durch Stimulation der Lipolyse durch die Zytokine, wie beispielsweise IL-6 (32, 33), kommt es, bei gleichzeitiger Blockierung der Lipogenese (17), zur Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut, welche sich im ektopen Gewebe ablagern und somit wieder über bereits beschriebenen Mechanismen zur Entstehung einer Insulinresistenz beitragen.

Genetische Einflüsse:

Kommt es zudem z.B. über eine genetische Veränderung des Insulin-Rezeptors (34) oder des Insulin-abbauenden Enzyms (IDE) (35), zu einer verminderten Clearance des Insulins, entsteht

eine Hyperinsulinämie (36, 37), welche sich ebenfalls über eine Modulation der Insulinsignalkaskade auf die Entstehung einer Insulinresistenz auswirkt (38).

Inkretin-Hormone:

Auch die Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP scheinen sowohl über die Regulation des Essverhaltens (39, 40) als auch über die Augmentierung der Glucose-abhängigen Stimulation der Insulin-Sekretion (41, 42) eine wesentliche Rolle in der Entstehung einer Insulinresistenz zu haben.

Insbesondere für GLP-1-Agonisten konnte mehrfach ein positiver Effekt in der Therapie adipöser Patienten nachgewiesen, sodass GLP-1-Rezeptor-Agonisten bereits seit Längerem zur Körpergewichtsreduktion eingesetzt werden (43). Die Rolle von GIP an der Regulation des Körpergewichts (44), sowie die Höhe der Inkretin-Hormon-Spiegel bei der Entstehung einer Inkretin- bzw. Insulinresistenz konnten bisher noch nicht vollständig geklärt werden (45, 46).

1.1.4 Bedeutung des Metabolischen Syndroms bei Adipositas

Das metabolische Syndrom wurde erstmalig 2001 beschrieben (47) und besteht nach den Kriterien des „National Cholesterol education Program-Adult Treatment Panel III“ aus 5 Komponenten (48, 49). Dazu zählen eine gestörte Glucosetoleranz, eine stammbetonte Adipositas, eine HDL-Erniedrigung, eine Hypertriglyzeridämie und eine arterielle Hypertonie (50, 51).

Bereits 1988 wurde erstmalig ein Zusammenhang all dieser Komponenten mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beschrieben (52) was als sog. „Syndrom X“ bezeichnet wurde (52).

Da insbesondere der Gehalt an viszeralem Körperfett ausschlaggebend für die Entstehung eines metabolischen Syndroms ist (48), werden zum einfachen Screening geschlechts- und populationsspezifische Referenzwerte des Taillenumfanges und BMIs verwendet (53). Durch die höhere Verfügbarkeit einer MRT kann jedoch mittlerweile das viszerale Körperfett direkt bestimmt werden (54).

Die Grenzwerte der Triglyzeride liegen bei ≥ 150 mg/dl, die des HDL-Cholesterins bei < 50 mg/dl für Frauen und < 40 mg/dl für Männer (53). Eine arterielle Hypertonie kann bei

mehrmaliger Messung von Blutdruckwerten ≥ 130 mmHg systolisch und ≥ 85 mmHg diastolisch diagnostiziert werden (53).

Besonders interessant scheint ebenfalls die Tatsache, dass sich viele Parameter des metabolischen Syndroms gegenseitig verstärken. So führt beispielsweise eine Insulinresistenz, über die Aktivierung verschiedener Signalwege, zu einer vermehrten Vasokonstriktion und über eine Hemmung der NO-Produktion zur verminderten Vasodilatation. Dies führt zu einer Erhöhung des Druckes im vaskulären System, was die Entstehung einer Hypertonie begünstigt (55).

1.2 Messverfahren zur Bestimmung des Körperfetts

Die WHO definiert Übergewicht und Adipositas als abnorme oder überschüssige Ansammlung von Fettgewebe, das die Gesundheit beeinträchtigen kann (56).

1.2.1 Anthropometrische Messwerte

Als einfaches Maß zur Bestimmung von Übergewicht bzw. Adipositas wird oft der BMI (Body Mass Index) verwendet, welcher sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat errechnet (56). Übergewicht entspricht einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, Adipositas von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (56), wobei hier noch zwischen den Graden I ($30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$), II ($35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$) und III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) differenziert werden kann (57).

Auch nach WHO dient der BMI jedoch nur als grobes Maß zur Einschätzung des Körperfettgehaltes (56). Entscheidend für den Einfluss des Fettgewebes auf den Metabolismus ist nämlich vor allem dessen Verteilung am Körper (58). Bei älteren Personen muss zudem berücksichtigt werden, dass ein Verlust der Muskelmasse den prozentualen Anteil des Fettgewebes am Gesamtkörpergewicht erhöht (59, 60), wohingegen bei Sportlern meist der prozentuale Anteil der Muskelmasse überwiegt (61).

Weitere häufig verwendete Parameter sind das Körpergewicht, die Körpergröße, sowie Taillen- und Hüftumfang und die „waist to hip ratio“ (WHR = Taillenumfang geteilt durch Hüftumfang) (56, 62).

1.2.2 Technische Messmethoden

Zwei selten angewandte Verfahren zur Messung des Körperfettes sind die Hydrodensitometrie und die Plethysmographie (63).

Bei der Hydrodensitometrie wird, basierend auf der Annahme eines 2-Kompartimente-Modells (Fettmasse und fettfreie Masse), die Menge des verdrängten Wassers eines vollständig in Wasser getauchten Körpers gemessen. Mithilfe von zusätzlich durchgeführten Messungen des residualen Lungenvolumens kann so, unter Berücksichtigung der verbliebenen Menge an Luft in den Atemwegen und im GI-Trakt, sowie der Dauer der Messung, das Körperfettvolumen bestimmt werden (64).

Bei der Plethysmographie wird die von einem in einer geschlossenen Kammer sitzenden Patienten verdrängte Luft gemessen. So kann, ebenfalls basierend auf dem 2-Kompartimente-Modell, das Körpervolumen aus dem Luftvolumen bevor der Patient in der Untersuchungskammer saß, minus dem Luftvolumen, während der Patient in der Untersuchungskammer saß, errechnet werden (65).

Eine weitere einfache, nicht-invasive Messmethode zur Bestimmung des Körperfettes ist die Calipometrie. Hierbei wird an verschiedenen Körperstellen die Dicke der Hautfalte, entsprechend der Dicke des subkutanen Fettgewebes, bestimmt und anschließend über verschiedene Formeln, wie beispielsweise derer von Jackson und Pollock (66) oder der Siri-Formel, der Körperfettgehalt errechnet (67).

Eine genauere Bestimmung des Körperfettegehaltes kann mithilfe der BIA-Waage = bioelektrische Impedanz Waage erfolgen (64). Hierbei steht der Patienten aufrecht auf der BIA-Waage und greift mit beiden Händen zwei Elektroden. Zwei weitere Elektroden befinden sich an den Füßen (68). Grundlage der Berechnungen ist ebenfalls ein 2-Kompartimente-Modell des Körpers, welcher wiederum in 5 Komponenten (Rumpf + 4 Extremitäten) unterteilt wird. Es wird eine gleichmäßige Verteilung von Fett und Wasser angenommen, was jedoch nur für die 4 Extremitäten, nicht aber für den Rumpf-Bereich zutrifft (68). Anschließend wird ein geringer Stromfluss durch den Körper erzeugt. Aufgrund der unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeit verschiedener Körpergewebe, kann über den jeweiligen Spannungsabfall auf das zugrundeliegende Gewebe rückgeschlossen werden (69).

1.2.3 Radiologische Messmethoden

Sonographie

Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung von Fettgewebe ist die Sonographie. Diese eignet sich jedoch – anders als die bisher dargestellten Verfahren – weniger zur Ermittlung des gesamt-Körperfettes, sondern ist eher für die Ermittlung des Fettgehaltes innerhalb von Organen, wie der Leber, geeignet (70). Vorteile des Verfahrens sind der geringe Kosten- und Zeitaufwand, sowie eine ausbleibende Strahlenbelastung (54). Nachteilig ist jedoch die hohe Interobserver-Variabilität, sowie eine methodisch-bedingte diagnostische Ungenauigkeit bei begleitender Adipositas (71, 72).

Ein weiteres sonographisches Verfahren zur Diagnostik einer intrahepatischen Steatose ist die transiente Elastographie. Über eine Ultraschallsonde wird hierfür eine Scherwelle ausgesendet, deren Geschwindigkeit bestimmt und in kPa umgerechnet wird, woraus sich die Lebersteifigkeit ergibt (73). Diese spiegelt den Grad an Fibrose wider, welche häufig bei NAFLD auftritt (74).

DXA:

Die DXA (Dual X-Ray Absorptiometry) stellt eine radiologische Messmethode zur Bestimmung des Körperfettes dar (75). Das zweidimensionale Verfahren basiert auf Röntgenstrahlung zweier verschiedener Energielevel (64), wodurch das entstehende Bild in zwei verschiedenen Komponenten – nämlich Knochen- und Weichteilgewebe – unterteilt werden kann (75). Das Weichteilgewebe kann anschließend rechnerisch über die Formel von Pepler und Mazess (76) in Fettmasse und fettfrei Masse unterteilt werden, sodass auch mithilfe der DXA auf den Körperfettanteil rückgeschlossen werden kann (75, 77). Eine genaue Unterscheidung von viszeralem von subkutanem Fett ist jedoch nicht vollständig möglich und kann nur über anatomische Modelle geschätzt werden (64). Mittlerweile steht jedoch moderne Software zur Verfügung, die diese Schätzung automatisch und mit zufriedenstellender Genauigkeit im Vergleich zur CT durchführt (78).

Eine Messung von ektope Fettgewebe in Organen, wie z.B. der Leber, ist jedoch nicht möglich (64). Vorteile der Methode sind die hohe Reproduzierbarkeit (64) und verhältnismäßig geringe Strahlenexposition (79), sowie eine gute Verfügbarkeit und Kostenersparnis (77) im Vergleich zur CT. Als Goldstandard-Untersuchung wird die DXA jedoch vorwiegend in der Diagnostik der Osteoporose (80) und weniger zur Bestimmung des Körperfettanteils eingesetzt (81).

Schnittbildgebung:

Mithilfe radiologischer Schnittbildgebungen wie der CT oder MRT können genaue Aussagen zur Verteilung und Gehalt des Körperfettes getroffen werden (64). Es kann sowohl zwischen subkutanem als auch viszeralem Fett unterschieden werden; ebenfalls ist eine genaue Bestimmung des Fettgehaltes von Organen möglich (64).

MRT:

Zur Bestimmung des Ganzkörperfettes wird aufgrund der ausbleibenden Strahlenbelastung, der hohen Reproduzierbarkeit und dem besseren Weichteilkontrast gegenüber der CT, meist die MRT verwendet (64). Der hohe Weichteilkontrast beruht vor allem auf unterschiedlichen Relaxationszeiten der Protonen, abhängig davon, an welches Molekül sie gebunden sind. Auf diese Weise kann sehr gut zwischen Fett und Wasser unterschieden werden (64).

Hierfür werden verschiedene Methoden, wie die MR-Spektroskopie, „chemical-Shift“-Methoden, oder relaxationsbasierte Verfahren angewandt (70).

mDixon-Sequenz:

Ein wichtiges Verfahren zur Bestimmung von Körperfett, welches auch in der hier präsentierten Studie verwendet wurde, ist die mDixon-Sequenz. Diese wurde 1984 von W. Thomas Dixon erfunden (82). Aufgrund ihrer primären Sensitivität gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten, langer Aquisitionszeiten und Ungenauigkeit bei der Unterscheidung von Geweben und Flüssigkeiten an Grenzflächen, wie beispielsweise dem GI-Trakt, wurde sie über die Jahre mehrfach in Form der sogenannten modifizierten Dixon = mDixon weiterentwickelt (83-87).

Die Methode basiert auf der Subtraktion zweier Bilder der „in-phase“ und „opposed-phase“ Phase, wobei die unterschiedlichen Frequenzen der H⁺-Protonen von Fett und Wasser genutzt werden, um Bilder des jeweiligen Gewebes zu generieren (82). Die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen beruhen auf der unterschiedlichen Abschirmung der H⁺-Protonen in verschiedenen chemischen Verbindungen gegenüber dem Magnetfeld, was auch als „chemical-shift“ Methode bezeichnet wird (70).

Für die hier dargestellten Ergebnisse wurde die sogenannte „dual-echo“ Methode genutzt, durch welche eine Sequenz mit Bildern zu zwei verschiedenen Echozeiten entsteht. In einem Bild stehen die Magnetisierungsvektoren von Wasser und Fett in die entgegengesetzte Richtung („opposed phase“), im anderen in die gleiche Richtung („in phase“). Bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla, wie sie hier verwendet wurde, liegt die Frequenzdifferenz von Wasser zu Fett bei 434 Hz (88).

Außerdem existieren Methoden, die Sequenzen aus mehreren Echozeiten nutzen. Diese haben jedoch verschiedene technische Nachteile, wie z.B. eine aufwändigere Rekonstruktion, ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis, sowie einen geringeren Einfluss des T2*-Abfalls (89).

Zur Bestimmung des Ganzkörperfettes können aus der mDixon sogenannte „fat only“ Bilder extrahiert werden, welche auf einem deutlichen Kontrast zwischen Fett- und nicht-Fett-Bildern basieren (83).

Da in der MRT jedoch, technisch bedingt, keine quantitativen Auswertungen bezüglich des Fettgewebes möglich sind (64), müssen die MRT-Bilder zur Bestimmung des Ganzkörperfettgewebes meist manuell oder semiautomatisch nachbearbeitet werden (64, 90, 91). Ein manuelles Verfahren, welches ebenfalls in der hier vorgestellten Studie angewandt wurde, ist die schichtweise händische farbliche Aufteilung axialer Schichtbilder in subkutanes und viszerales Fett mithilfe des slice-o-matic® (Tomovision, Montreal, Canada) und der anschließender rechnerischer Ermittlung des Körperfettgehaltes (92).

Die mDixon kann jedoch auch zur Bestimmung des Fettgehaltes von Organen, wie beispielsweise der Leber, genutzt werden. So kann durch die Erstellung sogenannter „proton density fat fractions“ das Verhältnis von Fett und Wasser eines jeden Pixels dargestellt werden, wobei der Anteil mobiler Protonen des Leberfettes bestimmt wird. Es kann jedoch nicht nur der Fettgehalt eines vordefinierten Bereichs innerhalb eines Organes bestimmt werden, sondern auch sogenannte „Fat Fraction Maps“ erstellt werden, die den Fettgehalt des gesamten Organes widerspiegeln (88).

Nuklearmedizinische Verfahren:

Mittels nuklearmedizinischer Verfahren, wie der Isotop-Dilutions-Methode, auch Hydrometrie genannt, kann über die Verwendung radioaktiver Tracer (häufig D₂O und ¹⁸O) ebenfalls die Körperfettmasse bestimmt werden. Unter der Annahme, dass 73% der fettfreien Masse aus Wasser besteht und der Körper aus 3 Kompartimenten (Wasser, fettfreie Masse und Fett) besteht, kann 3-4 Stunden nach Applikation eines Tracers über ein Stabil-Isotopen Massenspektrometer oder ein Infrarot-Spektrophotometer zunächst der Körperwassergehalt bestimmt und über die Anreicherung im Blut und Urin auf die Fettmasse rückgeschlossen werden (63, 93).

1.2.4 Invasive Messmethoden

Über eine Fettgewebs-Biopsie kann durch die Messung der Adipozytengröße mittels verschiedene Methoden (Collagenase-Lösung (94), Osmium-Tetroxid-Fixierung (95) und histologische Analyse nach Formalin-Fixierung und Paraffin-Einbettung (96)) ebenfalls auf die Körperfettverteilung (96) und den Fettgehalt von Organen (97) rückgeschlossen werden. Da

dies jedoch ein sehr invasives Verfahren ist wird es vorwiegend in Studien, zum Vergleich mit weniger invasiven Techniken, angewandt (96).

1.3 Bedeutung eines früheren Gestationsdiabetes als Risikomarker für die Entstehung einer Insulinresistenz bzw. eines Typ 2 Diabetes mellitus

1.3.1 Gestationsdiabetes

Unter einem Gestationsdiabetes versteht man eine erstmalig in der Schwangerschaft festgestellte Störung der Glucosetoleranz mittels 75 g oralen-Glucosetoleranztest (OGTT) unter standardisierten Bedingungen zum Ende des 2. Trimesters (98).

Seit 2012 steht in Deutschland jeder Schwangeren im Zeitraum zwischen der 24. + 0. bis 27. + 6. Schwangerschaftswoche ein Screening auf einen Gestationsdiabetes zu (99).

Nach den Leitlinien erfolgt zunächst ein 50 g Screening-OGTT, welcher ab einem Einstundenwert von über ≥ 135 mg/dl (ADA Guidelines ≥ 130 mg/dl (6)) als auffällig gilt (98). Der nüchtern-Blutzucker oder weitere Blutzucker-Werte (z.B. 2h Blutzuckerwert des OGTT) werden in dieser Test-Variante nicht bestimmt. Zur Diagnose eines Gestationsdiabetes muss dann ein 75 g OGTT (ADA Guidelines 100 g OGTT (6)) mit Bestimmung des nüchtern-Blutzuckers, sowie des Ein- und Zweistunden-Blutglucosewerts, ergänzt werden (98).

Bei Überschreitung von mindestens einem der folgenden Grenzwerte, nach den Kriterien der IADPSG („International association of diabetes and pregnancy study groups“), kann ein Gestationsdiabetes diagnostiziert werden (100):

- Nüchtern Blutzuckerwert: ≥ 92 mg/dl
- Einstundenwert: ≥ 180 mg/dl
- Zweistundenwert: ≥ 153 mg/dl

Bei Verwendung der ADA-Kriterien liegen die Grenzwerte bei (6):

- Nüchtern Blutzuckerwert: ≥ 95 mg/dl
- Einstundenwert: ≥ 180 mg/dl
- Zweistundenwert: ≥ 155 mg/dl
- Dreistundenwert: ≥ 140 mg/dl

Eine erstmals in der Schwangerschaft festgestellte Störung der Glucosetoleranz kann außer einem Gestationsdiabetes auch einen vorbestehenden, bis dahin unbekanntem, manifesten Diabetes als Ursache haben.

Dieser kann ebenfalls anhand des 75 g OGTTs nach IADPSG Kriterien festgestellt werden (98) (es gelten die gleichen Grenzwerte bei Verwendung der ADA-Kriterien (6)):

- Nüchtern Blutzuckerwert: ≥ 126 mg/dl – Zweitmessung am Folgetag oder HbA1c-Wert zur Bestätigung der Diagnose nötig
- Zweistundenwert: ≥ 200 mg/dl und/oder HbA1c $\geq 6,5$ %

1.3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Ebenso wie beim Typ 2 Diabetes nimmt die Prävalenz des Gestationsdiabetes weltweit ständig zu (101). Auch in Deutschland kann ein solcher Anstieg festgestellt werden. So stieg der Anteil der Frauen, bei welchen bei stationärer Entbindung ein Gestationsdiabetes dokumentiert wurde, von 1,5 % im Jahr 2002 auf 5,9% im Jahr 2017 (102) und lag 2019 bereits bei 7,3% (103).

Gründe für den Anstieg der Prävalenz sind zum einen methodischer-seits durch die Verwendung unterschiedlicher Vorgehensweisen im Screening, unterschiedlicher Screening-Zeitpunkte, sowie unterschiedlicher Diagnosekriterien (104) zu finden. Andererseits tragen auch allgemeine Faktoren, wie das zunehmende Alter bei Entbindung (105), ein erhöhter BMI (106) und eine meist damit einhergehende Adipositas, sowie ungesunde Ernährungsweise und mangelnde Bewegung (107) zum Prävalenz-Anstieg bei.

Aber auch genetische Varianten scheinen einen Einfluss auf die Entwicklung eines Gestationsdiabetes zu haben. So publizierten Cornelis et al. bereits 2009 einen genetischen Risiko-Score zur Prädiktion der Entstehung eines Typ 2 Diabetes (108), welcher viele Genloci (z.B. TCF7L2) enthält, die auch bei der Entstehung eines Gestationsdiabetes eine Rolle spielen (109). Zudem scheinen familiäre Zusammenhänge zu bestehen, sodass Probandinnen mit einem an Diabetes erkrankten, erstgradig Verwandten deutlich höhere Odds aufweisen, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, als Probandinnen ohne ein erkranktes Familienmitglied (110).

Auch metabolische Veränderungen, wie beispielsweise der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP, welche eine wichtige Rolle in der Stimulation der Insulin-Sekretion spielen, scheinen Einfluss auf die Entstehung eines Gestationsdiabetes zu nehmen (111).

Ebenso scheint die ethnische Abstammung in der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Gestationsdiabetes bedeutsam zu sein, da lateinamerikanisch-, afrikanisch- und asiatisch-stämmige Frauen im Vergleich zu „weißen“ Europäerinnen ein vielfach erhöhtes Risiko aufweisen, sowohl an einem Gestationsdiabetes als auch an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken (112). Extrinsische Gründe hierfür sind unter anderem weniger Zugangsmöglichkeiten zu Screening-Untersuchungen und medizinischer Versorgung. Aber auch intrinsische Gründe in Form genetischer Faktoren und bevölkerungsbezogener Charakteristika, wie beispielsweise die Veränderung des Körpergewichts während der Schwangerschaft, nehmen Einfluss auf die Entwicklung eines Gestationsdiabetes (113).

Gleichfalls scheint ein niedriger sozioökonomischer Status mit dem häufigeren Auftreten eines Gestationsdiabetes assoziiert (114). Gründe hierfür liegen wahrscheinlich in einem geringeren Bewusstsein des Zusammenhanges von Ernährungsgewohnheiten und Krankheitsentstehung, geringeren finanziellen Mitteln für eine gesunde Ernährungsweise, sowie mangelnder Zugang zu medizinischer Versorgung (114).

Auch eine zurückliegende Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes stellt einen wichtigen Risikofaktor für einen wiederkehrenden Gestationsdiabetes dar (115).

1.3.3 Pathophysiologie - Metabolische Ursachen der Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus nach Gestationsdiabetes

Physiologischerweise kommt es bei Schwangeren in der zweiten Schwangerschaftshälfte zur Ausbildung einer Insulinresistenz (98), deren Sinn in einer ausreichenden Bereitstellung von Glucose für das Wachstum des Feten (116), sowie einem Aufbau von Fettgewebe als Grundlage für die anschließende Stillzeit liegt (117). Bei gesunden Schwangeren kann jedoch u.a. über eine Hypertrophie der β -Zellen der vermehrte Bedarf an Insulin gedeckt werden (118), sodass es laborchemisch zu keinem manifesten Gestationsdiabetes kommt (116). Bei jedoch gleichzeitig vorliegenden metabolischen Risikofaktoren (siehe Abschnitt 1.3.2) oder einer bereits bestehenden, jedoch bisher unbekanntem, Störung der Insulinsensitivität, kann es so zur Ausbildung eines Gestationsdiabetes kommen (98).

Ebenso spielen die Entzündungsreaktion des sich ausbildenden Fettgewebe, eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Adipositas (119) und hormonelle Faktoren der physiologisch während der Schwangerschaft erhöhten Steroid- (Estradiol, Progesteron und

Cortisol) (120) und schwangerschaftsspezifischen (hPGH und hPL) Hormone (121) eine Rolle in der Entstehung eines Gestationsdiabetes (121-123).

Auch Veränderungen der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP scheinen bei der Entstehung eines Gestationsdiabetes eine wichtige Rolle zu spielen, da sie über eine Stimulation der β -Zellen die Insulin-Ausschüttung beeinflussen (45, 111, 124, 125). So wurden bei Gestationsdiabetikerinnen bereits postprandial höhere Inkretin-Hormon-Spiegel (111) und nüchtern niedrigere Inkretin-Hormon-Spiegel (124) als bei glucosetoleranten Schwangeren festgestellt.

Ein dauerhaft erhöhter Glucosespiegel bei gestörtem Glucosemetabolismus kann ebenfalls zu einer Überstimulation der β -Zellen und somit zu deren Erschöpfung führen. Dieser Mechanismus wird als Glucosetoxizität bezeichnet und ist ein weiterer Mechanismus, der zur Entstehung einer Insulinresistenz beitragen kann (126).

1.3.4 Übergang eines Gestationsdiabetes in einen Typ 2 Diabetes mellitus

Frauen mit einem vorangegangenen Gestationsdiabetes haben ein ca. 8-fach erhöhtes Risiko im späteren Verlauf einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln (127).

Um diesen Übergang rechtzeitig zu erkennen, wird nach AWMF-Leitlinien zum Gestationsdiabetes 6-12 Wochen postpartal ein erneuter 75 g OGTT empfohlen, gefolgt von einem jährlichen Typ 2 Diabetes-Screening in Form einer Nüchtern-Blutzucker- und HbA_{1c}-Bestimmung, sowie einem 75 g OGTT alle 2 Jahre (98).

Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte, dass vor allem die Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes ausschlaggebend für die Diagnose eines postpartalen Diabetes ist (127). So wurde beispielsweise in einer Studie von Żurawska-Kliś et al. während eines Nachbeobachtungszeitraums von 1,5 Jahren bei keiner der Probandinnen (n = 68) ein Typ 2 Diabetes diagnostiziert (128), wohingegen in einer Studie von Carr et al. bei 93,4% der Probandinnen (n = 332) während eines Nachbeobachtungszeitraums von 29,9 Jahren ein Typ 2 Diabetes festgestellt werden konnte (127). Li et al. zeigte dementsprechend, dass sich der Anteil derer Frauen, die einen Typ 2 Diabetes nach Gestationsdiabetes entwickelten, mit jedem Jahr an zusätzlicher Nachbeobachtungszeit um ca. 9,6 % erhöht (129).

Auch ein rekurrerender Gestationsdiabetes erhöhte die Odds für die Entstehung eines postpartalen Typ 2 Diabetes um das 3-fache (130).

Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter BMI (127), eine vermehrte postpartale Gewichtszunahme (131), sowie pathologisch erhöhte nüchtern-Blutglucosewerte oder HbA1c das Risiko für einen Typ 2 Diabetes nach Gestationsdiabetes erhöhen (132).

Auch Faktoren wie eine nicht-europäische Ethnizität (127) und ein höheres maternales Alter (ca. 20%) beeinflussen das Risiko eines postpartalen Diabetes (132).

Da auch eine familiäre Häufung von Diabetes-Erkrankungen beobachtet werden kann, scheinen auch genetische Varianten die Entstehung eines postpartalen Diabetes zu beeinflussen (133). So konnten beispielsweise Varianten des TCF7L2-Gens gefunden werden, welche nicht nur die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes und eines Gestationsdiabetes erhöhen, sondern auch den Übergang in einen postpartalen Diabetes nach Gestationsdiabetes beschleunigen (134).

Auch einige metabolische (132) und hormonelle Veränderungen, wie eine Modifikation der Plasma-Spiegel der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP scheinen einen Übergang in einen Typ 2 Diabetes nach Gestationsdiabetes zu beeinflussen (111), wobei die Höhe und Art der veränderten Inkretin-Hormon-Spiegel noch nicht endgültig geklärt ist (45, 124, 135, 136).

Andererseits konnten bereits auch Faktoren identifiziert werden, die einen Übergang in einen Typ 2 Diabetes verzögern, wenn nicht sogar aufhalten können (132). Beispielsweise zeigten Frauen mit einer gesunden Ernährungsweise (137), sowie hoher physischer Aktivität - definiert als mindestens 150 min. moderate bis mittlere Aktivität pro Woche (138, 139) auch postpartal nach gestationsdiabetischer Schwangerschaft ein niedrigeres Risiko für einen Übergang in einen Typ 2 Diabetes. Ebenso scheinen Stillen (140, 141), sowie ausreichender Schlaf mit guter Schlafqualität protektiv zu wirken (142).

1.4 Fragestellung

Ständig steigende Prävalenzen des Gestations- und Typ 2 Diabetes haben diesen Erkrankungen Ausmaße einer weltweiten Pandemie verliehen. Es wurden bereits zwar einige Risikofaktoren identifiziert, die in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung nach Gestationsdiabetes stehen, deren Ausmaß und Einfluss jedoch noch nicht vollumfänglich geklärt werden konnten.

Bedeutung des Körperfettes und Korrelation der Körperfettparameter:

Da ein hoher Körperfettanteil im Allgemeinen, vor allem aber ein erhöhter Gehalt an viszeralem Fett, stark in Verbindung mit der Entstehung eines Diabetes stehen, soll untersucht werden, ob bei den post-Gestationsdiabetikerinnen **mehr Körperfett** als bei Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft nachgewiesen werden kann und **welche Körperfettparameter** zur Bestimmung des Körperfettgehaltes besonders geeignet sind.

Korrelation der Körperfettparameter und der Komponenten des metabolischen Syndroms, sowie der Inkretin-Hormone:

Durch die anschließende Korrelation der **Körperfettparameter** mit den **Komponenten des metabolischen Syndroms** und der an der Insulin-Ausschüttung beteiligten **Inkretin-Hormonen** GLP-1 und GIP soll die **Bedeutung und Auswirkungen des Körperfettes auf den Metabolismus** bei der Entstehung einer **Glucosemetabolismusstörung** im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen untersucht werden.

Verlauf im 5-Jahres Follow-up:

Im longitudinalen Verlauf erscheint besonders die Frage nach der **Veränderung** der **Körperfettparameter** und der **Insulinresistenz im Vergleich** zwischen den ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen und den Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft interessant. Hierfür sollen die **prozentualen Veränderungen** dieser Parameter, sowie deren **Korrelationen** betrachtet werden.

Prädiktive Bedeutung der Körperfettindices, des HOMA-Indexes und der Inkretin-Hormone für die Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung:

Durch die Aufteilung des Studienkollektivs in eine **Subgruppe mit und ohne neu aufgetretener Glucosemetabolismusstörung** innerhalb des 5-Jahres Follow-ups, sollen

prädiktive Faktoren identifiziert und **Handlungsempfehlungen für die Nachsorge** geschlussfolgert werden.

2 Patientenkollektiv

Die Daten der hier präsentierten Ergebnisse stammen aus dem Patientenkollektiv der PPS-Diab-Studie (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Gestations- und Typ 2 Diabetes), welche an der Uniklinik der Ludwig-Maximilians-Universität seit November 2011 durchgeführt wird. Die schriftliche Zustimmung der Teilnehmerinnen sowie ein positives Votum der Ethikkommission der LMU-München lagen zu Beginn der Studie vor.

Der Einschluss der Probandinnen erfolgte über das Diabetes Zentrum und die Adipositas-Sprechstunde des LMU-Klinikums München zwischen November 2011 und Dezember 2013, ebenso wie die Baseline-Visite. Alle hier vorgestellten Daten stammen aus der Baseline- und der Follow-up-Visite ca. 5 Jahre später.

2.1 PPS-Diab Studie

In der PPS-Diab-Studie (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Gestations- und Typ 2 Diabetes), eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie, wurden seit 2011 Probandinnen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes (pGDM), sowie Kontroll-Probandinnen mit vorangegangener normoglykämischer Schwangerschaft eingeschlossen. In der Baseline-Visite wurden 304 Probandinnen im Zeitraum von 3 - 16 Monaten nach der Entbindung aufgenommen, von denen 160 auch eine MRT-Untersuchung erhielten. Das Verhältnis von pGDM- und Kontroll-Probandinnen der initialen Teilnehmerinnen, die eine MRT-Untersuchung erhalten haben, verteilte sich in etwa auf 2:1 (102 pGDM-Probandinnen, 58 Kontroll-Probandinnen).

In der Baseline-Visite wurde mittels standardisierter Fragebögen die Anamnese der Probandinnen erhoben, sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurden anthropometrische Messwerte (Gewicht, Körpergröße, BMI, Taillen- und Hüftumfang, Taillen-Hüft-Quotient) erhoben, eine BIA-Messung, sowie eine nüchtern-Blutabnahme, ein OGTT und eine fakultative Spiroergometrie durchgeführt. Innerhalb von vier Wochen nach der Baseline-Visite wurde bei einigen Probandinnen ebenfalls eine fakultative Ganzkörper MRT-Untersuchung, ein intravenöser Glucosetoleranztest und ein hyperinsulinämer euglykämischer Clamp-Test durchgeführt.

Für die Aufnahme in die Studien-Kohorte musste in der vorangegangenen Schwangerschaft ein insulinpflichtiger Gestationsdiabetes nach den IADPSG-Kriterien (100) vorgelegen haben, welcher mittels eines 75 g oralen Glucose-Toleranztestes (OGTT) nach der 23. SSW diagnostiziert wurde. Die Grenzwerte zur Bestimmung eines Schwangerschaftsdiabetes lagen hier nach IADPSG-Kriterien (100) bei ≥ 92 mg/dl für die nüchtern Blutzucker-Bestimmung, bei ≥ 180 mg/dl für den Einstunden- und bei ≥ 153 mg/dl für den Zweitstunden-Wert. Ebenfalls musste die Therapie des Gestationsdiabetes bekannt gewesen sein.

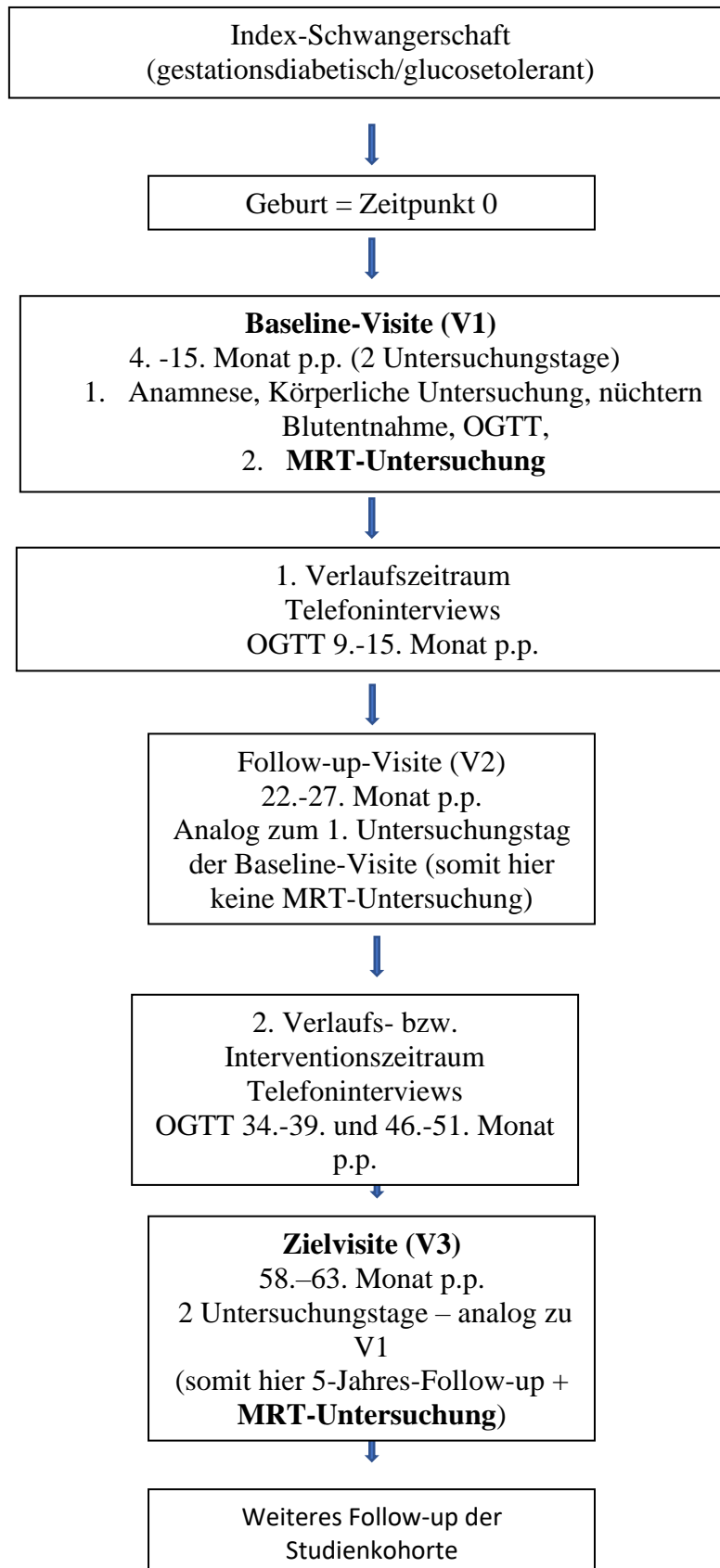
In die Kontrollgruppe konnten alle Frauen über 18 Jahren aufgenommen werden, bei welchen in keiner vorangegangenen Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert worden war und in der aktuellen Schwangerschaft nach der 23. SSW ein Normalbefund entweder mittels 75 g OGTT oder 50 g Screening-OGTT erhoben wurde.

Ausschlusskriterien waren eine bestehende Schwangerschaft, ein Alkohol- oder Substanz-Abusus, sowie eine chronische, medikamentenpflichtige Erkrankung, ausgenommen einer Hypothyreose, eines milden Hypertonus oder einer oralen Kontrazeption, sowie einem Alter unter 18 Jahren.

In der 5-Jahres-Visite V3 zwischen dem 58. – 63. Monat post partum wurden alle Untersuchungen der Baseline-Visite wiederholt.

Eine ausführliche Beschreibung der Kohorte findet sich in: Rottenkolber M, et. al. The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):E910-8.(143)

Abbildung 1: Flow-Chart der Untersuchungszeitpunkte der PPS-Diab-Studie von der Baseline-Visite bis zum 5-Jahres-Follow-up (V3)



3 Material und Methoden

In folgendem Teil sollen die hier verwendeten Methoden beschrieben und erläutert werden.

3.1 Anamnese

Die Erstellung der Anamnese erfolgte über Fragebögen, welche von Studienärzten begutachtet wurden. Offen gebliebene Fragen oder Unsicherheiten wurden während der persönlichen Visite erörtert.

3.2 Anthropometrische Messwerte

Für die Bestimmung des Körpergewichts und Körperfettes wurde eine BIA-Waage (Tanita BC-418; Tanita Corporation, Tokyo, Japan) verwendet (144). Die Gewichtsbestimmung erfolgte bis auf 0,1 kg genau, anschließend wurden 0,5 kg für die Kleidung abgezogen. Körpergröße und Taillenumfang wurden mittels Maßbandes bis auf 0,5 cm genau bestimmt. Der BMI wurde aus dem Körpergewicht in kg geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Metern errechnet (56).

Des Weiteren wurden der systolische und diastolische Blutdruck im Sitzen mittels dreifacher Messungen an beiden Armen gemessen. Es wurde der Mittelwert des Armes mit den „höheren“ Werten berichtet.

3.3 Laborwerte

Bei allen Probandinnen wurde zu Beginn der Studie bei Visite V1a, sowie auch bei Visite V3 eine 12h nüchtern-Blutentnahme durchgeführt, aus welcher der nüchtern-Blutzucker, ein Routinelabor (Blutbild, Kreatinin, GPT, Gamma-GT, CRP, Ferritin, TSH, GIP und GLP-1), die Blutfettwerte (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin), sowie der HbA1c bestimmt wurden. Die Bestimmung der Plasma Glucose erfolgte über die Hexokinase-Methode (Glucose HK Gen.3, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), die Serum-Insulin-Bestimmung über GLIA (DiaSorin LIASON systems, Saluggia, Italy), sowie die Plasma HbA1c-Bestimmung über HPLC (VARIANT™ II TURBO HbA1c Kit, Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA). Die Bestimmung der Serum-Blutlipide: HDL-Cholesterin und Triglyzeride, erfolgte über eine enzymatische kalorische Testung (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Das LDL-Cholesterin wurde über die Friedewald-Gleichung bestimmt

(145). Außerdem wurden Serum- und Plasmaproben für spätere genetische Analysen gewonnen.

3.4 OGTT

Bei jeder „vor-Ort“ Visite wurde ein 75 g oraler Glucose Toleranztest (OGTT) durchgeführt, bei welchem die Glucose- und Insulin-Werte im venösen Blutplasma zu den Zeitpunkten 0 min., 60 min. und 120 min. nach Einnahme der Glucose-Lösung bestimmt wurden. Nach Kriterien der American Diabetes Association (ADA) konnte so eine gestörte nüchtern-Glucose („Impaired fasting glucose“ = IFG) bei einem nüchtern Blutzuckerwert von ≥ 100 mg/dl, eine gestörte Glucosetoleranz („Impaired glucose tolerance“ = IGT) bei einem Zweistundenwert von ≥ 140 mg/dl, sowie ein manifester Diabetes mellitus bei einem nüchtern-Glucosewert von ≥ 126 mg/dl, einem Zweistundenwert von ≥ 200 mg/dl oder einem HbA1c von $\geq 6,5\%$ gestellt werden (6).

Außerdem wurden die GLP-1 und GIP-Spiegel zu den Zeiten 0, 30, 60, 90, 120 min. des OGTTs gemessen. Zur Bestimmung der Glucose-Clearance, sowie der Insulin-, GLP-1- und GIP-Sekretion während des OGTTs wurde die AUC (Area under the curve) für Glucose, Insulin, GLP-1 sowie GIP zwischen den Zeitpunkten des OGTTs über die „Dreiecks-Regel“ berechnet. Da die „interessante“ Phase der Insulinausschüttung zwischen 30-120 min. liegt, wurde nur zwischen erster Phase = 0-30 min. (AUC 0-30 min.) und zweiter Phase = 30-120 min. (AUC 30-120 min.) unterschieden. Außerdem wurden das Verhältnis der GLP-1-Spiegel zur Plasmaglutose- (GLP-1/PG) bzw. dem Plasmainsulin (GLP1/Ins), sowie der AUC von GLP-1/AUC PG und AUC GLP-1/AUC Insulin berechnet.

3.5 HOMA-IR

Der HOMA-IR-Index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) wird verwendet, um eine mögliche Insulinresistenz darzustellen. Für die Berechnung wird nach Matthews et al. (146) der Nüchtern-Glucosewert [mg/dl] und der nüchtern-Insulinwert [μ U/ml] miteinander multipliziert und durch 405 geteilt.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Nüchtern-Glucose [mg/dl]} \times \text{Nüchtern-Insulin [\mu U/ml]}}{405}$$

Ein Wert ≤ 2 spricht gegen eine Insulinresistenz. Ein Wert > 2 gilt als hinweisend für eine Insulinresistenz, ab $> 2,5$ ist eine Insulinresistenz sehr wahrscheinlich. Typ 2-Diabetiker erreichen i.d.R. Werte ≥ 5 .

3.6 MRT

Zur Generierung der radiologischen Daten wurde ein 3 Tesla-MRT (Ingenia oder Achieva, Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet. Es wurden nativ-Aufnahmen mit anteriorer Körperspule und bei *Philips Ingenia* mit integrierter posteriorer Körperspule für die Ganzkörperfettbestimmung durchgeführt. Zur Bestimmung des Leberfettes wurden $^1\text{H-MRS}$ (Wasserstoff-Magnet Resonanz Spektroskopie) und mDixon Quant-Sequenzen unter Zuhilfenahme einer Oberbauchspule (Flex, Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet. Zur Bestimmung des Gesamtkörperfettes wurden bei den meisten Probandinnen mDixon-Flip 5 Sequenzen (Repetitionszeit 4.0 ms, TE first 1.45 ms, TE second 0.7 ms, Flipwinkel 10° , Schichtdicke 10mm, Gap 10mm, 208×161 Matrix, $520 \times 400 \times 190$ Field of View) verwendet, ein geringer Teil der Probandinnen wurde mittels T1w-Sequenz (T_1W) (Repetitionszeit 672 ms, ET 7.6 ms, Flipwinkel 90° , Schichtdicke 10mm, Gap 10mm, 208×197 Matrix, $520 \times 400 \times 190$ Field of View) gescannt, da das mDixon-Verfahren zu Beginn nicht verfügbar war. Eine Vergleichsstudie konnte den Nachweis der Äquivalenz der beiden Methoden erbringen (147). Zur Bestimmung des Ganzkörperfettgehalts wurden die Probandinnen zunächst mit über dem Kopf ausgestreckten Armen, auf dem Rücken liegend, positioniert. Die Messung erfolgte zwischen dem Humeruskopf und den Handgelenken und dauerte ca. 10 min. Danach erfolgte eine Umlagerung mit neben dem Körper liegenden Armen und einem Messbereich von den Humerusköpfen bis zu den Sprunggelenken, mit einer Dauer von ca. 30 min.

Aus den so entstandenen Bildern wurden die Fett-verstärkten Aufnahmen extrahiert und zu einer Ganzkörper-Sequenz zusammengefügt. Diese wurden mittels slice-O-matic (Version 5.0-Ref 7 Alberta Protocol) farbkodiert händisch in anatomische Regionen unterteilt, sowie nach viszeralem und subkutanem Fettgewebe bzw. restlichem Gewebe aufgeteilt und ausgewertet.

Die Bestimmung des Fettgehaltes der Leber erfolgte zum einen über die PDFFF-Methode („proton density fat fraction“) mittels mDixon, aus welcher sogenannte Fat-fraction-maps erstellt wurden (88), zum anderen über $^1\text{H-MRS}$. In den hier vorgestellten Ergebnissen sind lediglich Daten der während V1 durchgeführten FFMs enthalten. Während den V3-Visiten musste aufgrund technischer Umrüstung auf die mDixon-Quant-Methode umgestellt werden. Hier fielen unterschiedliche Wert in den Fettwertbestimmungen auf, sodass erst eine

Anpassung erfolgen musste und die Werte somit nicht für den longitudinalen Verlauf geeignet sind.

3.6.1 slice-O-matic®

Die aus den Ganzkörper mDixon Flip 5-Sequenzen extrahierten Fettsequenzen wurden unter Verwendung des slice-O-matic® mittels verschiedener Farbmarkierungen händisch, sowohl anatomisch in sieben Regionen (obere Extremität links, obere Extremität rechts, Kopf/Hals, Thorax, Abdomen, untere Extremität links, untere Extremität rechts), als auch in unterschiedliche Gewebetypen (subkutanen-, viszerales und interscapuläres Fett, Mammae und restliches-Gewebe) unterteilt.

Zu Beginn der Segmentierung wurde eine sogenannte „Master-Trennschicht“ festgelegt, welcher der axialen Aufnahme entsprach, auf welcher beide Claviculae komplett abgebildet waren. In dieser Schicht wurde sowohl die Aufteilung zwischen „oberer Extremität“, „Kopf/Hals“ und „Thorax“ vorgenommen, als auch die farbliche Markierung der rechten und linken Körperhälfte durch mediale Tangenten am Humeruskopf der jeweiligen Seite zur Mitte hin, begonnen. Das interscapuläre Fett wurde durch eigene farbliche Markierung separat erhoben. Die Trennung zwischen „Thorax“ und „Abdomen“ erfolgte bei erstmaligem Auftreten von intraabdominellen Fett, wobei die Mammae, gekennzeichnet durch eine eigene Farbe, weder zum subkutanen Fett noch zum „restlichen Gewebe“ gezählt wurden. Alles Gewebe, welches sich dorsal der Bauchmuskulatur, ventral der Rückenmuskulatur, kaudal des Zwerchfells und kranial des Beckenbodens befand, wurde als intraabdominelles (viszerales) Fett bestimmt. Das Fett der Nierenlager und des Knochenmarks wurde hierbei nicht mitgezählt. Die Trennung zwischen „Abdomen“ und „unterer Extremität“ erfolgte auf der Schicht, auf welcher erstmalig die Femurköpfe abgebildet waren. Zusätzlich erfolgte eine separate Bestimmung des intraabdominellen Fettes auf Höhe des Umbilicus.



Abbildung 2: Mastertrennschicht der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen: rot = subkutanes Fett des rechten Armes, grün = restliches Gewebe des rechten Armes, gelb = subkutanes Fett des Kopfes, rosa = interskapuläres Fett, orange = restliches Gewebe des Kopfes, blau = subkutanes Fett des linken Armes, lila = restliches Gewebe des linken Armes.

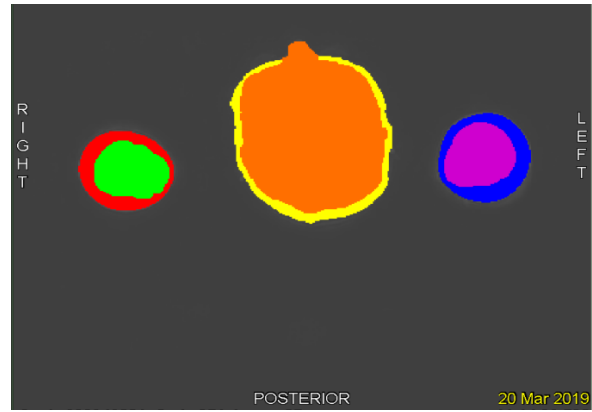


Abbildung 3: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe des Nasenknorpels: rot = subkutanes Fett des rechten Armes, grün = restliches Gewebe des rechten Armes, gelb = subkutanes Fett des Kopfes (unter Aussparung des Nasenknorpels), orange = restliches Gewebe des Kopfes, blau = subkutanes Fett des linken Armes, lila = restliches Gewebe des linken Armes.

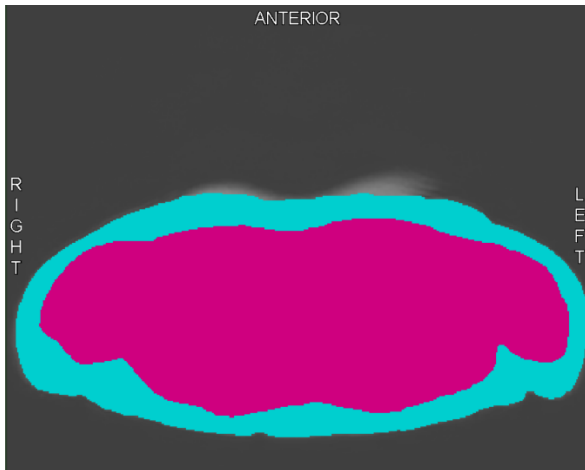


Abbildung 4: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen kaudal der Mastertrennschicht: türkis = subkutanes Fettgewebe thorakal, lila = restliches Gewebe thorakal

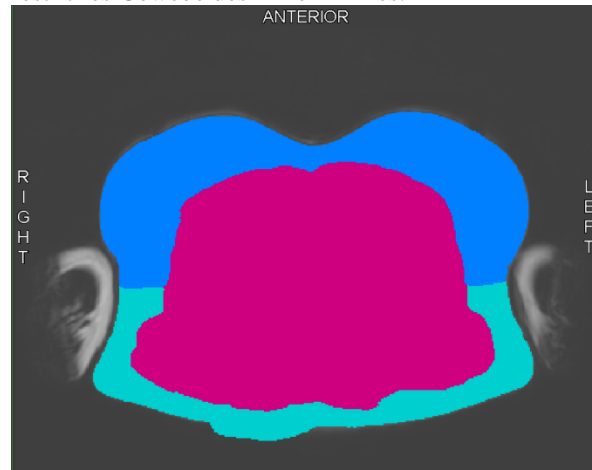


Abbildung 5: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe der Mammæ: blau = Mammæ, türkis = subkutanes Fettgewebe thorakal, lila = restliches Gewebe thorakal

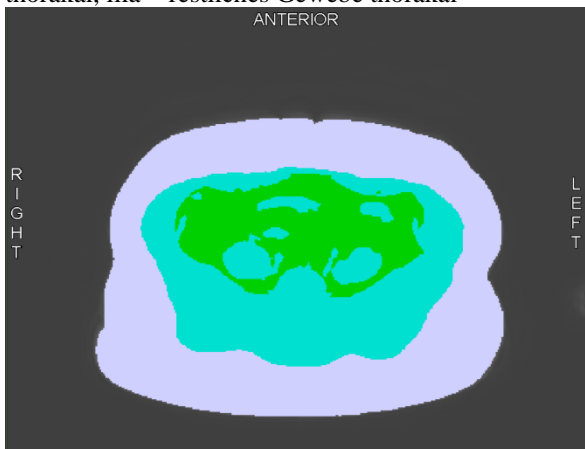


Abbildung 6: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe des Umbilicus: weiß = subkutanes Fett abdominell, grün = viszerales Fett, türkis = restliches Gewebe abdominell



Abbildung 7: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe der Femurköpfe: lila = subkutanes Fett des rechten Beines, gelb = restliches Gewebe des rechten Beines, pink = subkutanes Fett des linken Beines, rosa = restliches Gewebe des linken Beines

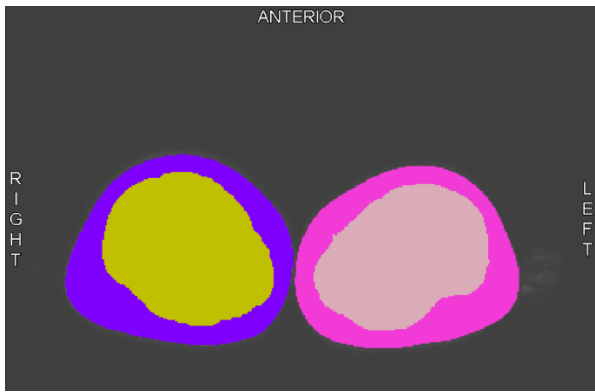


Abbildung 8: Auftrennung der Ganzkörper mDixon-Flip 5 fettextrahierten Sequenzen auf Höhe der Oberschenkel: lila = subkutanes Fett des rechten Beines, gelb = restliches Gewebe des rechten Beines, pink = subkutanes Fett des linken Beines, rosa = restliches Gewebe des linken Beines

3.6.2 Fat-Fraction maps

Durch die mDixon Quant, eine chemical-shift-Sequenz, können verschiedene Fettgehalte steatotischer Organe bestimmt werden (148). So wurden nach erfolgter Messung einer single breath-hold modifizierten Zweipunkt Dixon (repetition time 4.1 ms, first echo time 1.5 ms, second echo time 2.7 ms, flip angle 5°, slice thickness 5 mm, 184 3 170 matrix, 320 3 300 3 200 field of view, breath-hold time:12 seconds) sogenannte Fat-Fraction-Maps erstellt, welche sich farblich codiert darstellten. Nachträglich wurden auf einer Fläche von ca. 300 mm² auf Höhe des während der Aufnahme gesetzten Voxels im Segment VII der Leber, sowie in der Schicht darüber und darunter (regions of interest) der Leberfettgehalt bestimmt und deren Mittelwert berechnet. Sichtbare Gefäße innerhalb der Leber wurden umgangen.

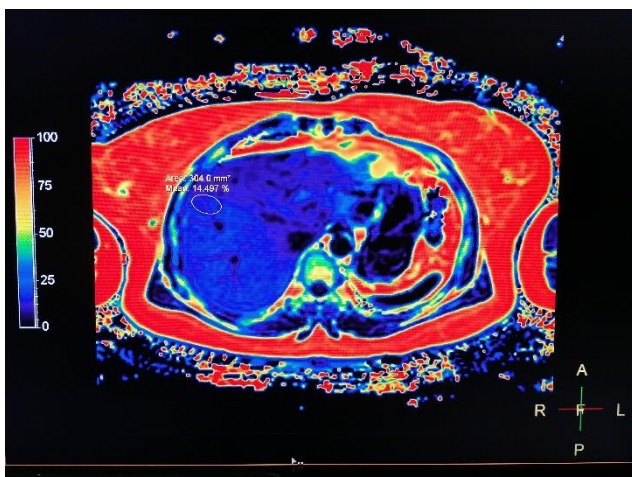


Abbildung 9: Fat Fraction Map aus mDixon Quant mit ROI = 300 mm².

3.6.3 Indices

Aus den MR-graphischen Daten des Körperfettes wurden der Fett Volumen Index als Marker des Gesamt-Körperfettes, sowie der Intraabdominelle Fettindex als Marker des abdominalen Fettgehaltes, in Anlehnung an den Muskelindex der europäischen Arbeitsgemeinschaft für Sarkopenie (149-151), berechnet:

$$FVI = \frac{\text{Gesamtkörper Fettvolumen [dm}^3\text{]}}{\text{Körpergröße [m}^2\text{]}}$$

$$IAFI = \frac{\text{Intraabdominelles Fettvolumen [dm}^3\text{]}}{\text{Körpergröße [m}^2\text{]}}$$

3.7 Statistische Analysen

Metrische und normalverteilte Werte wurden durch Mittelwert und Standardabweichung, nicht-normalverteilte Werte mittels Medians und Angabe des 1. und 3. Quartils dargestellt.

Für die Berechnung der Korrelationen wurde aufgrund nicht-normalverteilter Daten die Spearman-Korrelation verwendet und der Spearman-Korrelationskoeffizient berichtet.

Um zwischen der Studien- und Kontroll-Gruppe zu vergleichen, wurden der Mann-Whitney-U-Test, Fisher-Exakt-Test, sowie Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte von $\leq 0,05$ gewertet.

Alle statistischen Analysen erfolgten mittels IBM SPSS Statistics (Version 27).

4 Ergebnisse

4.1 Baseline Charakteristika

Es wurden 196 Probandinnen der PPS-Diab-Studie in die Analyse der hier vorgestellten Ergebnisse eingeschlossen. 132 von Ihnen komplettierten alle drei Visiten inklusive der MRT-Messungen. Das Verhältnis der pGDM- zu den Kontrollprobandinnen verteilte sich auf 2:1 (129 pGDM-Probandinnen und 67 Kontroll-Probandinnen).

In dem in V1 durchgeführten OGTT zeigten 75,5% (85 Probandinnen der pGDM-Kohorte/63 Probandinnen der Kontroll-Kohorte) einen unauffälligen OGTT (NGT = normale Glucosetoleranz), 11,2% (20/2 Probandinnen) einen gestörten Nüchtern glukose-Wert (IFG = impaired fasting glucose), 10,2% (18/2 Probandinnen) eine gestörte Glukosetoleranz (IGT = impaired glucose tolerance), sowie 6% (6/0 Probandinnen) einen gestörten Nüchtern glukose-Wert kombiniert mit einer gestörten Glucosetoleranz (IFG + IGT). Ein Typ 2 Diabetes konnte in der Visite V1 bei keiner der Probandinnen diagnostiziert werden.

Das durchschnittliche Alter aller Probandinnen der gesamten Studienpopulation betrug 35,98 Jahre ($\pm 4,1$ Jahre). Probandinnen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes waren mit einem Mittelwert von 36,05 Jahren ($\pm 4,05$ Jahre) nicht signifikant ($p = 0,735$) älter als die Kontroll-Kohorte mit normoglykämischer Schwangerschaft, mit einem Mittelwert von 35,87 Jahren ($\pm 4,2$ Jahre). Die Zeit zwischen Entbindung und V1 betrug durchschnittlich 9,43 Monate ($\pm 2,78$ Monate) (pGDM: $9,6 \pm 3$ Monate, Kontrollen: $9,12 \pm 2,4$ Monate, $p = 0,393$).

Bezüglich Größe und Gewicht waren die pGDM-Probandinnen kleiner (pGDM $166,22 \pm 6,70$ cm, Kontrollen $168,74 \pm 6,03$; $p = 0,037$) und schwerer (pGDM $71,49 \pm 14,81$ kg, Kontrollen $65,78 \pm 10,92$; $p = 0,035$) als die Probandinnen nach normoglykämischer Schwangerschaft.

Bezüglich der Körperfettparameter fanden sich signifikant höhere Werte in der pGDM-Gruppe (Taillenumfang: pGDM $82,51 \pm 11,84$ cm, Kontrollen $76,40 \pm 8,57$ cm, $p = 0,002$, BMI: pGDM $25,99 \pm 5,81$ kg/m², Kontrollen $23,11 \pm 3,7$ kg/m², $p = 0,003$, Körperfett der BIA-Waage: pGDM 32,40 % (25,35;9,30), Kontrollen 29,00 % (25,20;35,20), $p = 0,034$, Fett Volumen Index: pGDM 8,35 dm³/m² (6,35;11,85), Kontrollen 7,13 dm³/m² (5,53;9,54), $p = 0,007$ und Intraabdomineller Fett Index: pGDM: 0,67 dm³/m² (0,42;1,08), Kontrollen 0,46 dm³/m² (0,029; 0,69), $p = 0,001$). Ebenso zeigten sich das MR-graphisch ermittelte Gesamtkörperfett (pGDM

25,52 dm³ (17,75;32,99), Kontrollen 20,02 dm³ (16,72;27,02), $p = 0,019$), sowie das intraabdominelle Fettgewebe in der Studien-Gruppe signifikant höher (pGDM 1,88 dm³ (1,16;2,94), Kontrollen 1,33 dm³ (0,85; 1,95), $p = 0,001$) und das Leberfett (pGDM 0,5 % (0,01;1,95), Kontrollen 0,16 % (0,00;0,67), $p = 0,006$).

Auch die Werte der Plasma-Glucose und des Plasma-Insulins zu allen Zeiten des OGTTs (siehe Tabelle 1), sowie der systolische (pGDM $117,13 \pm 9,57$ mmHg, Kontrollen $112,50 \pm 10,86$ mmHg, $p = 0,035$) und diastolische Blutdruck (pGDM $73,40 \pm 8,48$ mmHg, Kontrollen $70,08 \pm 8,56$ mmHg, $p = 0,006$) und der HOMA-Index (pGDM 1,88 (1,05;2,89), Kontrollen 1,14 (0,8;1,56)), $p = < 0,001$) zeigten sich in der pGDM-Kohorte erhöht. Für die beiden weiteren Komponenten des metabolischen Syndroms – Triglyzeride und HDL-Cholesterin – konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (p Triglyzeride = 0,075; p HDL-Cholesterin = 0,095).

Für die reinen GIP- und GLP-1-Plasmaspiegel zu den Zeiten des OGTTs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der pGDM- und Kontroll-Gruppe (siehe Tabelle 1). Hinsichtlich der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios zu den Zeiten des OGTTs fanden sich jedoch für die meisten Werte (GLP-1/Plasmazucker-Ratio: 60 min., 90 min., 120 min., AUC 30-120 min, GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min., 60 min., 90 min., 120 min., AUC 0-30 min und AUC 30-120 min.), insbesondere in der späten Phase der GLP-1-Sekretion, signifikant niedrigere Werte in der pGDM-Gruppe (siehe Tabelle 1: Baseline-Charakteristika).

Bezüglich des Glucosemetabolismus-Status zur Visite V3 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, jedoch bestand bei 43,4% der pGDM-Probandinnen und 56,7% der Kontroll-Probandinnen weiterhin keine Glucosemetabolismusstörung, wohingegen 11,6% der pGDM-Probandinnen und 11,9% der Kontrollen eine IFG, sowie 6,2% der pGDM-Probandinnen und 4,5% der Kontrollen eine IGT entwickelten. Bei keiner der Kontroll-Probandinnen konnte eine kombinierte IFG + IGT oder ein Typ 2 Diabetes mellitus festgestellt werden, wohingegen bei 6,2% der pGDM-Probandinnen eine kombinierte IFG + IGT und bei 1,6% der pGDM-Probandinnen im Verlauf ein Typ 2 Diabetes mellitus diagnostiziert werden konnte (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Probandinnen der PPS-Diab Studie bei Visite V1 (3-16 Monate nach der Indexschwangerschaft) nach GDM-Status aufgeteilt (Gesamt n = 196).

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)	129	67	
Klinische Charakteristika			
Zeit zwischen Entbindung und V1 [Jahre] (Mittelwert \pm SD)	0,80 \pm 0,25	0,76 \pm 0,20	0,393
Glucosemetabolismus [%]			<0,001*
NGT	85 (65,9)	63 (94)	
IFG	20 (15,5)	2 (3,0)	
IGT	18 (14,0)	2 (3,0)	
IFG+IGT	6 (4,7)	-	
T2DM	-	-	
Alter [Jahre] (Mittelwert \pm SD)	36,05 \pm 4,05	35,87 \pm 4,2	0,735
BMI [kg/m ²] (Mittelwert \pm SD)	25,99 \pm 5,81	23,11 \pm 3,7	0,003
Taillenumfang [cm] (Mittelwert \pm SD)	82,51 \pm 11,84	76,40 \pm 8,57	0,002
Gewicht [kg] (Mittelwert \pm SD)	71,49 \pm 14,81	65,78 \pm 10,92	0,035
Größe [cm] (Mittelwert \pm SD)	166,22 \pm 6,70	168,74 \pm 6,03	0,037
Systolischer Blutdruck [mmHg] (Mittelwert \pm SD)	117,13 \pm 9,57	112,50 \pm 10,86	0,003
Diastolischer Blutdruck [mmHg] (Mittelwert \pm SD)	73,40 \pm 8,48	70,08 \pm 8,56	0,006
Klinische Chemie			
Triglyzeride [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	68,00 (53,00;92,25)	61,50 (53,00;75,50)	0,075
HDL-Cholesterin [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	61,50 (50,00;72,25)	64,00 (57,00;74,25)	0,095
OGTT			
Glucose 0 min. OGTT [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	93,00 (89,00;98,00)	90,00 (84,00;93,00)	< 0,001
Glucose 30 min. OGTT [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	155,00 (138,00;175,50)	139,00 (115,00;150,00)	< 0,001
Glucose 60 min. OGTT [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	150,00 (119,50;172,50)	118,00 (101,00;138,00)	< 0,001
Glucose 90 min. OGTT [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	122,00 (104,00;150,00)	100,00 (83,00;111,00)	< 0,001
Glucose 120 min. OGTT [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	117,00 (99,50;133,00)	91,00 (79,00;108,00)	< 0,001
Insulin 0 min. OGTT [μ U/ml] (Median (Q1-Q3))	7,50 (4,73;12,05)	5,60 (4,00;7,70)	< 0,001
Insulin 30 min. OGTT [μ U/ml] (Median (Q1-Q3))	50,40 (37,80;80,30)	42,40 (33,50;60,70)	0,013
Insulin 60 min. OGTT [μ U/ml] (Median (Q1-Q3))	61,20 (44,35;90,15)	50,70 (34,20;61,20)	< 0,001
Insulin 90 min. OGTT [μ U/ml] (Median (Q1-Q3))	53,60 (37,55;79,45)	33,70 (26,40;44,60)	< 0,001
Insulin 120 min. OGTT [μ U/ml] (Median (Q1-Q3))	47,10 (32,45;75,15)	29,40 (21,40;45,90)	< 0,001
HOMA-IR-Index (Median (Q1-Q3))	1,88 (1,05;2,89)	1,14 (0,8;1,56)	< 0,001
Fettmessungen			
BIA-Waage [%] (Median (Q1-Q3))	32,40 (25,35; 39,30)	29,00 (25,20;35,20)	0,034
MR-graphische Fettmessungen			
MR-Gesamtkörperfett [dm ³] (Median (Q1-Q3))	25,53 (17,75;32,99)	20,02 (16,72;27,02)	0,019
MR-Intraabdominelles Fett [dm ³] (Median (Q1-Q3))	1,88 (1,16;2,94)	1,33 (0,85;1,95)	0,001
Fett Volumen Index [dm ³ /m ²] (Median (Q1-Q3))	8,35 (6,35;11,85)	7,13 (5,53;9,54)	0,007
Intraabdomineller Fett Index [dm ³ /m ²] (Median (Q1-Q3))	0,67 (0,42;1,08)	0,46 (0,29;0,69)	0,001
Leberfett [%] (Median (Q1-Q3))	0,5 (0,01;1,95)	0,16 (0,00;0,67)	0,006

Inkretin-Hormone			
GIP 0 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	4,56 (3,90;6,15)	4,40 (3,87;5,91)	0,730
GIP 30 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	37,42 (27,01;50,37)	37,66 (27,30;47,72)	0,729
GIP 60 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	38,55 (28,69;50,99)	41,61 (29,03;52,57)	0,761
GIP 90 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	39,87 (29,51;53,17)	41,72 (26,42;53,28)	0,995
GIP 120 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	37,19 (29,34;53,07)	43,83 (29,17;53,77)	0,410
GIP AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	649,70 (475,85;849,75)	632,70 (468,90;819,00)	0,634
GIP AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	3582,00 (2728,00; 4579,50)	3705,00 (2550,00; 4550,00)	0,911
GLP-1 0 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	3,13 (2,4;4,49)	2,86 (2,29;3,89)	0,371
GLP-1 30 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	14,85 (11,28;20,58)	13,73 (10,20;20,77)	0,160
GLP-1 60 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	11,02 (9,07;16,19)	11,98 (8,96;16,65)	0,494
GLP-1 90 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	10,91 (7,9;14,52)	12,52 (9,51;16,10)	0,059
GLP-1 120 min. OGTT [pmol/l] (Median (Q1-Q3))	10,34 (7,76;13,48)	11,99 (8,97;15,69)	0,017
GLP-1 AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	278,30 (217,85;357,85)	253,70 (203,10;350,60)	0,223
GLP-1 AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	1117,00 (816,35; 1414,00)	1174,00 (889,50;1435,00)	0,411
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 0 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	0,03 (0,03;0,05)	0,03 (0,03;0,04)	0,976
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 30 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	0,1 (0,07;0,13)	0,09 (0,07;0,13)	0,812
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 60 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	0,08 (0,06;0,11)	0,1 (0,07;0,14)	0,002
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 90 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	0,09 (0,06;0,13)	0,11 (0,09;0,19)	< 0,001
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 120 min. OGTT (Median (Q1- Q3))	0,08 (0,06;0,13)	0,12 (0,1;0,18)	< 0,001
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	1,98 (1,54;2,62)	1,94 (1,71;2,61)	0,576
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	8,07 (6,02;10,75)	10,12 (7,55;13,37)	< 0,001
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio 0 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	0,42 (0,27;0,67)	0,56 (0,38;0,73)	0,012
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio 30 min. OGTT (Median (Q1- Q3))	0,27 (0,18;0,42)	0,33 (0,20;0,47)	0,193
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio 60 min. OGTT (Median (Q1- Q3))	0,19 (0,11;0,29)	0,28 (0,18 0,39)	< 0,001
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio 90 min. OGTT (Median (Q1- Q3))	0,19 (0,13;0,35)	0,39 (0,22;0,48)	< 0,001
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio 120 min. OGTT (Median (Q1- Q3))	0,19 (0,13;0,35)	0,36 (0,25;0,63)	< 0,001
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	11,02 (7,58;16,2)	13,43 (8,84;21,63)	0,019
GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1-Q3))	19,63 (11,89;31,69)	32,40 (19,82;42,05)	< 0,001

p-Werte ohne Markierung wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt, p-Werte mit * wurden mittels Fischer-Exakt-Test ermittelt, p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben.

Tabelle 2: Glucosemetabolismus-Status (GMST) der Probandinnen der PPS-Diab Studie bei Visite V3 (58 – 63 Monate nach der Indexschwangerschaft) nach GDM-Status aufgeteilt (Gesamt n = 138).

Parameter		post-GDM	Kontrolle (kein GDM)	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)		89	49	
GMST [%]	NGT	56 (43,4)	38 (56,7)	<0,137*
	IFG	15 (11,6)	8 (11,9)	
	IGT	8 (6,2)	3 (4,5)	
	IFG+IGT	8 (6,2)	-	
	T2DM	2 (1,6)	-	

*: p-Werte wurden mittels Fischer-Exakt Test ermittelt, p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben.

4.2 Korrelation der Körperfettparameter

Es wurde eine Spearman-Korrelation der Körperfettparameter: Taillenumfang, BMI, Körperfett der BIA-Waage, FVI, IAFI und dem MR-graphischen Leberfett durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Analyse des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zu den konventionellen Körperfettparametern im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen.

Querschnitt innerhalb der Visiten V1 bzw. V3:

Tabelle 10a und 10b (siehe Anhang A) zeigen die Spearman-Korrelation der Körperfettparameter, sowie den dazugehörigen p-Wert, aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen, sowie nach Visiten V1 und V3.

Es zeigten sich sowohl innerhalb der Baseline-Visite V1 als auch der Visite V3 zum 5-Jahres-Follow-up, in beiden Kohorten hoch positive Korrelationen der konventionellen Körperfettparameter Taillenumfang, BMI und dem Körperfett der BIA-Waage (siehe Abbildungen 10ff; **Taillenumfang und BMI V1:** pGDM $\rho = 0,908$ ($p < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,849$ ($p < 0,001$), V3: pGDM $\rho = 0,883$ ($p < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,793$ ($p < 0,001$); **Taillenumfang und Körperfett der BIA-Waage V1:** pGDM $\rho = 0,909$ ($p = < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,858$ ($p = < 0,001$), V3: pGDM $\rho = 0,943$ ($p = < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,814$ ($p = < 0,001$); **BMI und Körperfett der BIA-Waage V1:** pGDM $\rho = 0,929$ ($p = < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,914$ ($p = < 0,001$), V3: pGDM $\rho = 0,922$ ($p = < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,868$ ($p = < 0,001$)).

Visite V1:

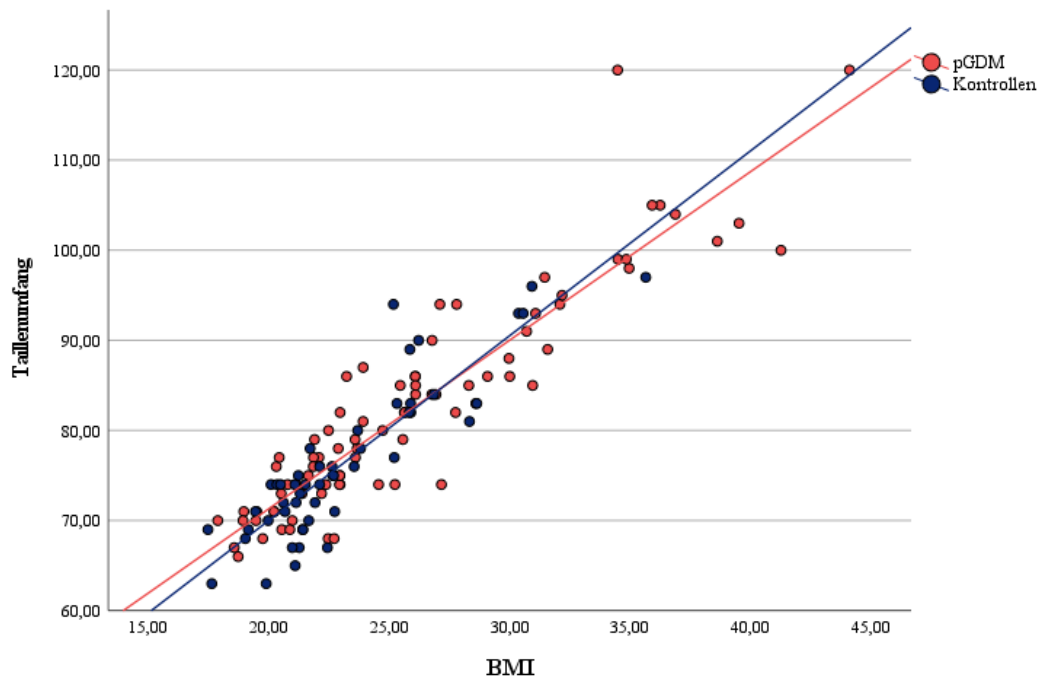


Abbildung 10: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des BMIs [kg/m²] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50) zur Visite V1.

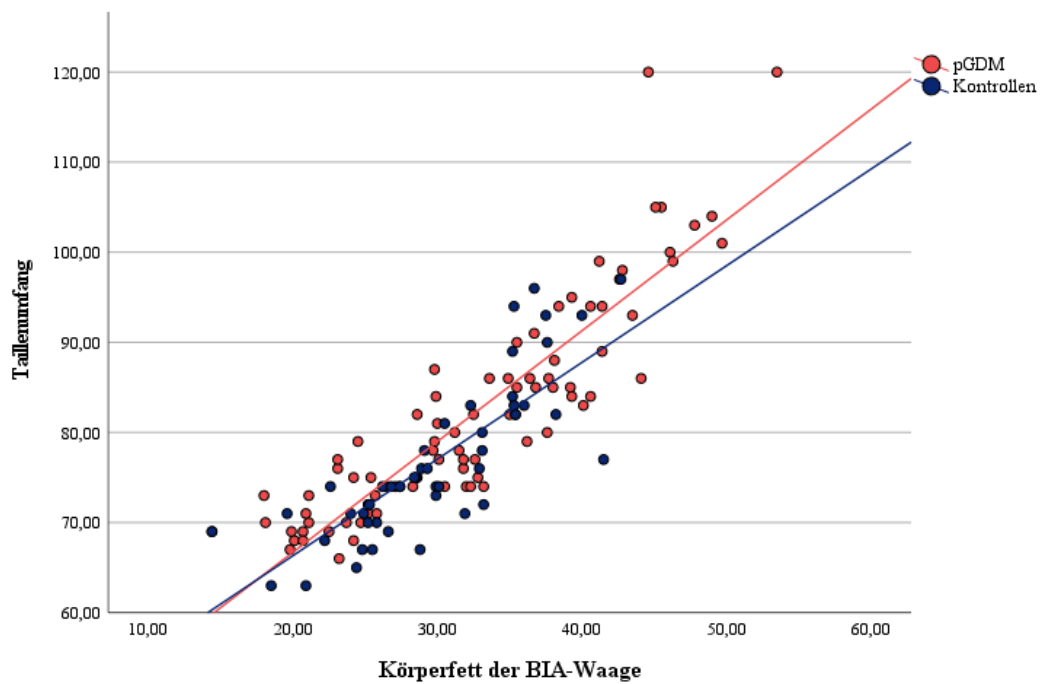


Abbildung 11: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50) zur Visite V1.

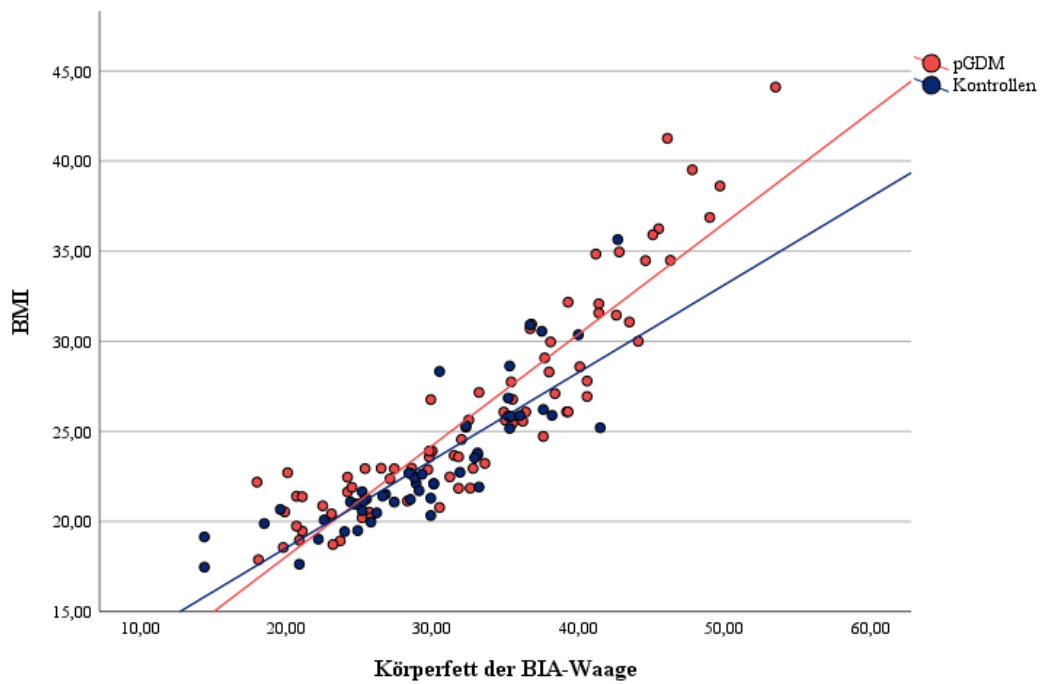


Abbildung 12: Korrelation des BMIs [kg/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$) zur Visite V1.

Visite V3:

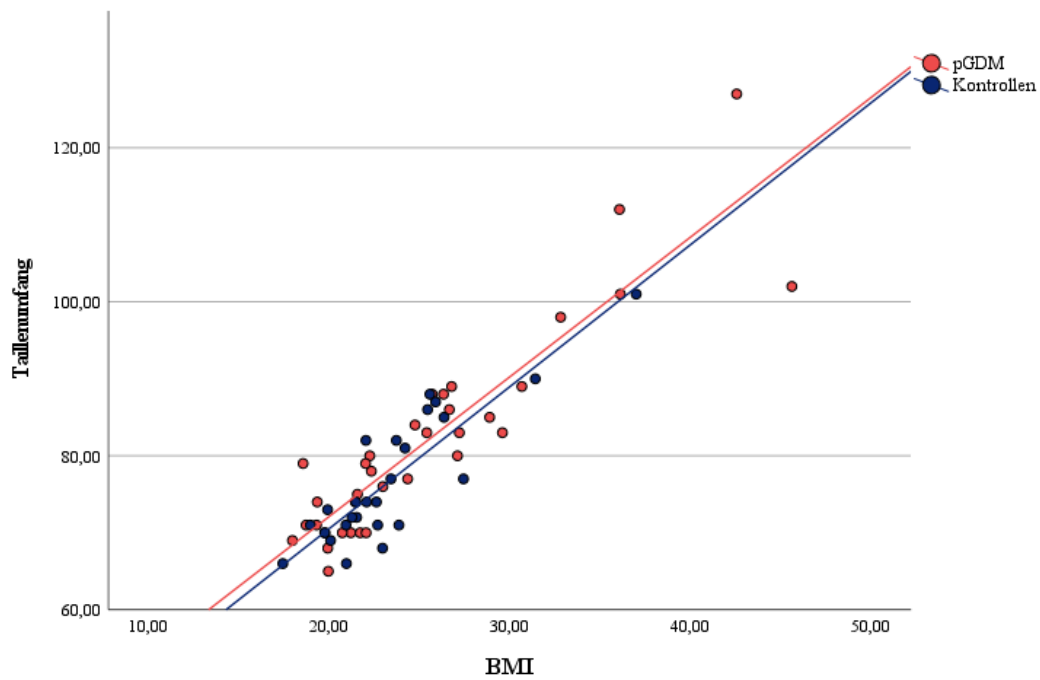


Abbildung 13: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 27$) zur Visite V3.

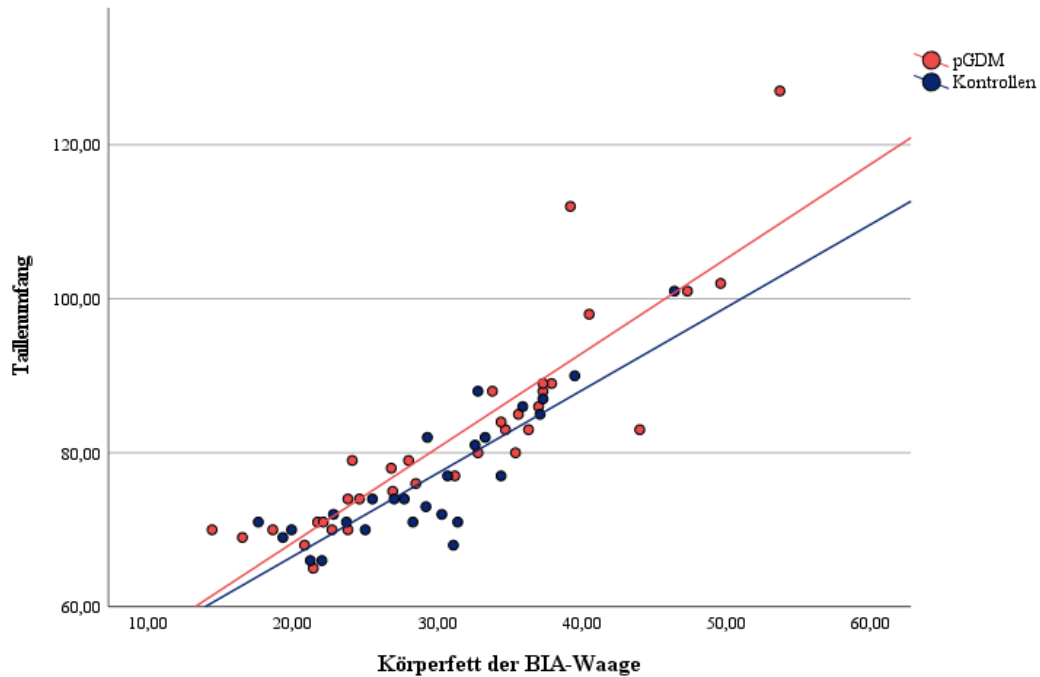


Abbildung 14: Korrelation des Taillenumfanges [cm] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und den Kontrollen (n = 27) zur Visite V3.

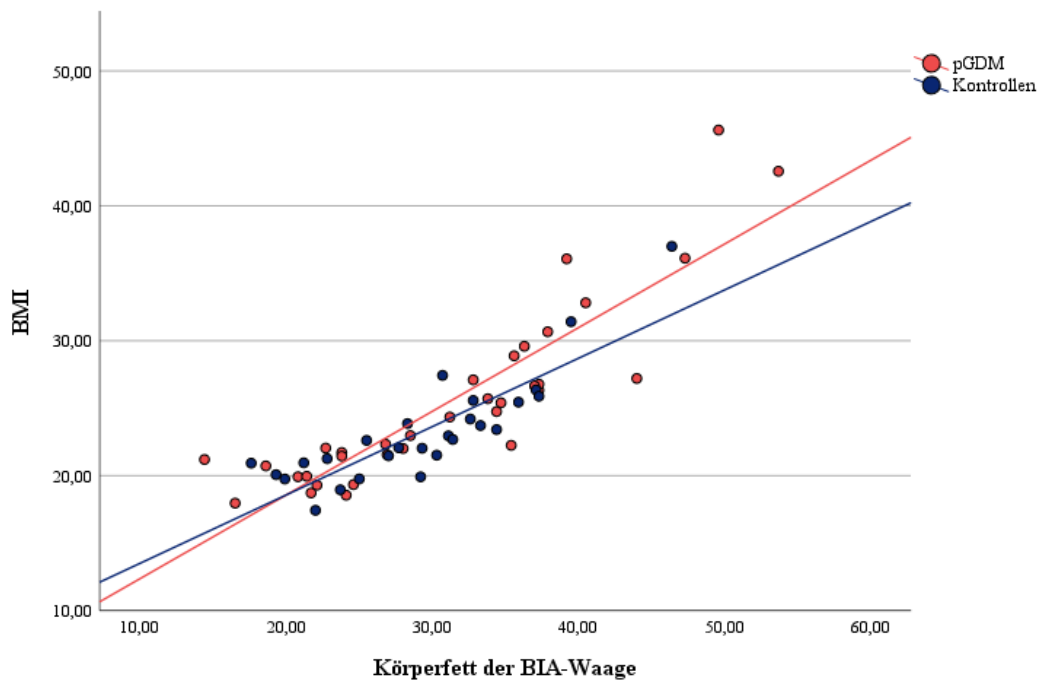


Abbildung 15: Korrelation des BMIs [kg/m²] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und den Kontrollen (n = 27) zur Visite V3.

Auch die Korrelationen der anthropometrischen Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Fett Volumen Index (FVI) als Marker des Gesamt-Körperfettes, sowie auch des ebenfalls MR-graphisch ermittelten Intraabdominellen Fett Index (IAFI) als Marker des

abdominellen Fettgewebes waren durchweg hoch positiv. Auch die Korrelationen der beiden Marker untereinander zeigten hoch positive Zusammenhänge (siehe Abbildungen 16 ff) (**FVI und Taillenumfang V1**: pGDM: $\rho = 0,873$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,834$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,943$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,755$ ($p < 0,001$); **FVI und BMI V1**: pGDM: $\rho = 0,956$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,951$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,903$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,935$ ($p < 0,001$); **FVI und Körperfett der BIA-Waage V1**: pGDM: $\rho = 0,921$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,913$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,877$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,917$ ($p < 0,001$); **IAFI und Taillenumfang V1**: pGDM: $\rho = 0,817$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,745$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,828$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,772$ ($p < 0,001$); **IAFI und BMI V1**: pGDM: $\rho = 0,819$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,750$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,730$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,744$ ($p < 0,001$); **IAFI und Körperfett der BIA-Waage V1**: pGDM: $\rho = 0,795$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,715$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,803$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,769$ ($p < 0,001$), **IAFI und FVI V1**: pGDM: $\rho = 0,870$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,793$ ($p < 0,001$), **V3**: pGDM: $\rho = 0,806$ ($p < 0,001$), Kontrolle: $\rho = 0,751$ ($p < 0,001$)).

Visite V1: Korrelationen des Fett Volumen Indexes

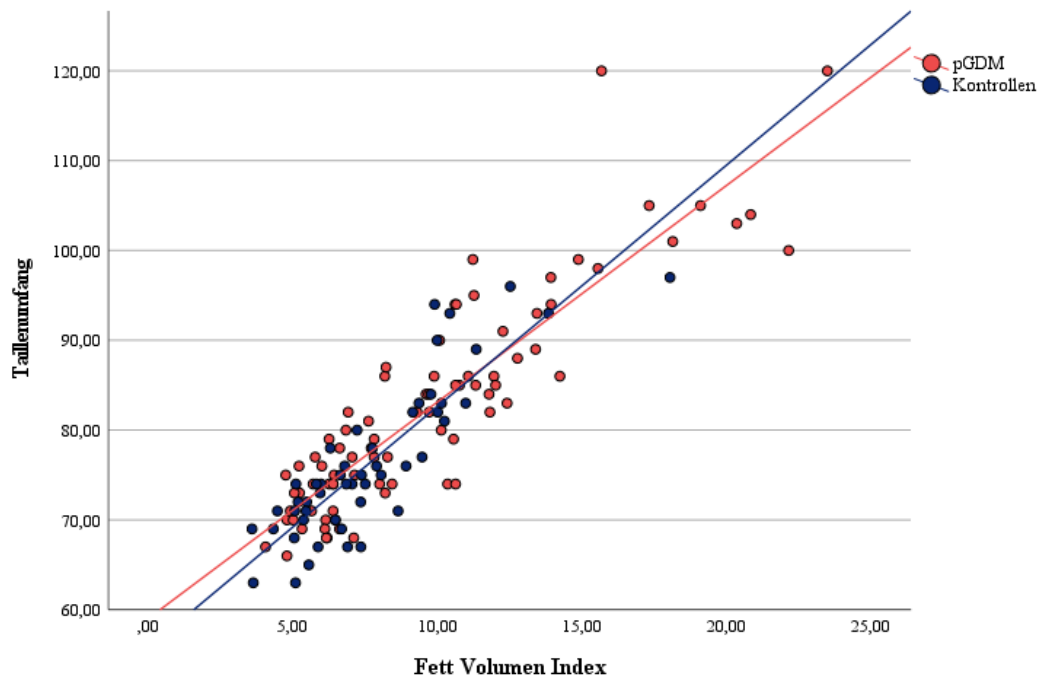


Abbildung 16: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

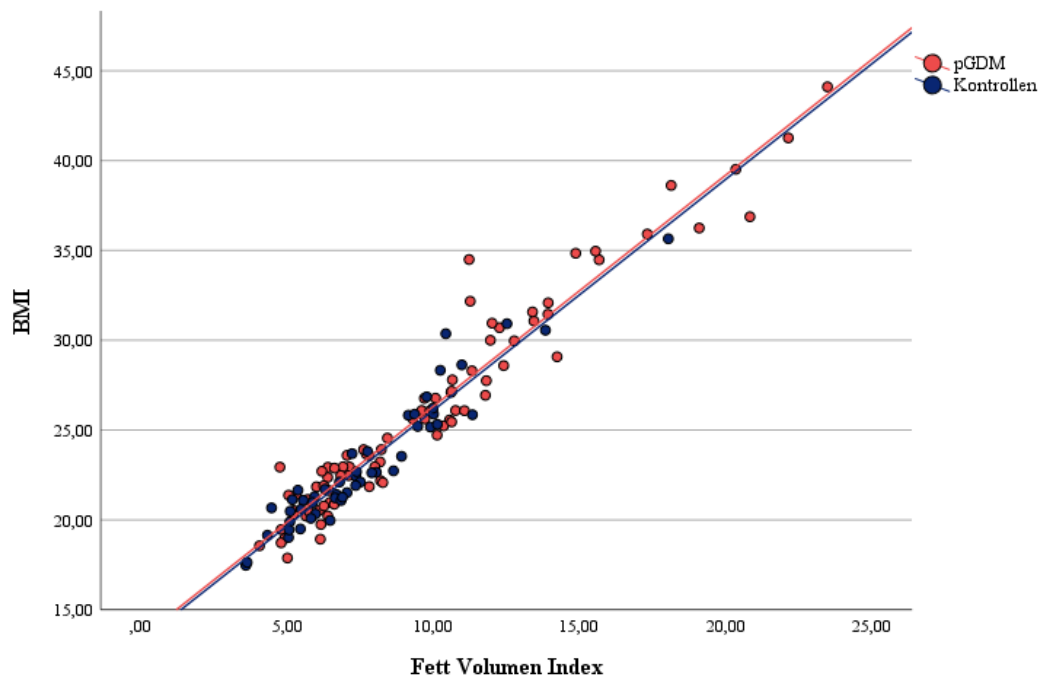


Abbildung 17: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des BMI's [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

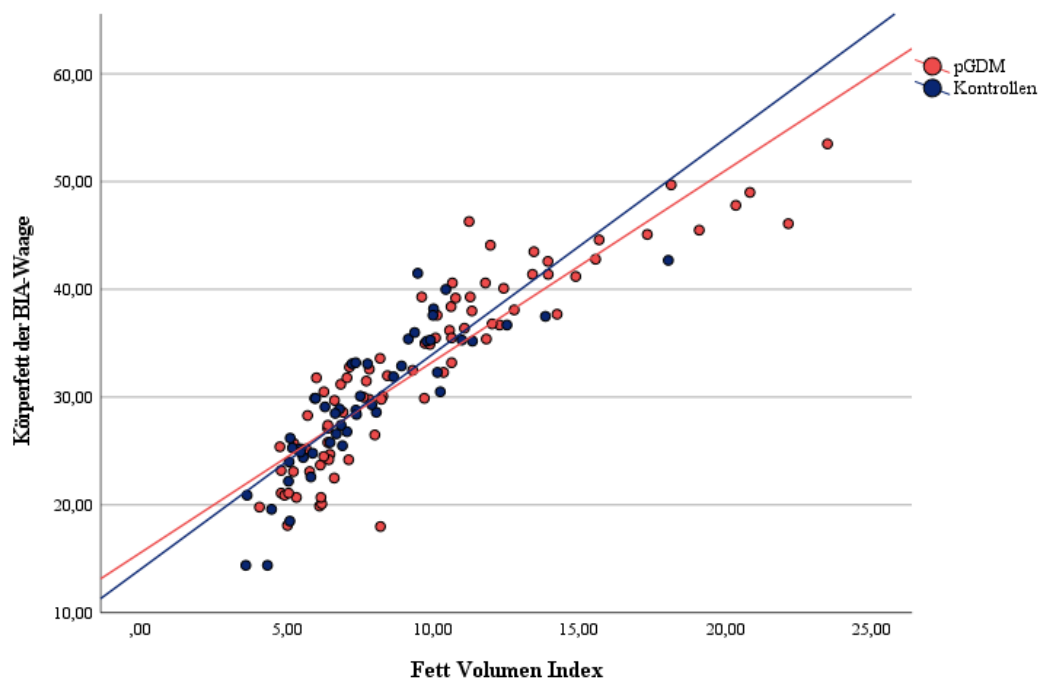


Abbildung 18: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 50$) und den Kontrollen ($n = 82$).

Visite V1: Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes

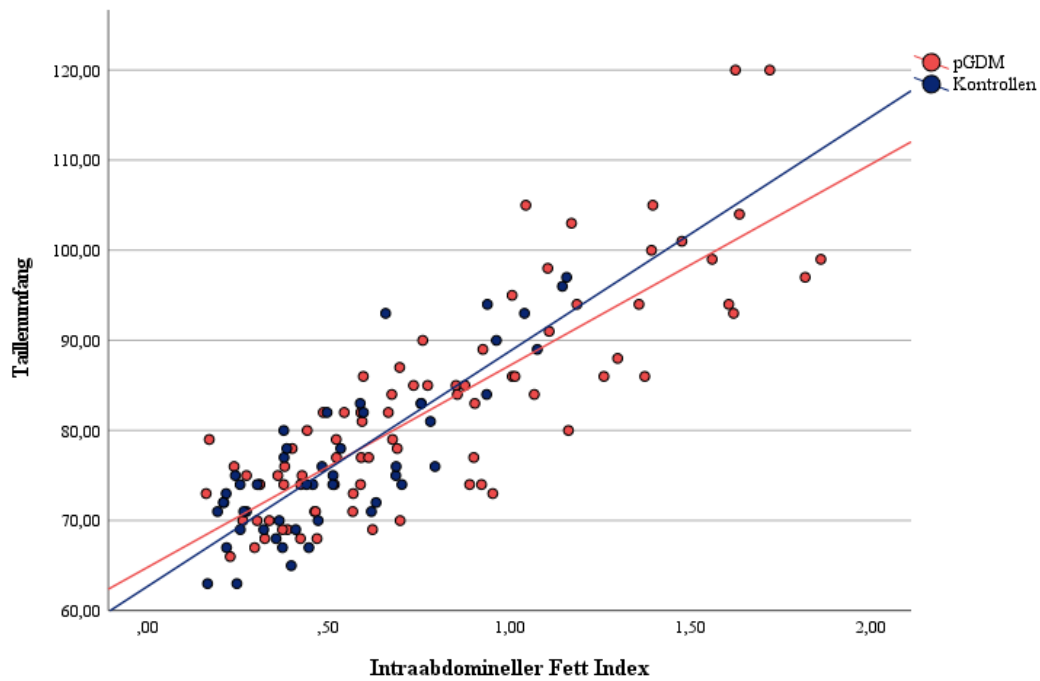


Abbildung 19: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

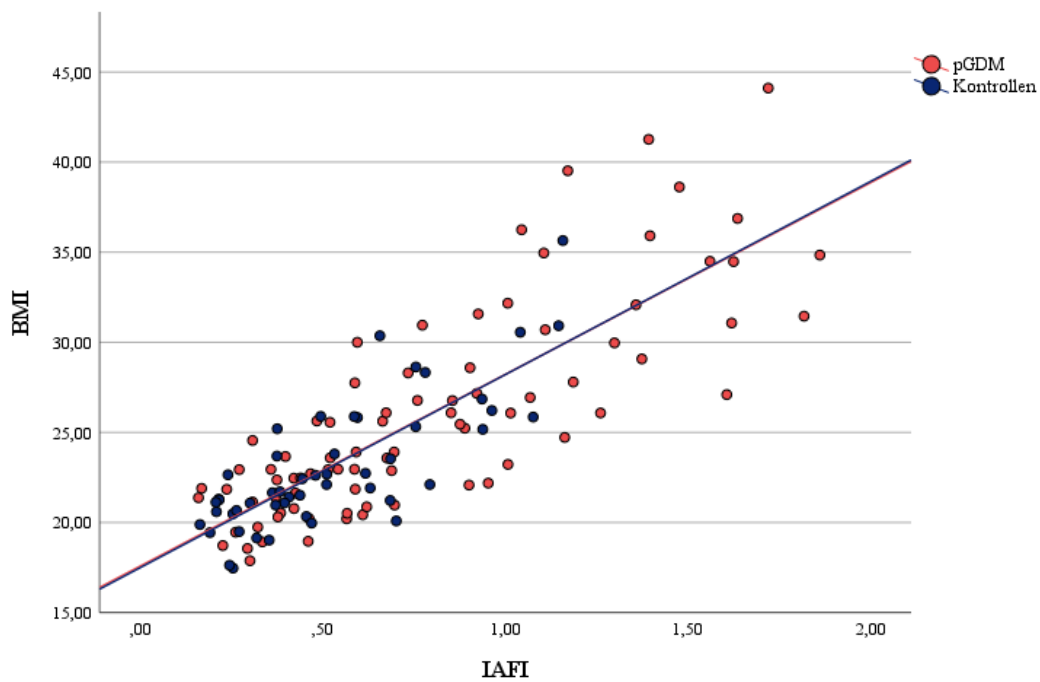


Abbildung 20: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

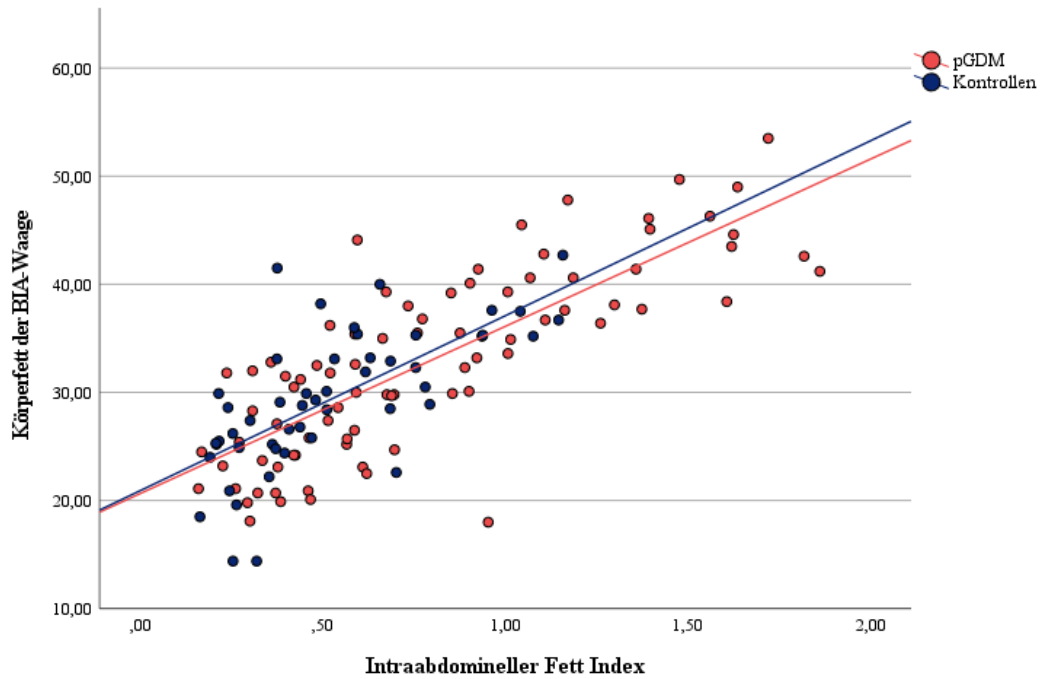


Abbildung 21: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

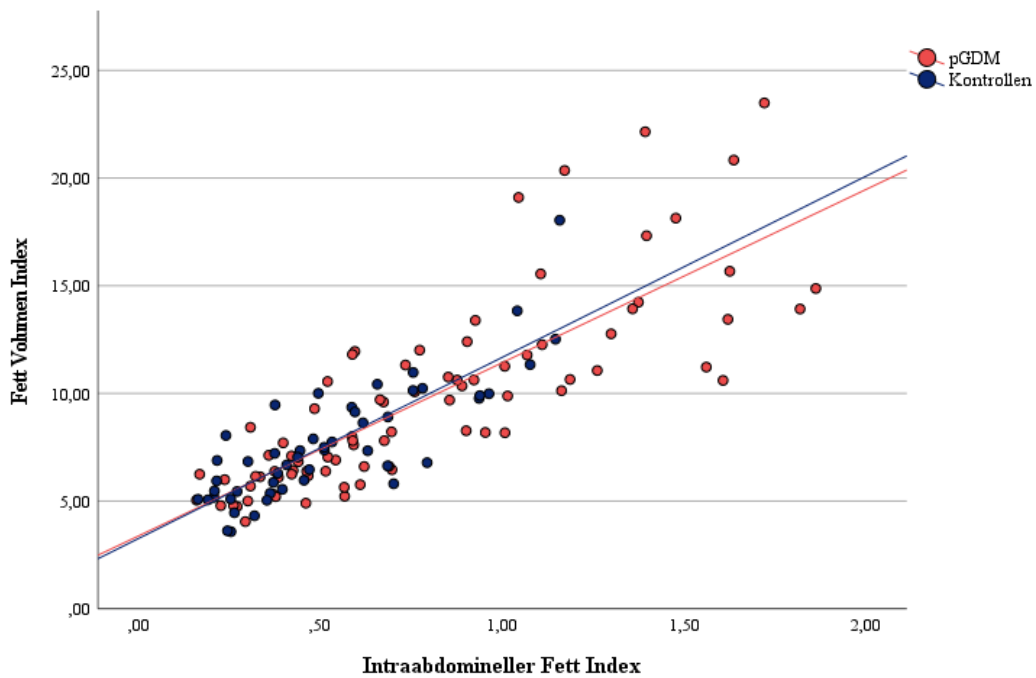


Abbildung 22: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Visite V3: Korrelationen des Fett Volumen Indexes

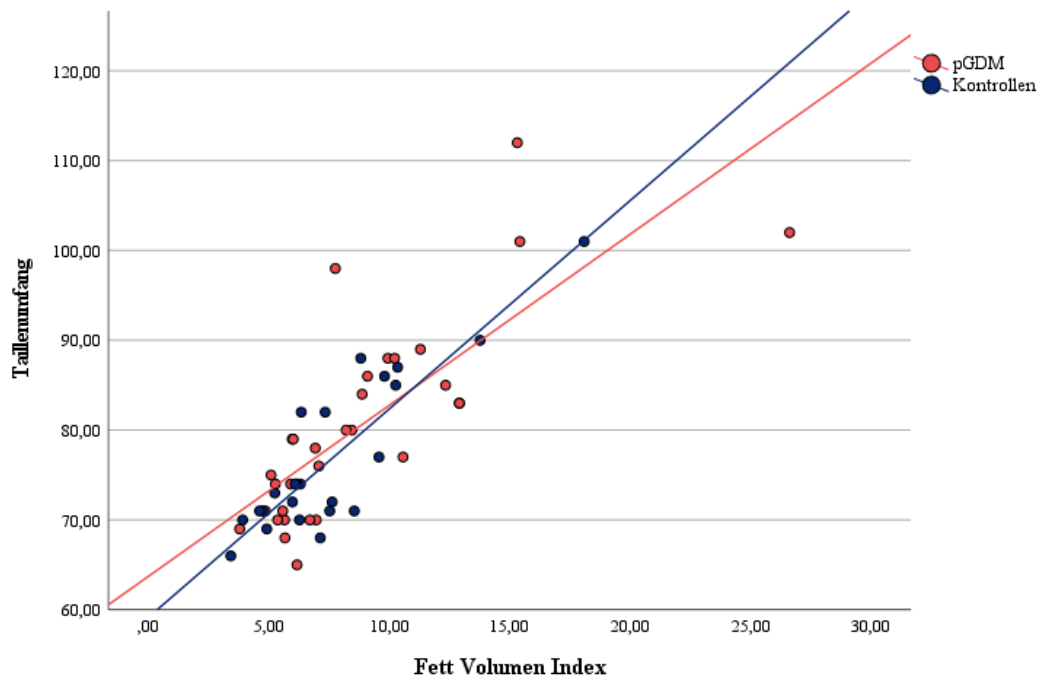


Abbildung 23: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 24$).

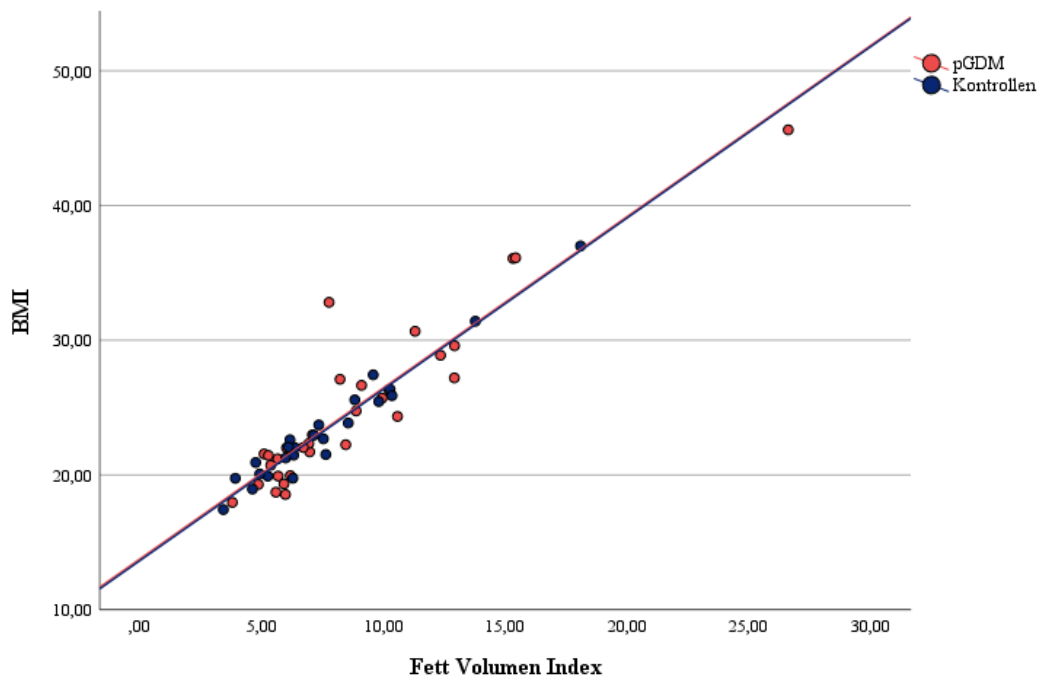


Abbildung 24: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und den Kontrollen ($n = 24$).

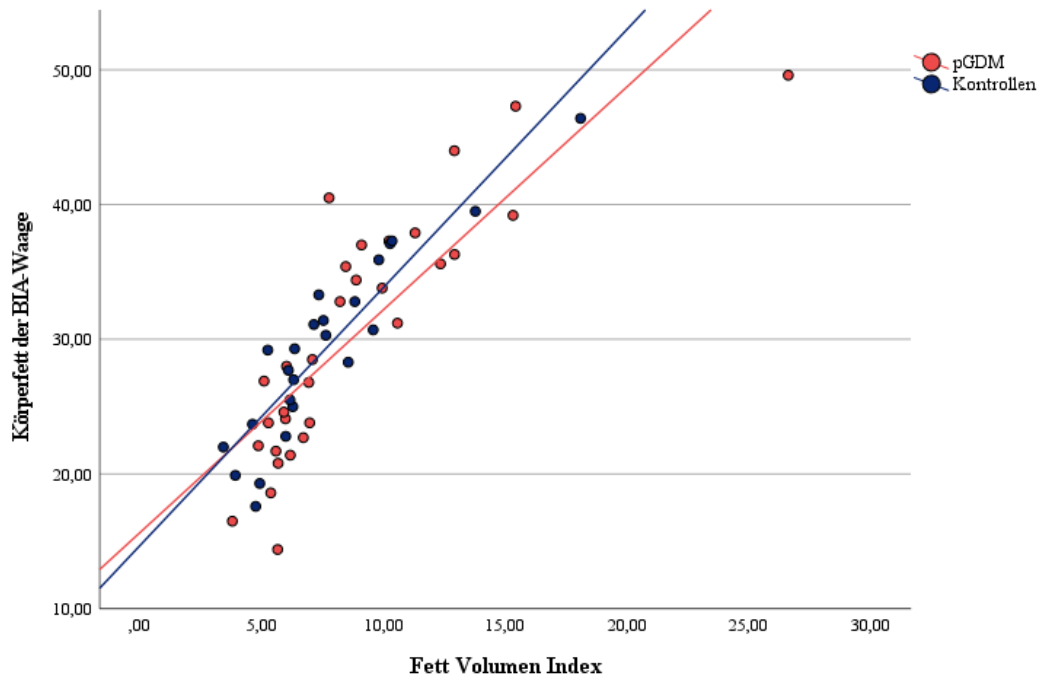


Abbildung 25: Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Visite V3: Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes

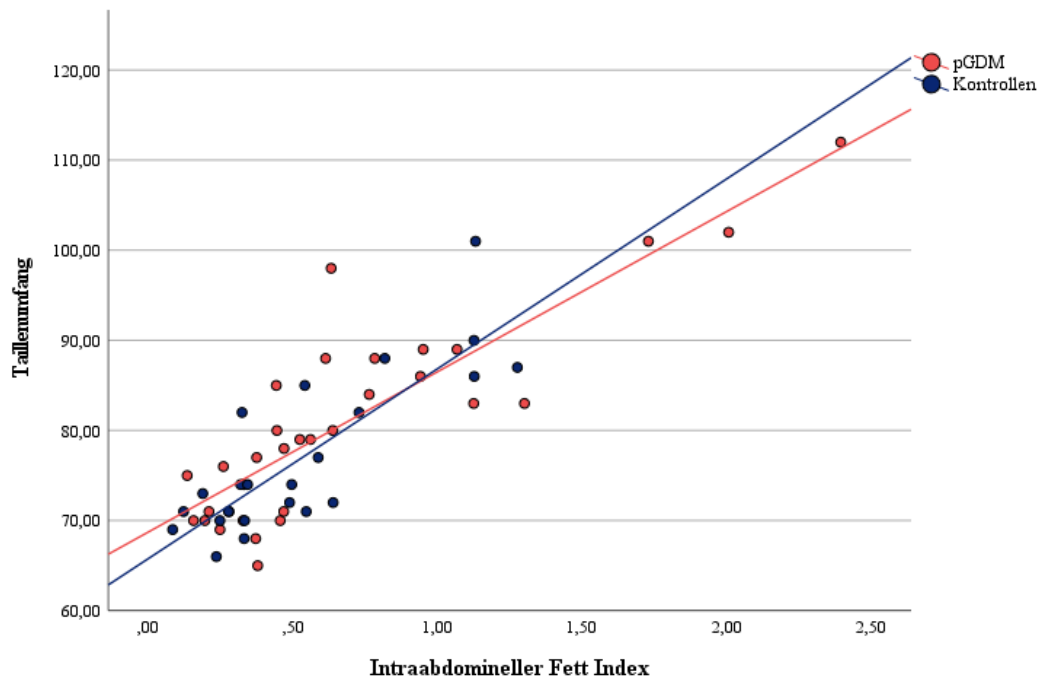


Abbildung 26: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

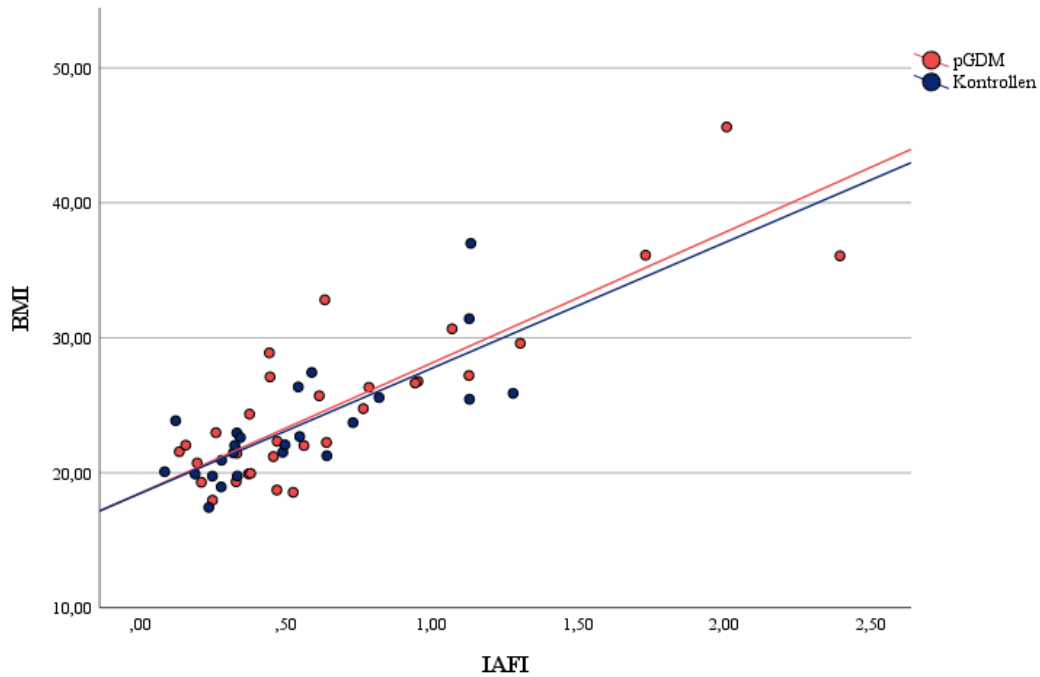


Abbildung 27: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des BMIs [kg/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

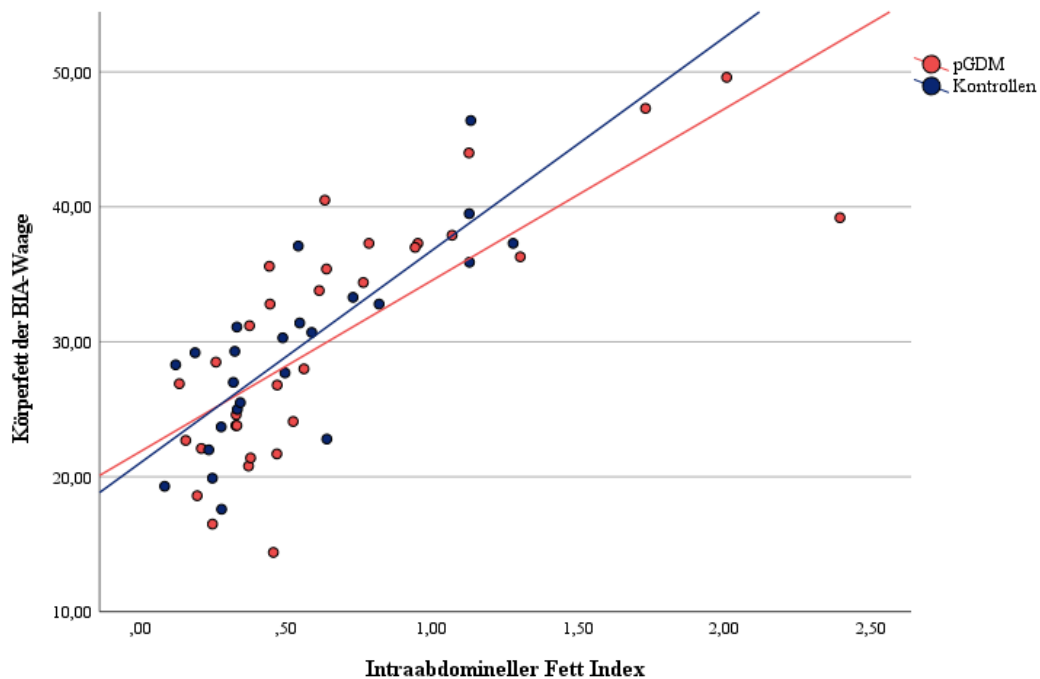


Abbildung 28: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

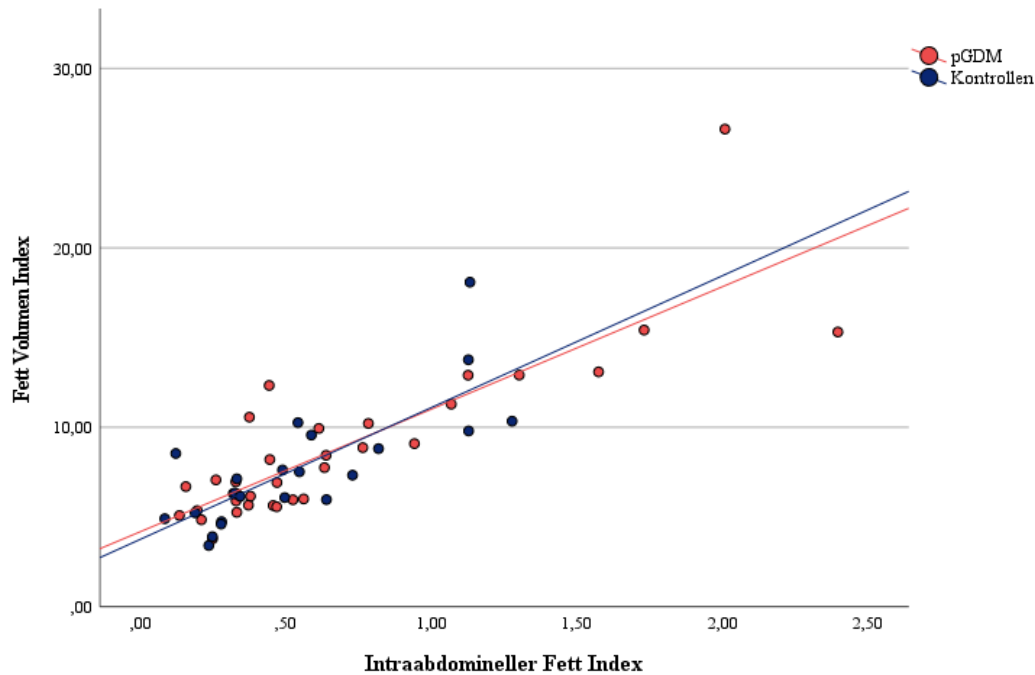


Abbildung 29: Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 32$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Auch die Korrelationen des MR-graphischen Leberfettes zeigten bei den post-Gestationsdiabetikerinnen signifikante Zusammenhänge mit allen anderen Körperfettparametern (siehe Tabelle 2a, Anhang B), wohingegen bei den Kontrollen nur die Korrelationen mit dem Körperfett der BIA-Waage und dem IAFI statistische Signifikanz erreichten (**MR-graphisches Leberfett und Taillenumfang:** pGDM: $\rho = 0,601$ ($p < 0,001$), Kontrollen, $\rho = 0,263$ ($p = 0,068$); **MR-graphisches Leberfett und BMI:** pGDM: $\rho = 0,605$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,274$ ($p = 0,056$); **MR-graphisches Leberfett und Körperfett der BIA-Waage:** pGDM: $\rho = 0,533$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,303$ ($p = 0,035$); **MR-graphisches Leberfett und FVI:** pGDM: $\rho = 0,562$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,275$ ($p = 0,056$); **MR-graphisches Leberfett und IAFI:** pGDM: $\rho = 0,602$ ($p < 0,001$), Kontrollen: $\rho = 0,375$ ($p = 0,008$)).

Insbesondere fiel jedoch der Unterschied im Vergleich des Verhältnisses des MR-graphischen Leberfettes zu den konventionellen Körperfettparametern Taillenumfang, BMI und Körperfett der BIA-Waage zwischen den Studiengruppen auf. Hier fanden sich signifikant höhere Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen.

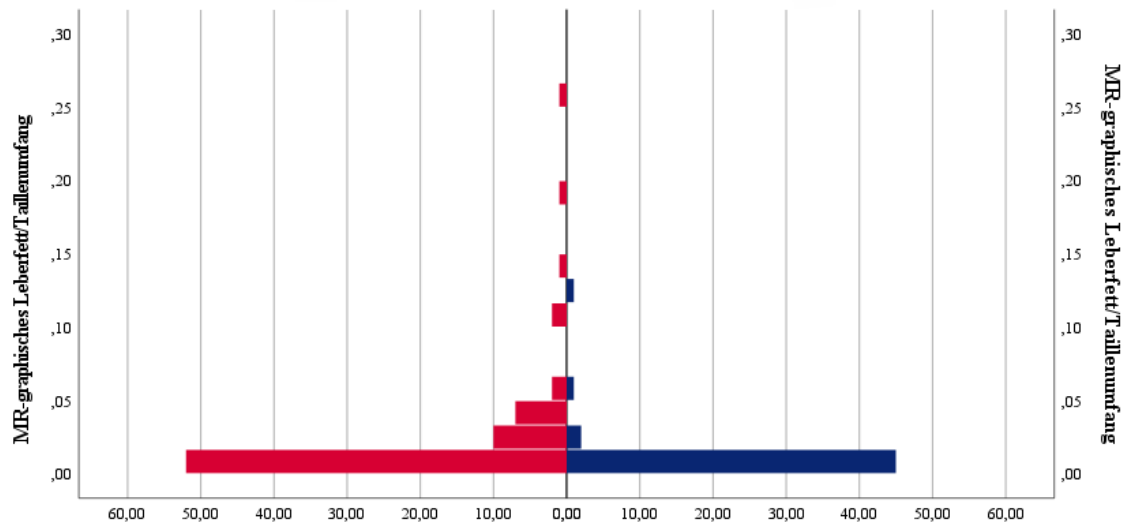


Abbildung 30: Vergleich der Mediane des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zum Taillenumfang zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) (0,006 (0,000;0,024)) und Kontrollen (n = 49) (0,002 (0,000;0,009)).

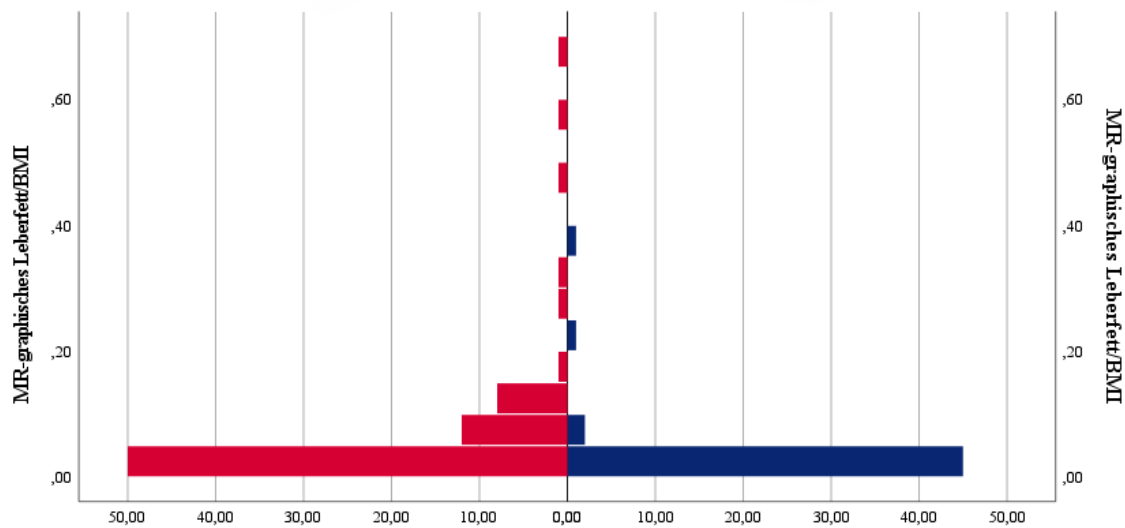


Abbildung 31: Vergleich der Mediane des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zum BMI zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) (0,021 (0,000;0,074)) und Kontrollen (n = 49) (0,007 (0,000;0,029)).

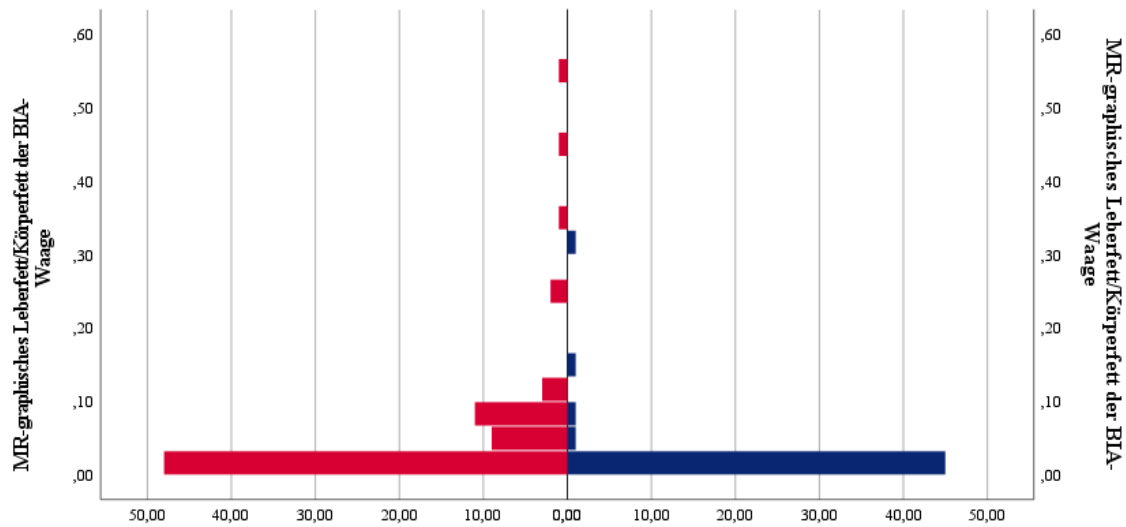


Abbildung 32: Vergleich der Mediane des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zum Körperfett der BIA-Waage zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) (0,017 (0,000;0,066)) und Kontrollen (n = 49) (0,008 (0,000;0,021)).

Längsschnitt zwischen Visite V1 und V3:

Auch im direkten Vergleich zwischen den Visite V1 und V3 zeigten sich die Korrelationskoeffizienten der Körperfettparameter in beiden Gruppen auf stabilem, hoch positivem Niveau.

4.3 Korrelation von Körperfettparametern mit den Komponenten des metabolischen Syndroms und den Inkretin-Hormonen GLP-1 und GIP

Es wurde eine Spearman-Korrelation aller Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms, sowie eine Spearman-Korrelation der MR-graphischen Körperfettparameter mit den Inkretin-Hormonen GIP, GLP-1 und der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio, durchgeführt. Die verwendeten Komponenten des metabolischen Syndroms waren: Triglyzeride, HDL-Cholesterin, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie der HOMA-Index, die verwendeten Körperfettparameter: Taillenumfang, BMI, Körperfett der BIA-Waage und die MR-graphischen Körperfettparameter: FVI, IAFI und das MR-graphische Leberfett.

4.3.1 Korrelation der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms

Bei den post-Gestationsdiabetikerinnen zeigten sich signifikant positive Zusammenhänge der Korrelationen der Körperfettparameter mit den Triglyzeriden und inverse signifikante Zusammenhänge mit dem HDL-Cholesterin. Bei den Kontrollen konnten keine signifikanten Korrelationen der Körperfettparameter mit den Blutfettwerten festgestellt werden.

Tabelle 3: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Blutfettwerten der post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen zu den Visiten V1 (n = 82/n = 50) und V3 (n = 34/ n = 27).

	pGDM	Kontrollen
Visite V1:		
Anzahl der Probandinnen	82	50
Taillenumfang und Triglyzeride	0,373 (p = 0,001)	0,038 (p = 0,791)
Taillenumfang und HDL-Cholesterin	-0,493 (p < 0,001)	-0,264 (p = 0,064)
BMI und Triglyzeride	0,370 (p = 0,001)	-0,012 (p = 0,934)
BMI und HDL-Cholesterin	-0,448 (p < 0,001)	-0,137 (p = 0,343)
Körperfett der BIA-Waage und Triglyzeride	0,374 (p = 0,001)	-0,050 (p = 0,728)
Körperfett der BIA-Waage und HDL-Cholesterin	-0,455 (p < 0,001)	-0,180 (p = 0,212)
FVI und Triglyzeride	0,366 (p = 0,001)	-0,015 (p = 0,917)
FVI und HDL-Cholesterin	-0,455 (p < 0,001)	-0,111 (p = 0,445)
IAFI und Triglyzeride	0,354 (p = 0,001)	0,028 (p = 0,845)
IAFI und HDL-Cholesterin	-0,514 (p < 0,001)	-0,198 (p = 0,168)
MR-graphisches Leberfett und Triglyzeride	0,352 (p = 0,002)*	0,012 (p = 0,937)>
MR-graphisches Leberfett und HDL-Cholesterin	-0,435 (< 0,001)*	-0,162 (p = 0,265)>
Visite V3:		
Anzahl der Probandinnen	34	27
Taillenumfang und Triglyzeride	0,534 (p = 0,001)	0,131 (p = 0,516)

Ergebnisse

Taillenumfang und HDL-Cholesterin	-0,735 (p < 0,001)	-0,349 (p = 0,074)
BMI und Triglyzeride	0,542 (p = 0,001)	0,038 (p = 0,852)
BMI und HDL-Cholesterin	-0,718 (p < 0,001)	-0,112 (p = 0,580)
Körperfett der BIA-Waage und Triglyzeride	0,520 (p = 0,002)	-0,018 (p = 0,929)
Körperfett der BIA-Waage und HDL-Cholesterin	-0,703 (p < 0,001)	-0,119 (p = 0,555)
FVI und Triglyzeride	0,481 (p = 0,006)⁺	0,067 (p = 0,757) [#]
FVI und HDL-Cholesterin	-0,651 (p < 0,001)⁺	-0,145 (p = 0,501) [#]
IAFI und Triglyzeride	0,480 (p = 0,005)⁺	0,233 (p = 0,273) [#]
IAFI und HDL-Cholesterin	-0,682 (p < 0,001)⁺	-0,247 (p = 0,244) [#]

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelationen der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht ermittelt werden. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, †: n = 32, >: n = 49, #: n = 24.

Auch die Korrelationen der Körperfettparameter mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck erbrachten, bis auf die Korrelation mit dem IAFI in Visite V3, durchweg signifikant positive Zusammenhänge bei den post-Gestationsdiabetikerinnen. Diesbezüglich konnten bei den Kontrollen nur vereinzelte signifikante Korrelationen gefunden werden.

Tabelle 4: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Blutdruckwerten der post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen zu den Visiten V1 (n = 82/ n = 50) und V3 (n = 34/ n = 27).

	pGDM	Kontrollen
Visite V1:		
Anzahl der Probandinnen	82	50
Taillenumfang und systolischer Blutdruck	0,450 (p < 0,001)	0,329 (p = 0,020)
Taillenumfang und diastolischer Blutdruck	0,329 (p = 0,003)	0,269 (p = 0,058)
BMI und systolischer Blutdruck	0,511 (p < 0,001)	0,371 (p = 0,008)
BMI und diastolischer Blutdruck	0,373 (p = 0,001)	0,262 (p = 0,066)
Körperfett der BIA-Waage und systolischer Blutdruck	0,464 (p < 0,001)	0,266 (p = 0,062)
Körperfett der BIA-Waage und diastolischer Blutdruck	0,288 (p = 0,001)	0,253 (p = 0,076)
FVI und systolischer Blutdruck	0,510 (p < 0,001)	0,268 (p = 0,060)
FVI und diastolischer Blutdruck	0,331 (p = 0,002)	0,273 (p = 0,055)
IAFI und systolischer Blutdruck	0,500 (p < 0,001)	0,261 (p = 0,067)
IAFI und diastolischer Blutdruck	0,326 (p = 0,003)	0,270 (p = 0,058)
MR-graphisches Leberfett und systolischer Blutdruck	0,361 (p = 0,001)*	0,271 (p = 0,060) ^{>}
MR-graphisches Leberfett und diastolischer Blutdruck	0,334 (p = 0,003)*	0,246 (p = 0,088) ^{>}
Visite V3:		
Anzahl der Probandinnen	34	27
Taillenumfang und systolischer Blutdruck	0,375 (p = 0,029)	0,081 (p = 0,852)
Taillenumfang und diastolischer Blutdruck	0,442 (p = 0,009)	0,391 (p = 0,043)
BMI und systolischer Blutdruck	0,475 (p = 0,005)	0,346 (p = 0,077)

Ergebnisse

BMI und diastolischer Blutdruck	0,496 (p = 0,003)	0,540 (p = 0,004)
Körperfett der BIA-Waage und systolischer Blutdruck	0,353 (p = 0,040)	0,118 (p = 0,559)
Körperfett der BIA-Waage und diastolischer Blutdruck	0,376 (p = 0,028)	0,331 (p = 0,092)
FVI und systolischer Blutdruck	0,374 (p = 0,038)⁺	0,199 (p = 0,352) [#]
FVI und diastolischer Blutdruck	0,397 (p = 0,027)⁺	0,456 (p = 0,025)[#]
IAFI und systolischer Blutdruck	0,305 (p = 0,090) ⁺	0,133 (p = 0,535) [#]
IAFI und diastolischer Blutdruck	0,343 (p = 0,550) ⁺	0,296 (p = 0,160) [#]

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelationen der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht ermittelt werden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, ⁺: n = 32, [>]: n = 49, [#]: n = 24.

Die Korrelationen der Körperfettparameter mit dem HOMA-Index zeigten jedoch sowohl bei den post-Gestationsdiabetikerinnen als auch bei den Kontrollen, außer in der Korrelation mit dem MR-graphischen Leberfett, stets hoch positive Zusammenhänge.

Tabelle 5: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit HOMA-Index der post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen zu den Visiten V1 (n = 82/ n = 50) und V3 (n = 34/ n = 27).

	pGDM	Kontrollen
Visite V1:		
Anzahl der Probandinnen	82	50
Taillenumfang und HOMA-Index	0,630 (p < 0,001)	0,514 (p < 0,001)
BMI und HOMA-Index	0,623 (p < 0,001)	0,714 (p < 0,001)
Körperfett der BIA-Waage und HOMA-Index	0,643 (p < 0,001)	0,640 (p < 0,001)
FVI und HOMA-Index	0,646 (p < 0,001)	0,680 (p < 0,001)
IAFI und HOMA-Index	0,631 (p < 0,001)	0,435 (p = 0,002)
MR-graphisches Leberfett und HOMA-Index	0,365 (p < 0,001)*	0,221 (p = 0,126) ^{&}
Visite V3:		
Anzahl der Probandinnen	34	27
Taillenumfang und HOMA-Index	0,689 (p < 0,001)	0,840 (p < 0,001)^{>}
BMI und HOMA-Index	0,768 (p < 0,001)	0,800 (p < 0,001)^{>}
Körperfett der BIA-Waage und HOMA-Index	0,710 (p < 0,001)	0,809 (p < 0,001)^{>}
FVI und HOMA-Index	0,702 (p < 0,001)[§]	0,871 (p < 0,001)[§]
IAFI und HOMA-Index	0,634 (p < 0,001)⁺	0,776 (p < 0,001)[§]

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelationen der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht ermittelt werden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, [&]: n = 49, ⁺: n = 33, [§]: n = 31, [>]: n = 26, [§]: n = 24.

Korrelationsgraphen des HOMA-Indexes mit den Körperfettparametern zur Visite V1:

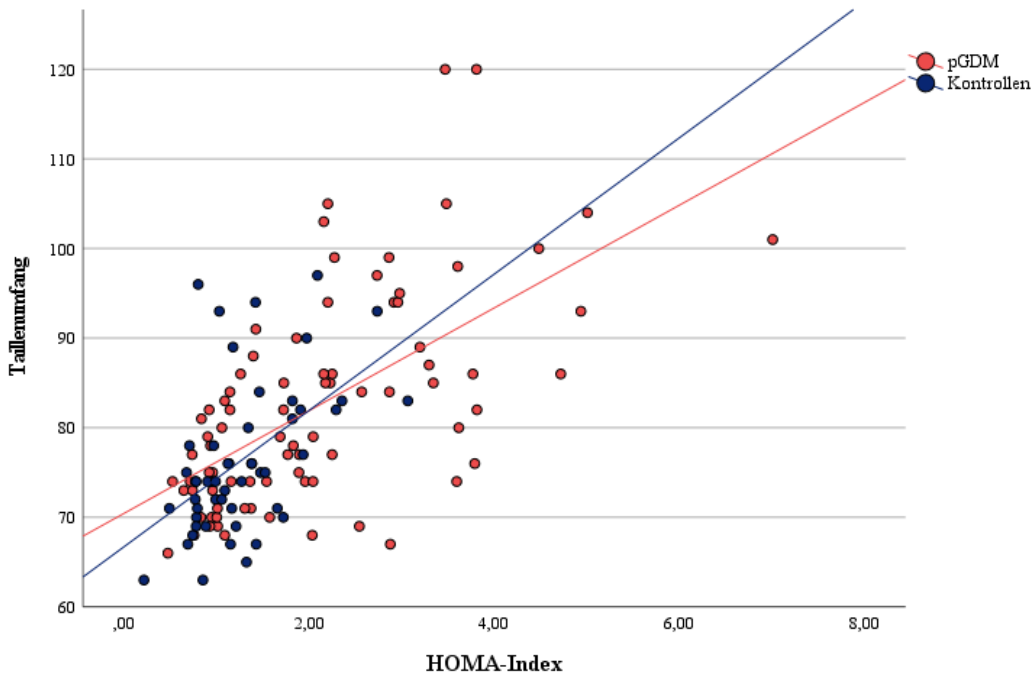


Abbildung 33: Korrelation des HOMA-Indexes und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50).

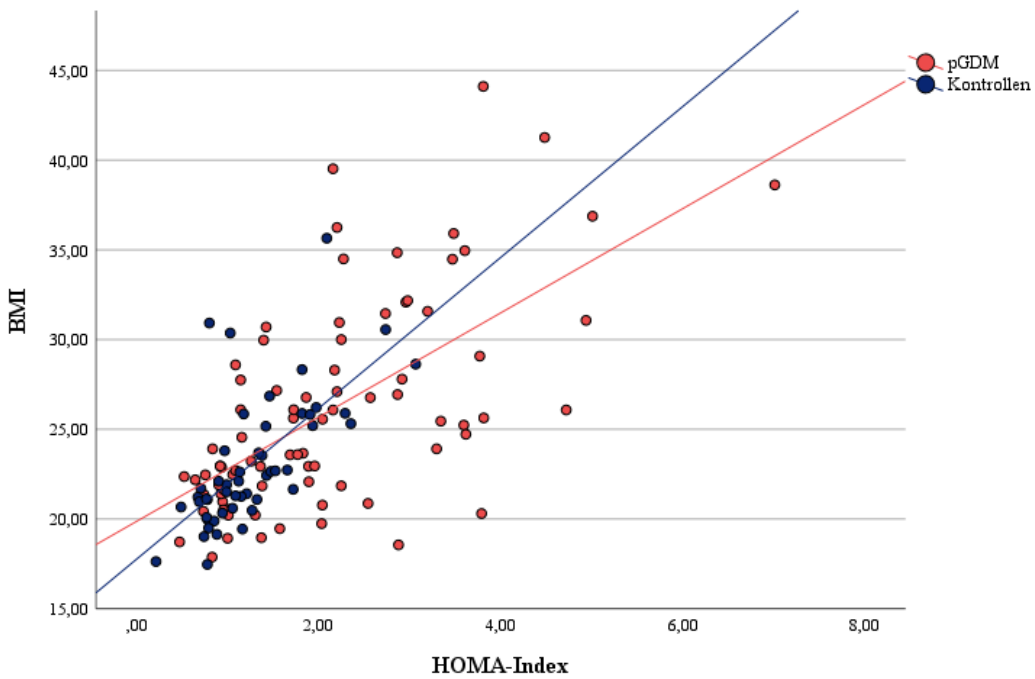


Abbildung 34: Korrelation des HOMA-Indexes und des BMIs [kg/m²] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50).

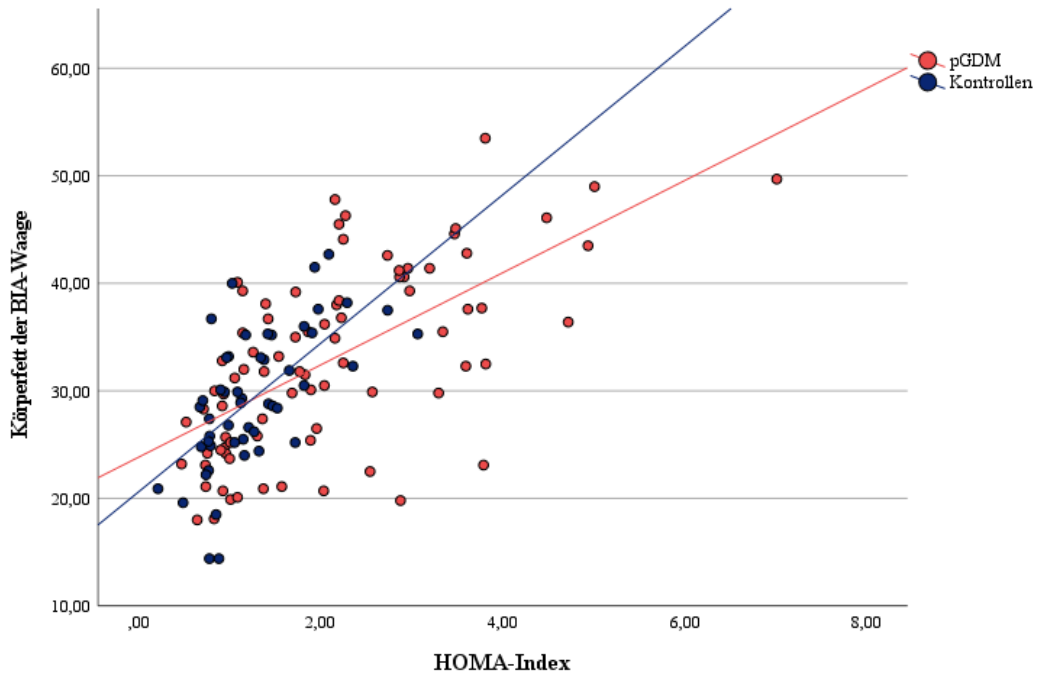


Abbildung 35: Korrelation des HOMA-Indexes und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50).

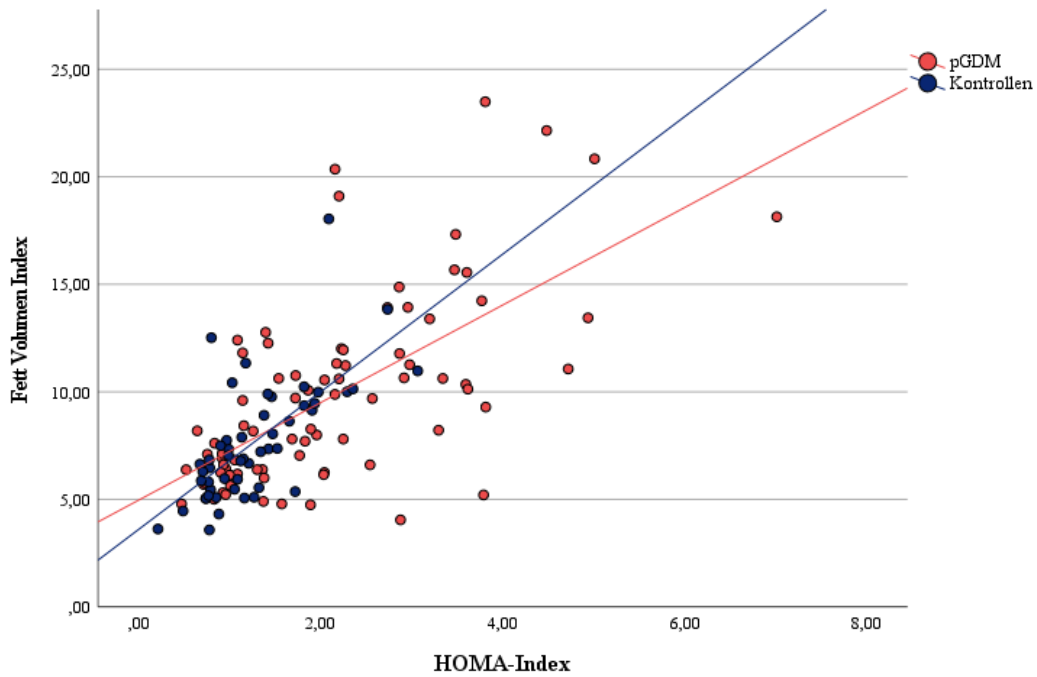


Abbildung 36: Korrelation des HOMA-Indexes und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und den Kontrollen (n = 50).

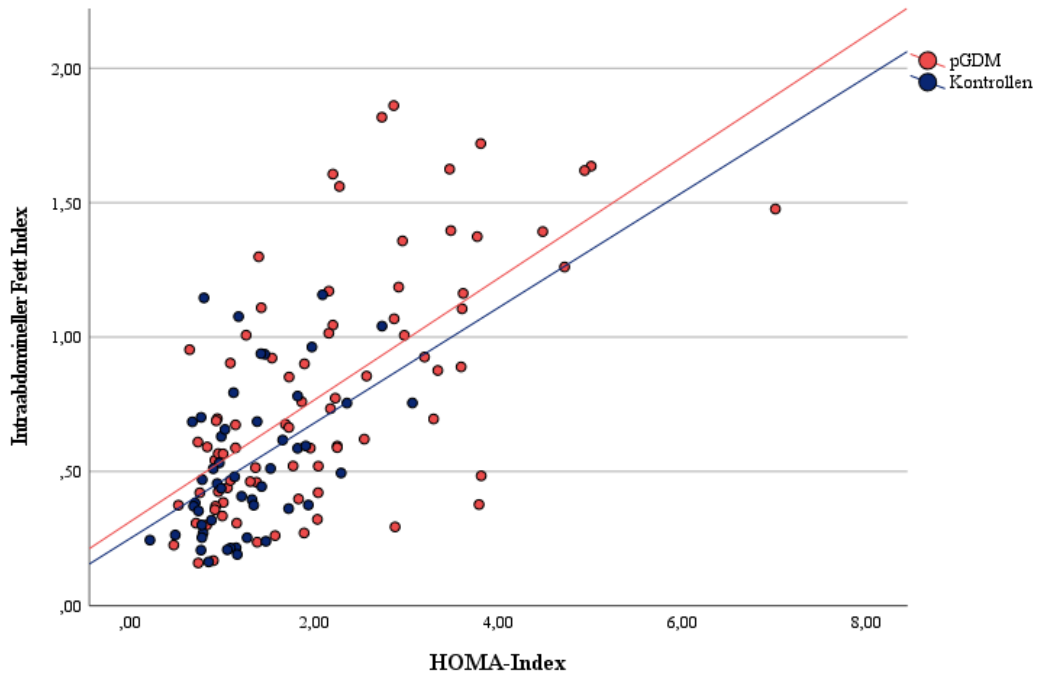


Abbildung 37: Korrelation des HOMA-Indexes und des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und den Kontrollen ($n = 50$).

Korrelationen des HOMA-Indexes mit den Körperfettparametern zur Visite V3:

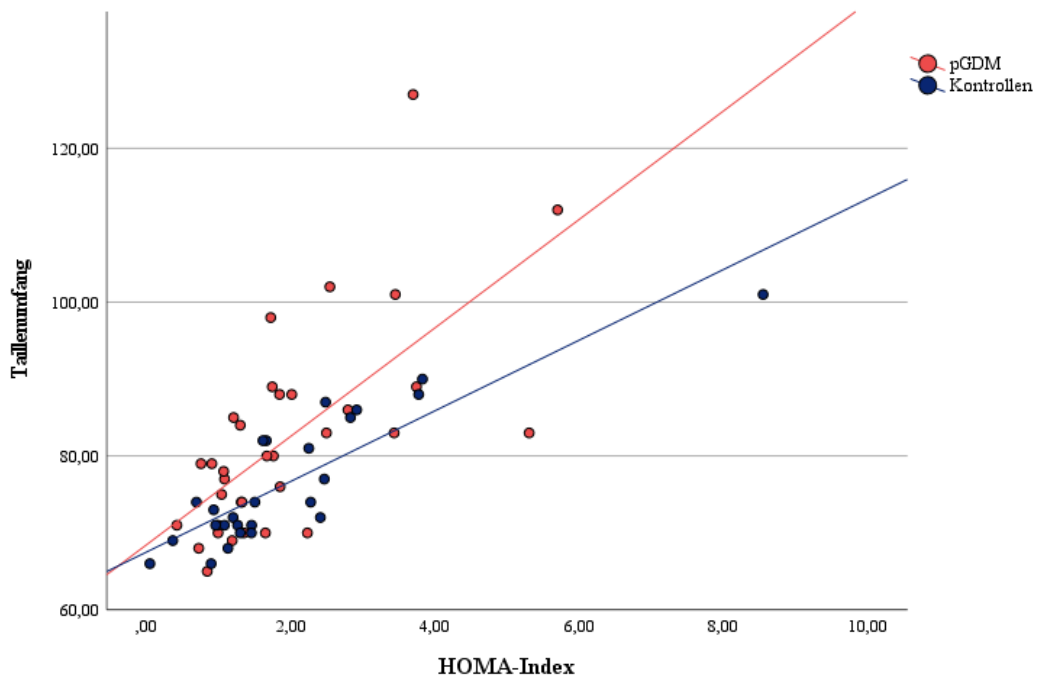


Abbildung 38: Korrelation des HOMA-Indexes und des Taillenumfanges [cm] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) und den Kontrollen ($n = 26$).

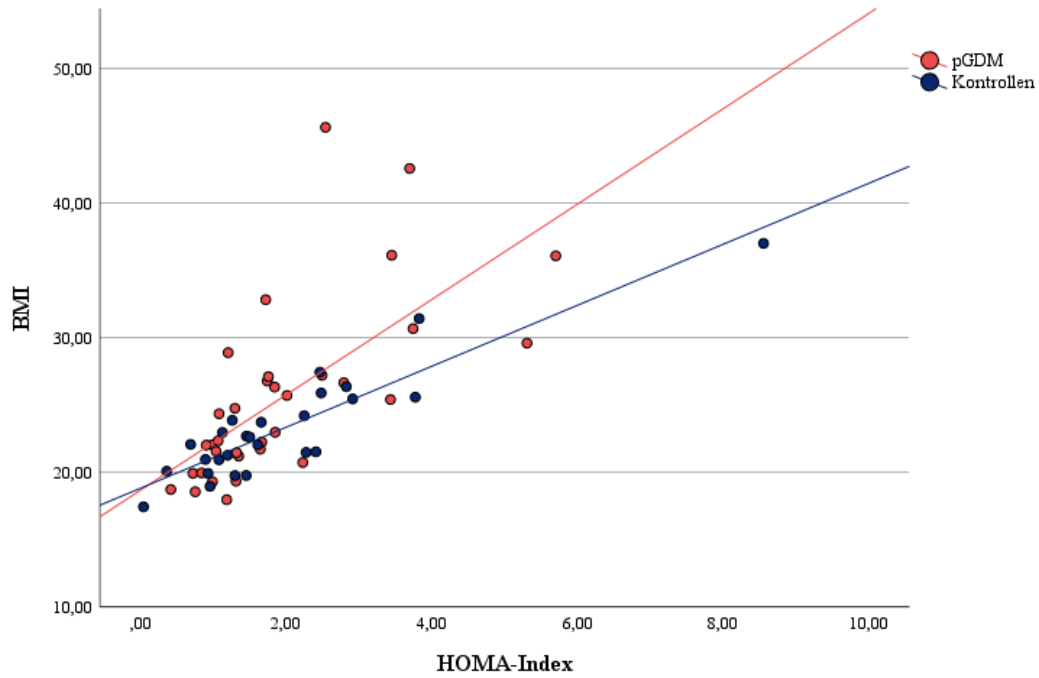


Abbildung 39: Korrelation des HOMA-Indexes und des BMIs [kg/m²] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und den Kontrollen (n = 26).

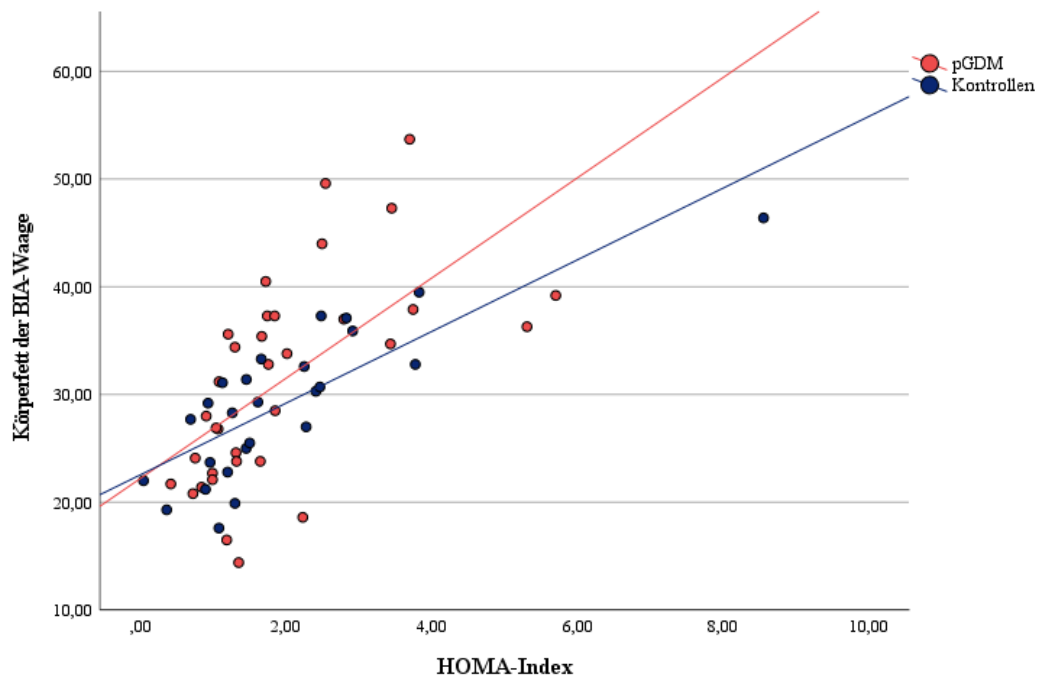


Abbildung 40: Korrelation des HOMA-Indexes und des Körperfettes der BIA-Waage [%] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und den Kontrollen (n = 26).

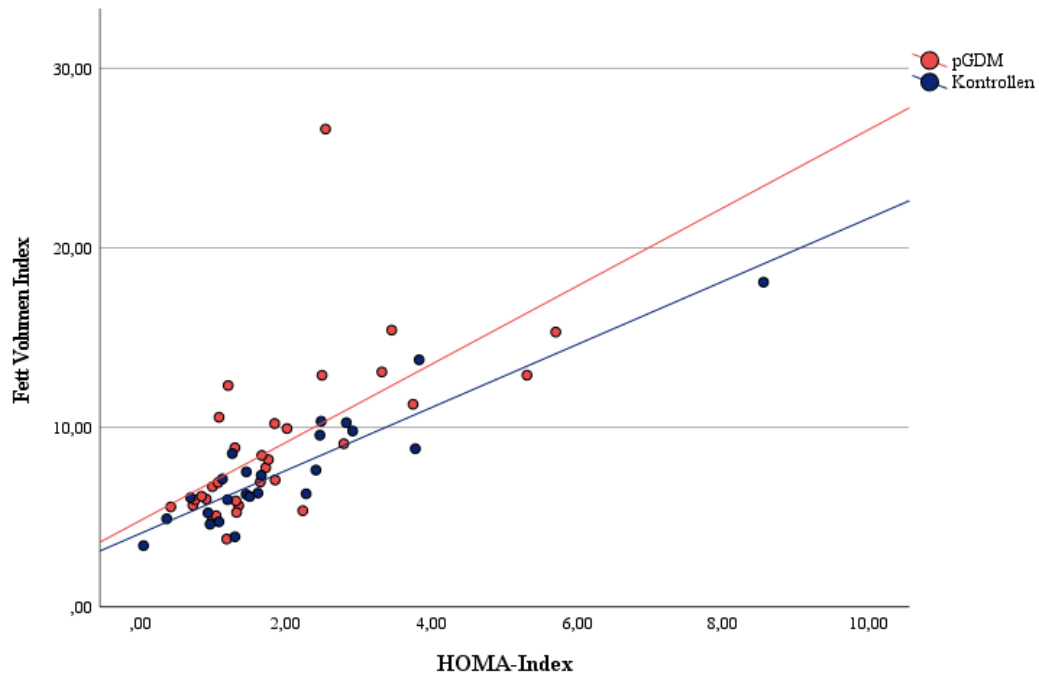


Abbildung 41: Korrelation des HOMA-Indexes und des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 31$) und den Kontrollen ($n = 24$).

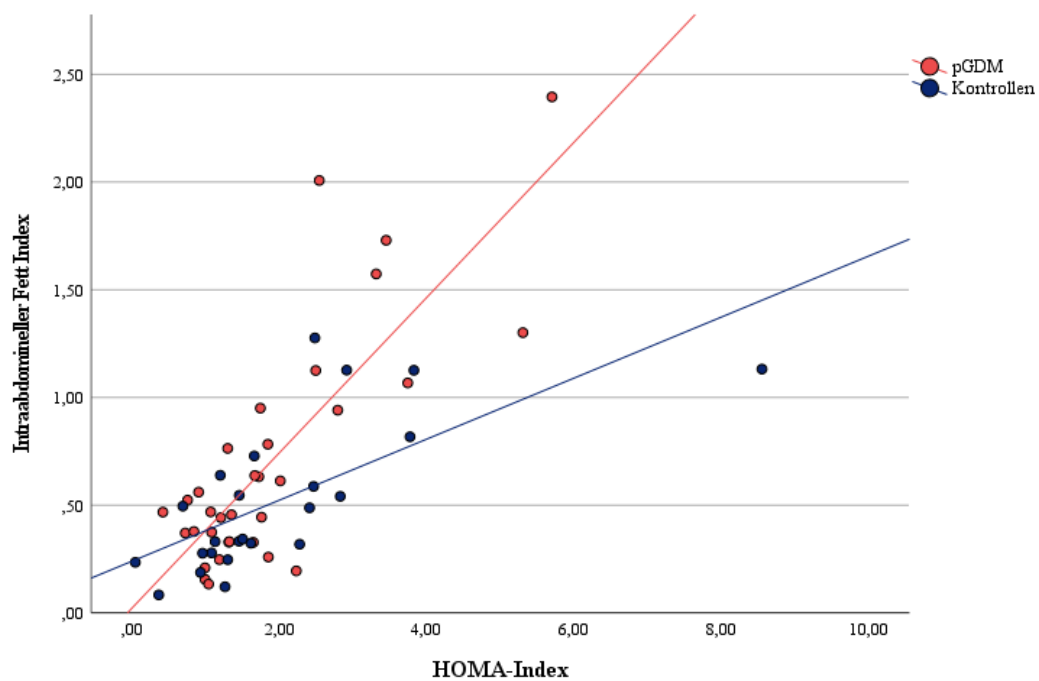


Abbildung 42: Korrelation des HOMA-Indexes und des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 33$) und den Kontrollen ($n = 24$).

Längsschnitt zwischen V1 und V3:

Tabellen 11a und 11b (Anhang A) zeigen die Korrelationskoeffizienten der Körperfettparameter und der Komponenten des metabolischen Syndroms im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen mit p-Werten, aufgeteilt zwischen den Visiten V1 und V3.

Die höchsten Korrelationswerte konnten in beiden Gruppen für die Korrelationen des HOMA-Indexes mit den Körperfettparametern festgestellt werden. Außerdem zeigte sich die Stärke der Korrelation auch zwischen den Visiten V1 und V3 in beiden Gruppen auf hohem Niveau stabil.

In der Kontroll-Kohorte fanden sich sogar nur für den HOMA-Index starke Zusammenhänge in beiden Visiten. Viele Korrelationen der Kontroll-Kohorte zeigten sich statistisch nicht signifikant. Eine Verlaufs-Analyse der Korrelation des MR-graphisch ermittelten Leberfettes mit den Komponenten des metabolischen Syndroms war aufgrund technischer Probleme nicht möglich.

In einem Gruppenvergleich des Verhältnisses von IAFI und MR-graphischem Leberfett zu den Komponenten des metabolischen Syndroms zur Visite V1 zeigten sich jedoch statistisch signifikant höhere Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen (siehe Tabelle 12, Anhang A).

4.3.2 Korrelation der MR-graphischen Körperfett-Indices FVI und IAFI und des MR-graphischen Leberfettes mit den Inkretin-Hormonen GLP-1 und GIP

Die Tabellen 13a, 13b und 13c (siehe Anhang A) zeigen die Korrelationen der MR-graphisch ermittelten Körperfettindices FVI, IAFI und des MR-graphischen Leberfettes mit den Inkretin-Hormonen GLP-1 und GIP, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs zur Visite V1.

Es zeigten sich sowohl für die GIP- und GLP-1-Plasmaspiegel als auch für die GLP-1/Plasmazucker-Ratios zu den Zeiten des OGTTs keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Körperfettindices und dem MR-graphischen Leberfett.

In den Korrelationen der MR-graphischen Fettindices und des MR-graphischen Leberfettes mit der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs konnten jedoch bei den post-Gestationsdiabetikerinnen zumeist signifikante Zusammenhänge nachgewiesen werden. (siehe exemplarisch Abbildung 43ff; **FVI:** GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min. OGTT $\rho = -0,456$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT $\rho = -0,460$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT $\rho = -0,508$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT $\rho = -0,498$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT $\rho = -0,472$ ($p < 0,001$), AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio $\rho = -0,515$ ($p < 0,001$), AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio $\rho = -0,525$ ($p < 0,001$); **IAFI:** GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min. OGTT $\rho = -0,377$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT $\rho = -0,409$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT $\rho = -0,488$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT $\rho = -0,480$ ($p < 0,001$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT $\rho = -0,487$ ($p < 0,001$), AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio $\rho = -0,454$ ($p < 0,001$), AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio $\rho = -0,516$ ($p < 0,001$); **MR-graphisches Leberfett:** GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min OGTT $\rho = -0,163$ ($p = 0,159$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT $\rho = -0,273$ ($p = 0,017$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT $\rho = -0,309$ ($p = 0,007$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT $\rho = -0,328$ ($p = 0,004$), GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT $\rho = -0,317$ ($p = 0,005$), AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio $\rho = -0,231$ ($p = 0,044$), AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio $\rho = -0,332$ ($p = 0,003$))

Bei den Kontrollen fanden sich nur vereinzelt signifikante Korrelationen des FVIs mit der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio (FVI und GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio zu den Zeiten 0 min. OGTT: $\rho = -0,398$ ($p = 0,004$) und 30 min. OGTT: $\rho = -0,353$ ($p = 0,012$) OGTT, sowie der AUC 0-30 min. OGTT $\rho = -0,382$ ($p = 0,006$)). Für die Korrelation des IAFI und des MR-graphischen Leberfettes mit der GLP-1/Plasma-Insulin-Ratio zu den Zeiten des OGTT konnten keine signifikanten Werte festgestellt werden.

Korrelationen des Fett Volumen Indexes mit der AUC 0-30 min und 30-120 min der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio:

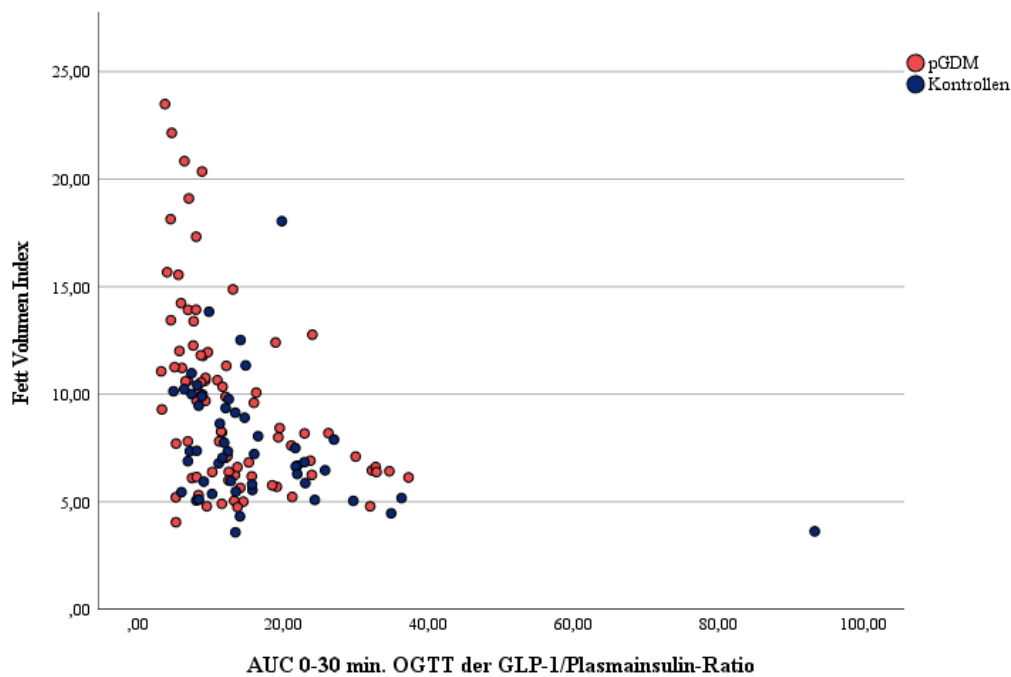


Abbildung 43: Spearman-Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

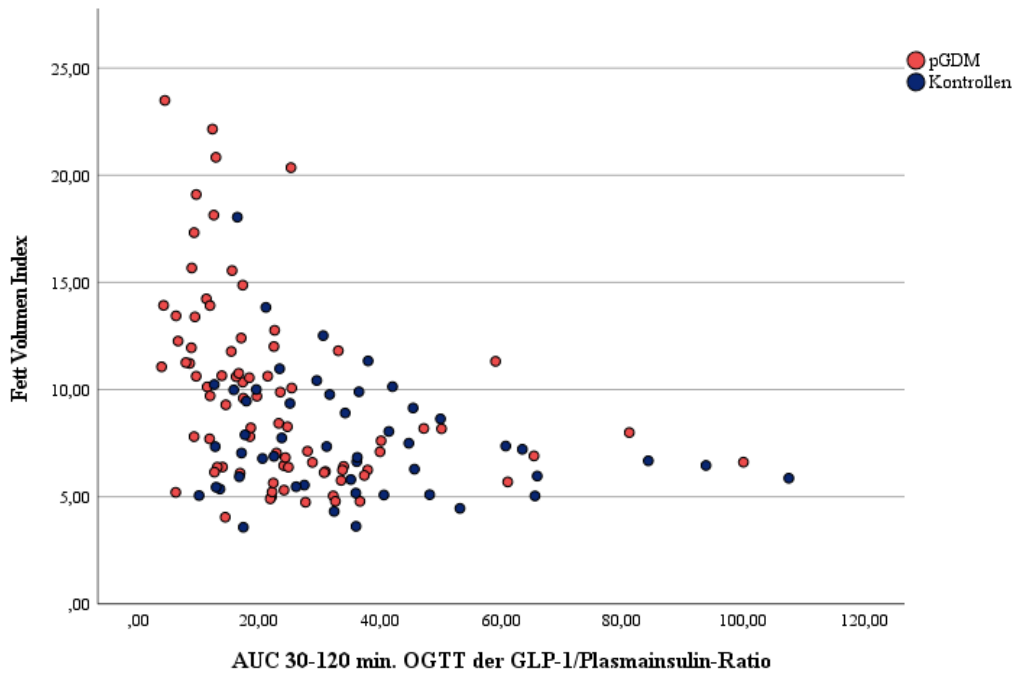


Abbildung 44: Spearman-Korrelation des Fett Volumen Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes mit der AUC 0-30 min. und 30-120 min. der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio:

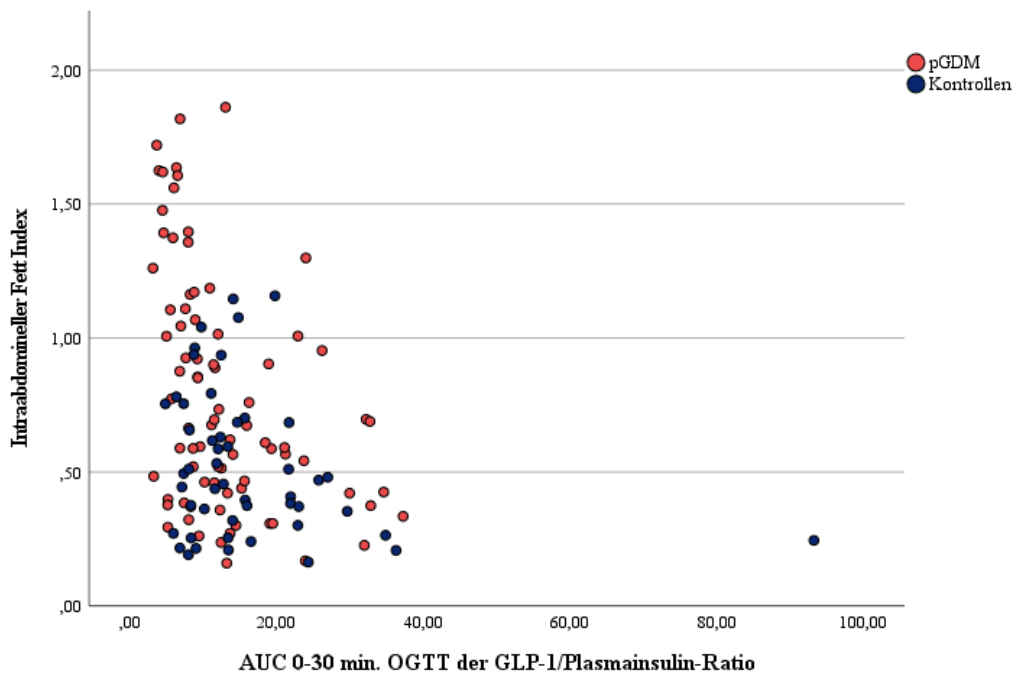


Abbildung 45: Spearman-Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

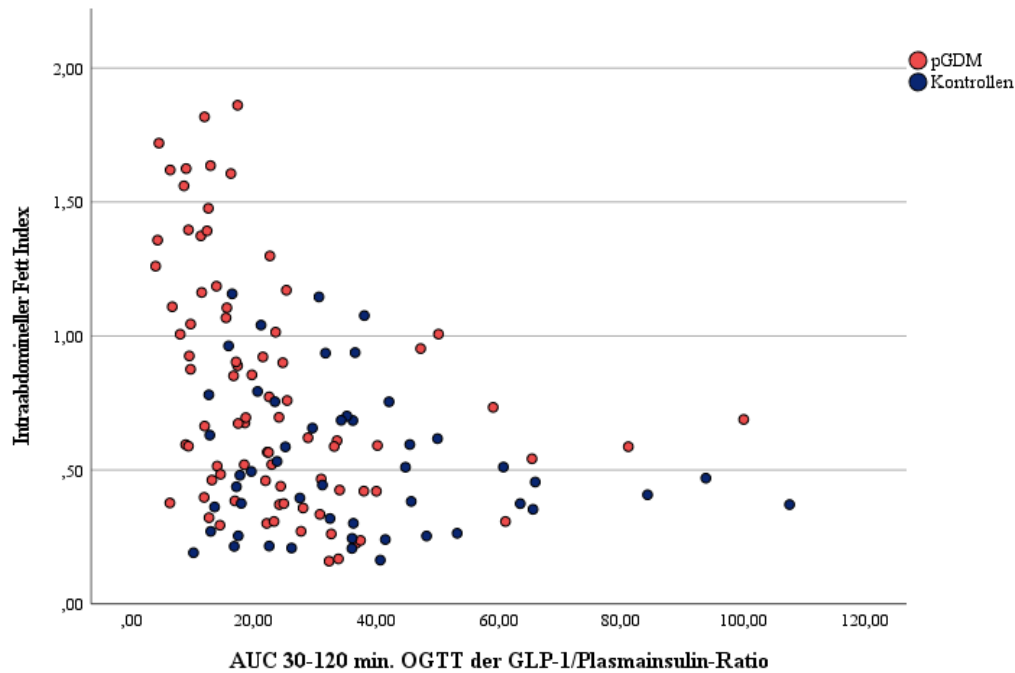


Abbildung 46: Spearman-Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes [dm^3/m^2] und der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 82$) und Kontrollen ($n = 50$) bei Visite V1.

Zur Verdeutlichung des Unterschiedes der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP im Verhältnis zum abdominellen Fettgewebe zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen, wurde ein Gruppenvergleich der Ratios der Körperfettparameter zu den Inkretin-Hormonen angeschlossen (siehe Tabellen 13a und 13b, Anhang A). Hier zeigten sich signifikant höhere Werte der Ratios bei den post-Gestationsdiabetikerinnen (siehe exemplarisch Abbildung 47ff).

Gruppenvergleich des Verhältnisses des IAFIs und MR-graphischen Leberfettes zur AUC GLP-1 0-30 min. und AUC GLP-1 30-120 min.:

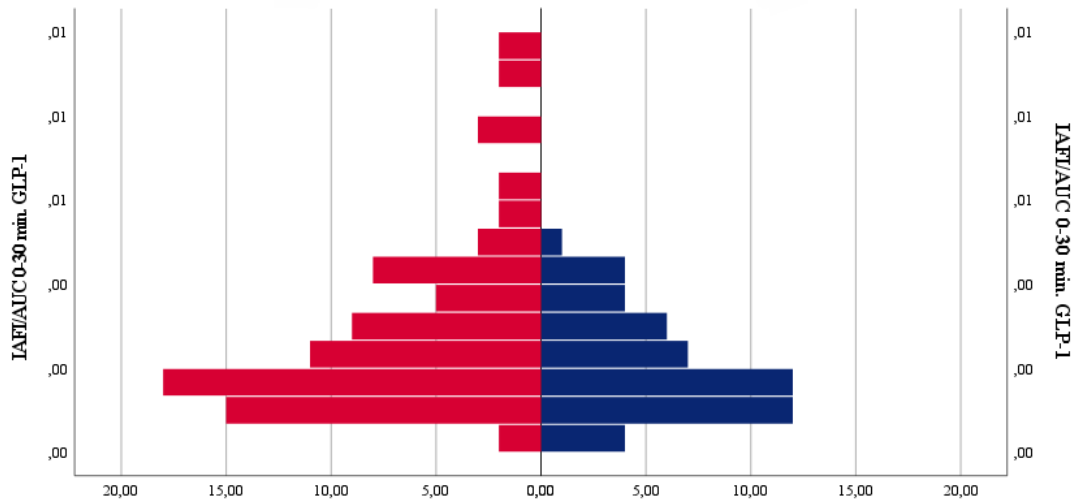


Abbildung 47: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) ($0,002$ ($0,002;0,004$)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,002$ ($0,001;0,003$)), $p = 0,017$.

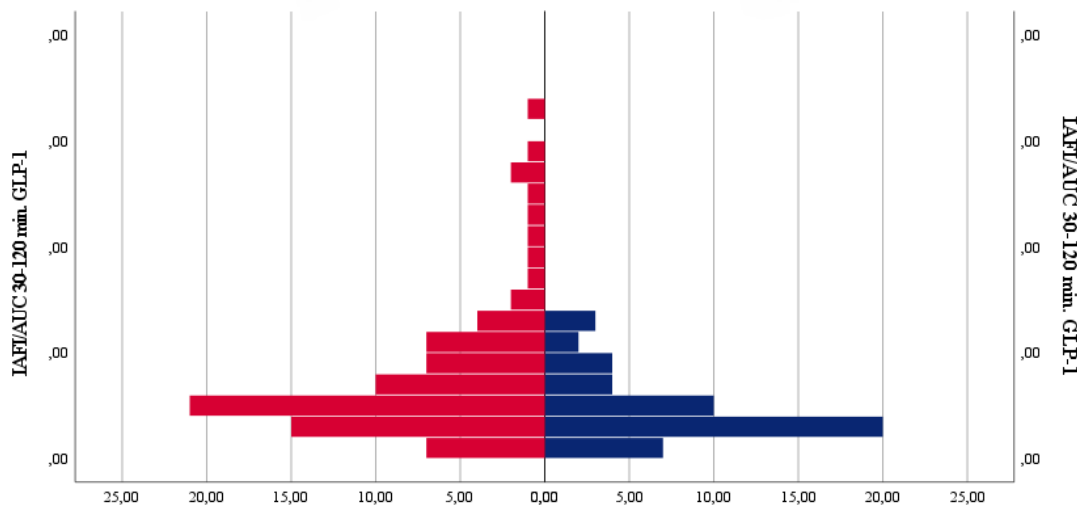


Abbildung 48: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) ($0,5 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3};0,001$)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,3 \times 10^{-3}$ ($0,3 \times 10^{-3};0,7 \times 10^{-3}$)), $p = 0,001$.

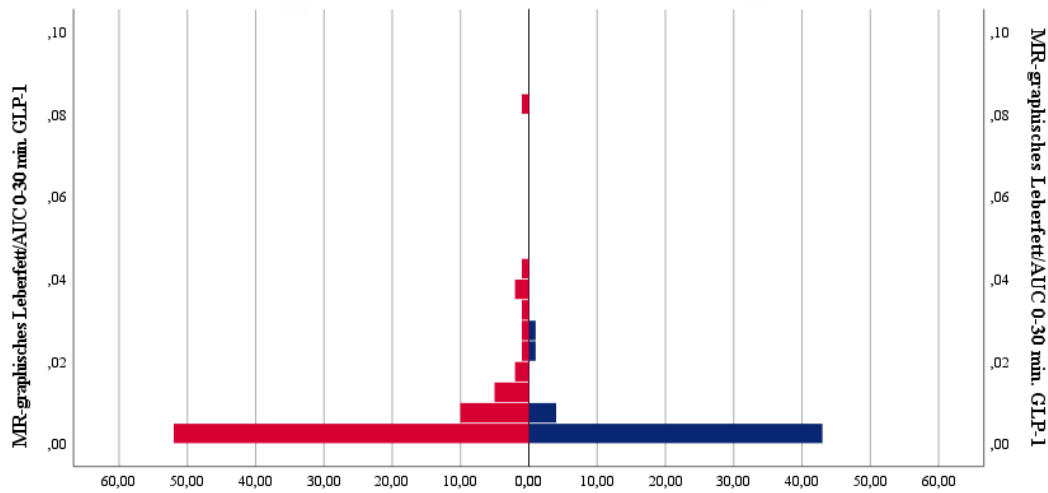


Abbildung 49: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) ($0,002$ ($0,2 \times 10^{-4}$; $0,007$)) und Kontrollen (n = 49; $0,4 \times 10^{-3}$ ($0,000$; $0,003$)), p = 0,012.

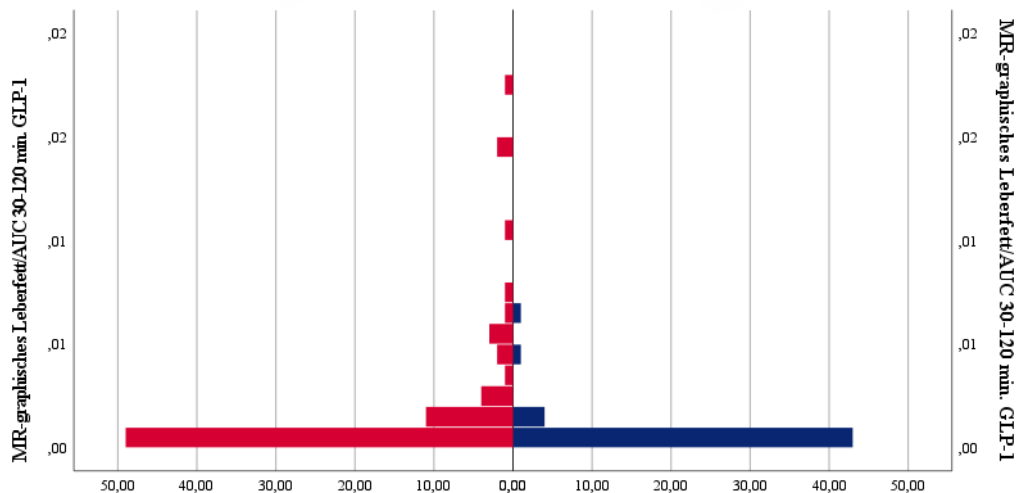


Abbildung 50: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1 Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) ($0,4 \times 10^{-3}$ ($0,5 \times 10^{-5}$; $0,002$)) und Kontrollen (n = 49) ($0,1 \times 10^{-3}$ ($0,000$; $0,6 \times 10^{-3}$)), p = 0,011.

Gruppenvergleich des Verhältnisses des IAFIs und MR-graphischen Leberfettes zur AUC GIP 0-30 min. und AUC GIP 30-120 min.:

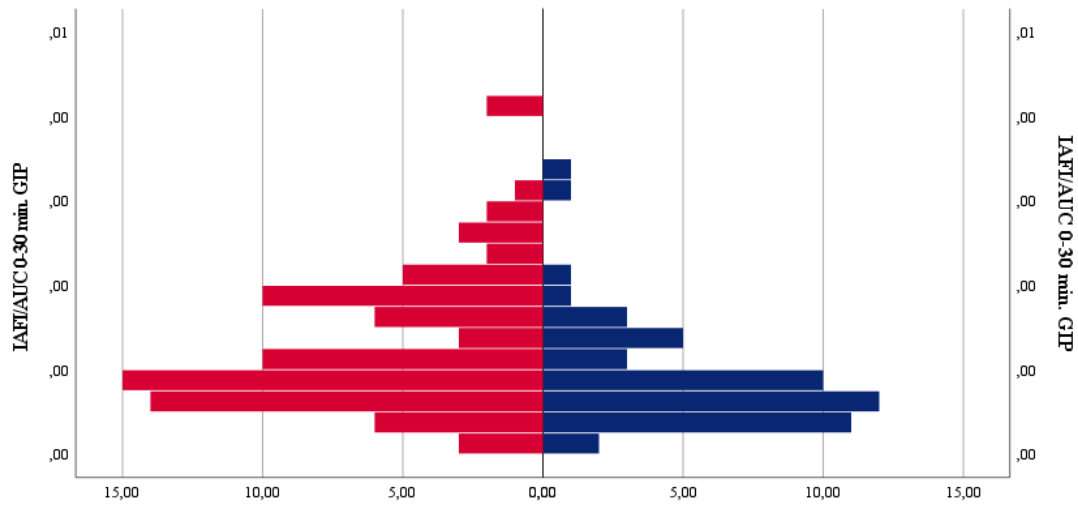


Abbildung 51: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) ($0,001$ ($0,7 \times 10^{-3}; 0,002$)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,7 \times 10^{-3}$ ($0,4 \times 10^{-3}; 0,001$)), $p = 0,002$.

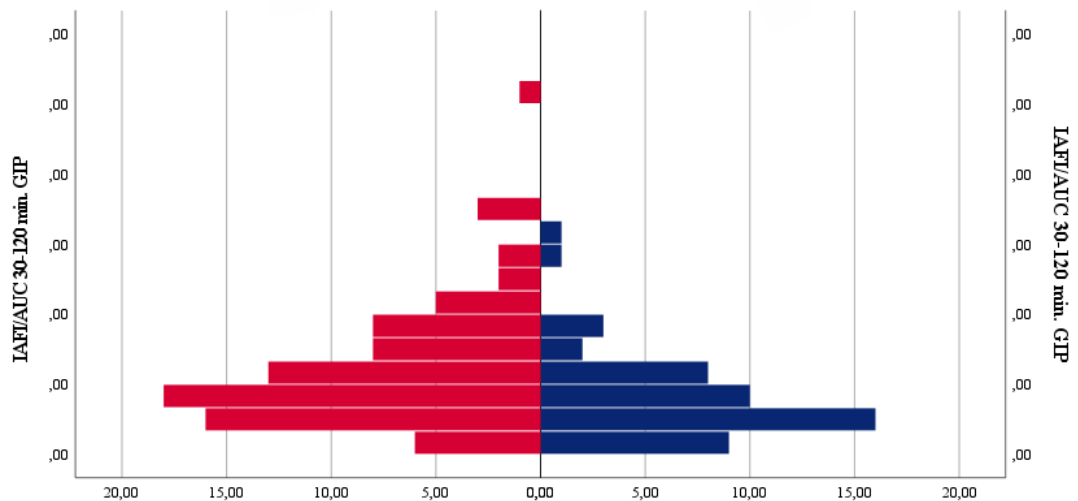


Abbildung 52: Mediane des IAFIs [dm^3/m^2] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 80$) ($0,2 \times 10^{-3}$ ($0,13 \times 10^{-3}; 0,3 \times 10^{-3}$)) und Kontrollen ($n = 50$) ($0,1 \times 10^{-3}$ ($0,9 \times 10^{-4}; 0,2 \times 10^{-3}$)), $p = 0,004$.

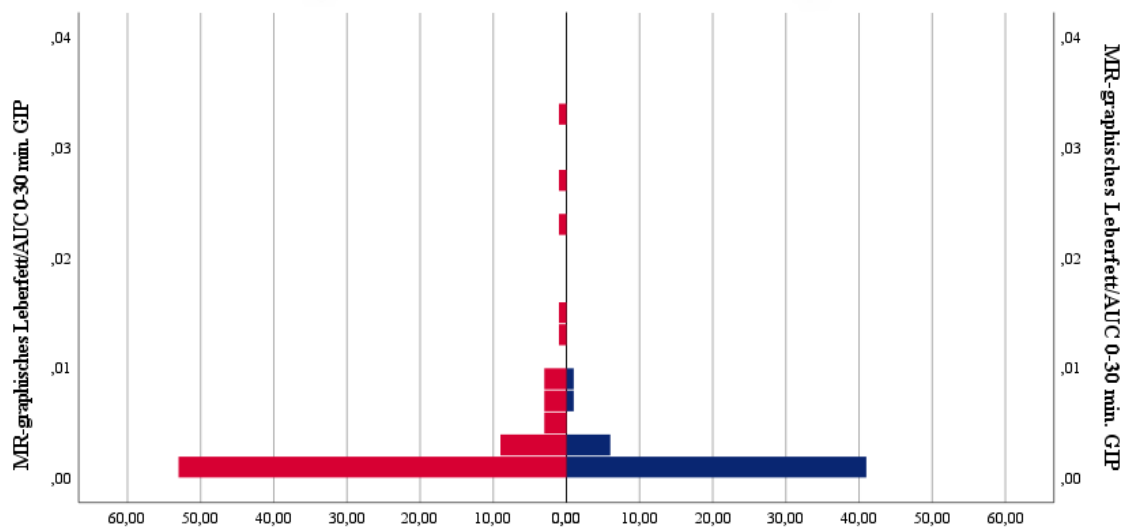


Abbildung 53: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 0-30 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) ($0,8 \times 10^{-3}$ ($0,1 \times 10^{-4}$; $0,003$)) und Kontrollen (n = 49) ($0,2 \times 10^{-3}$ ($0,000$; $0,001$)), p = 0,012.

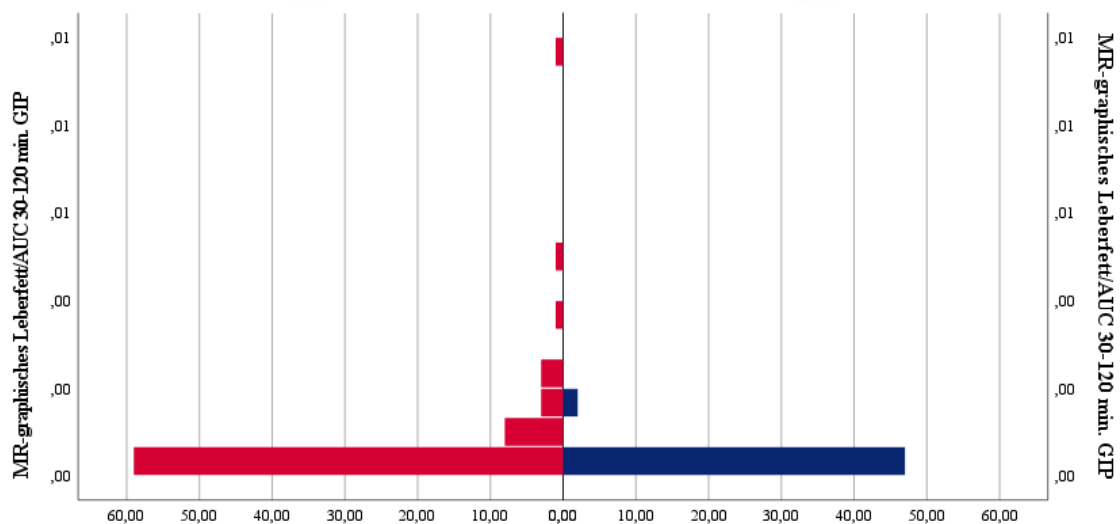


Abbildung 54: Mediane des MR-graphischen Leberfettes [%] im Verhältnis zur AUC 30-120 min. OGTT der GIP-Plasmakonzentration im Vergleich zwischen post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) ($0,2 \times 10^{-3}$ ($0,2 \times 10^{-5}$; $0,6 \times 10^{-3}$)) und Kontrollen (n = 49) ($0,4 \times 10^{-4}$ ($0,000$; $0,2 \times 10^{-3}$)), p = 0,010.

4.4 Prozentuale Veränderungen der Körperfettparameter während des Follow-ups

Tabelle 15 (Anhang A) zeigt die prozentuale Veränderung der Körperfettparameter Taillenumfang, BMI, FVI und IAFI, sowie des HOMA-Indexes zwischen den Visiten V1 und V3 nach post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen getrennt. Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich die mediane prozentuale Veränderung des BMIs sowie des HOMA-Indexes statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Hierbei fiel besonders die negative mediane prozentuale Veränderung des HOMA-Indexes in der Gruppe der pGDM-Probandinnen (-4,35 %) auf, wohingegen in der Kontroll-Gruppe eine Zunahme des HOMA-Indexes um + 39% innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups beobachtet werden konnte ($p = 0,030$; siehe Abbildung 55).

Die mediane prozentuale Veränderung des BMIs lag in der pGDM-Kohorte bei +0,6 %, bei den Kontrollen bei +2,8 % ($p 0,019$; siehe Abbildung 56). Beide Parameter zeigten auch nach Exklusion der Ausreißer statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für die weiteren Körperfettparameter Taillenumfang, FVI und IAFI konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 15, Anhang A).

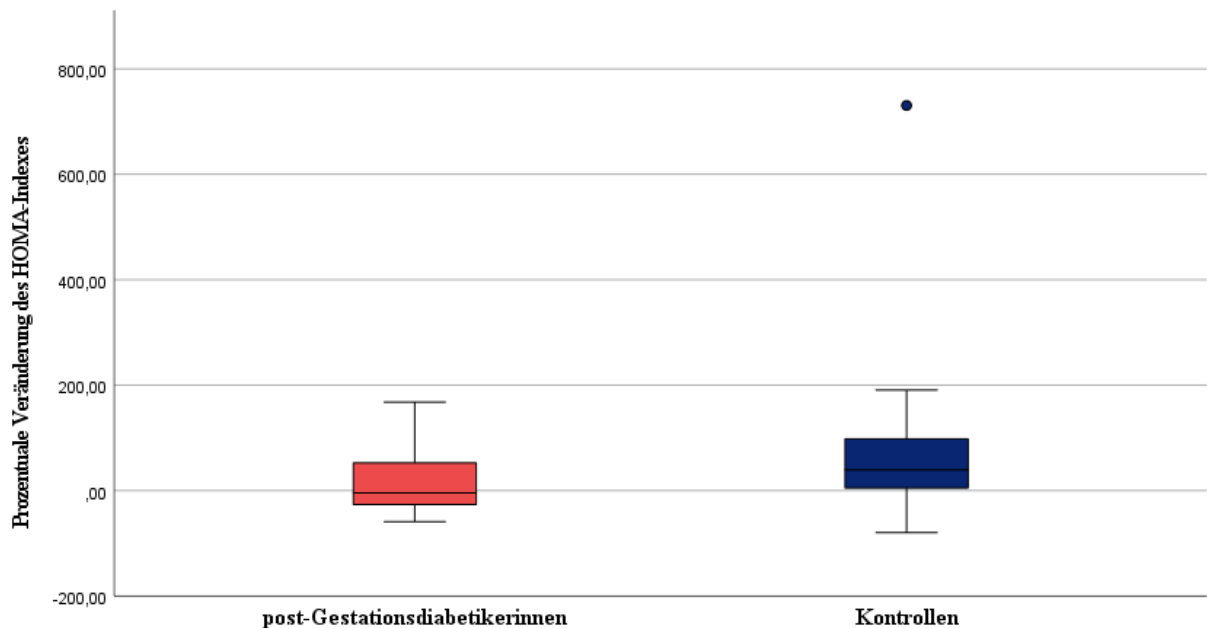


Abbildung 55: Boxplot der medianen prozentualen Veränderung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups des HOMA-Indexes getrennt nach post-Gestationsdiabetikerinnen ($n = 34$) (-4,35% (-27,26;53,61)) und Kontrolle ($n = 27$) (39,20% (3,24;99,96)).

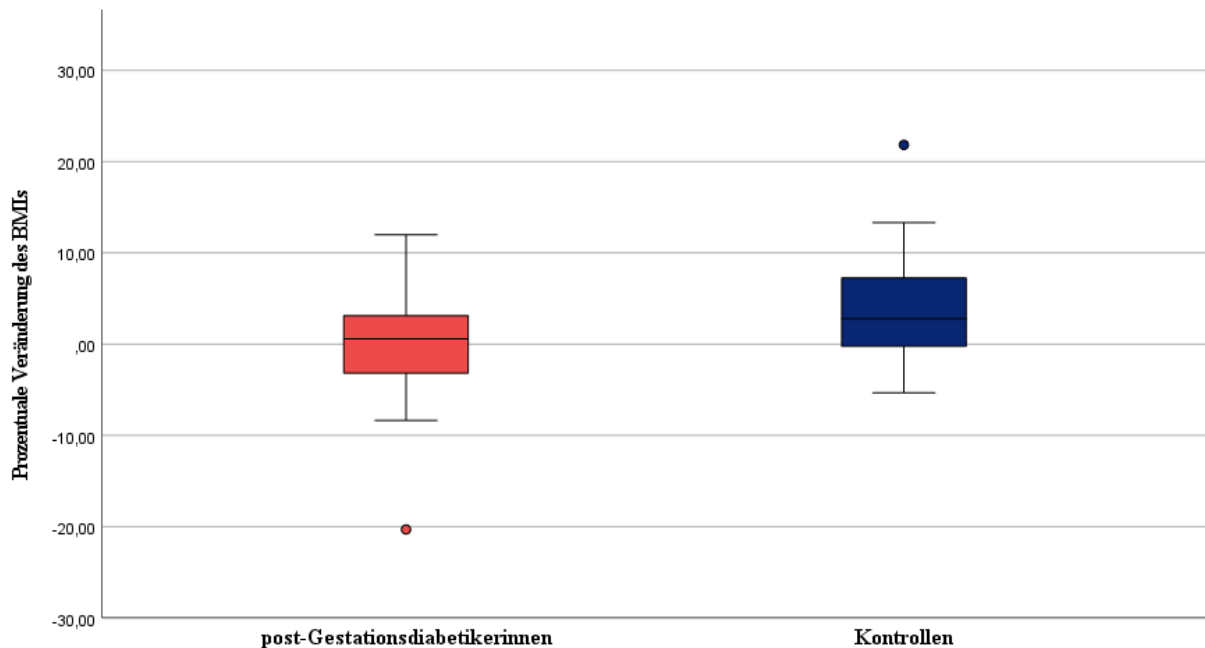


Abbildung 56: Boxplot der medianen prozentualen Veränderung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups des BMIs getrennt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) (0,6% (-3,18;3,23)) und Kontrollen (n = 26) (2,8% (-0,31;7,54)).

Bezüglich der medianen Veränderung des HOMA-Indexes zeigte sich nach Aufteilung der Studienkohorte in eine Gruppe mit BMI unter bzw. über 25 kg/m² ($\hat{=}$ schlank vs. adipös) vor allem bei den Probandinnen mit BMI > 25 kg/m², wenn auch nicht statistisch signifikant, die stärkste prozentuale Veränderung des HOMA-Indexes.

Tabelle 6: Mediane Prozentuale Veränderung des HOMA-Indexes aufgeteilt nach BMI-Status zur Visite V1 und V3

Mediane Prozentuale Veränderung des HOMA-Indexes nach Visite V1 und V3 (n)	BMI < 25 kg/m ²	BMI > 25 kg/m ²	p-Wert ⁺
V1 (39/22)	+ 1,15%	+27,57%	0,558
V3 (38/22)	-0,21%	+32%	0,382

*p ≤ 0,05, +: Kolmogorov-Smirnov-Test

4.5 Korrelation der prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter und des HOMA-Indexes

Tabelle 16 (siehe Anhang A) zeigt die Korrelation der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter Taillenumfang, BMI, FVI und IAFI und des HOMA-Indexes zwischen den Visiten V1 und V3 getrennt nach post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen.

Korrelation der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter:

Bezüglich der medianen prozentualen Veränderung der konventionellen Körperfettparameter Taillenumfang und BMI zeigten sich bei beiden Gruppen positive Zusammenhänge (pGDM $\rho = 0,437$ ($p = 0,010$); Kontrollen $\rho = 0,647$ ($p < 0,001$), siehe Abbildung 57). Beide Gruppen zeigten ebenfalls positive Korrelation der medianen prozentualen Veränderung des BMIs mit der medianen prozentualen Veränderung des FVIs (pGDM $\rho = 0,615$ ($p < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,679$ ($p < 0,001$), siehe Abbildung 58). Auch die medianen prozentualen Veränderungen der beiden MR-graphischen Körperfettindices FVI und IAFI zeigten sich in beiden Gruppen statistisch signifikant positiv miteinander korreliert (pGDM $\rho = 0,698$ ($p < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,524$ ($p = 0,009$), siehe Abbildung 59).

Bei den post-Gestationsdiabetikerinnen zeigte sich außerdem noch ein signifikanter Zusammenhang der medianen prozentualen Veränderung des IAFIs mit der des Taillenumfanges (pGDM $\rho = 0,500$ ($p = 0,004$), Kontrollen $\rho = 0,296$ ($p = 0,161$)), sowie mit der des BMIs (pGDM $\rho = 0,665$ ($p < 0,001$), Kontrollen $\rho = 0,294$ ($p = 0,163$)).

Korrelationen der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter:

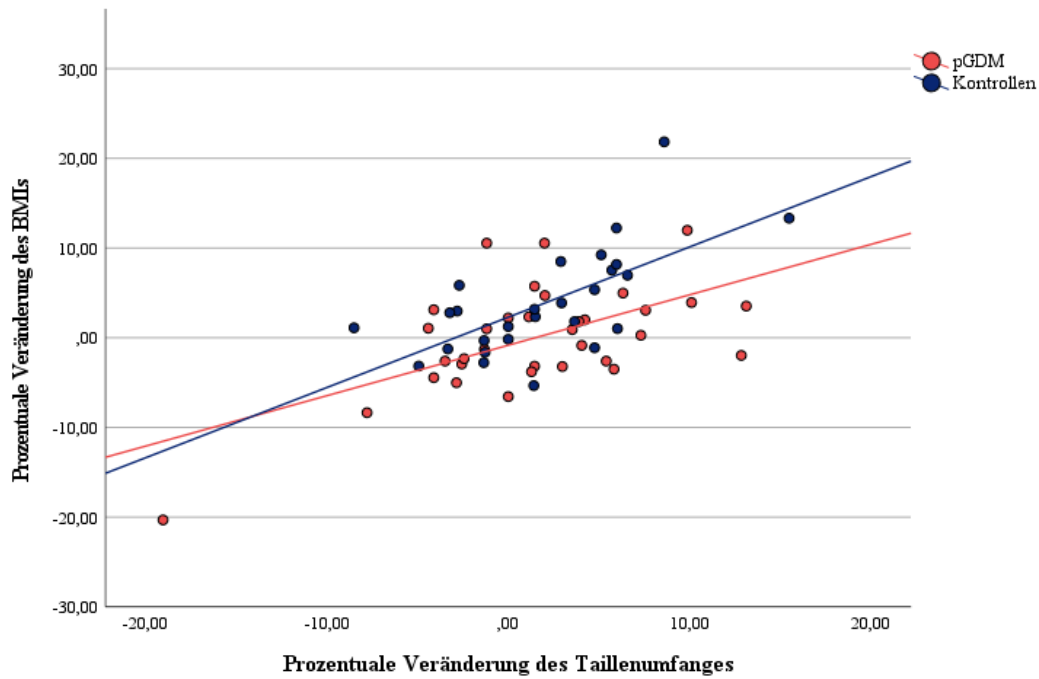


Abbildung 57: Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des BMIs und des Taillenumfanges innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und Kontrollen (n = 27).

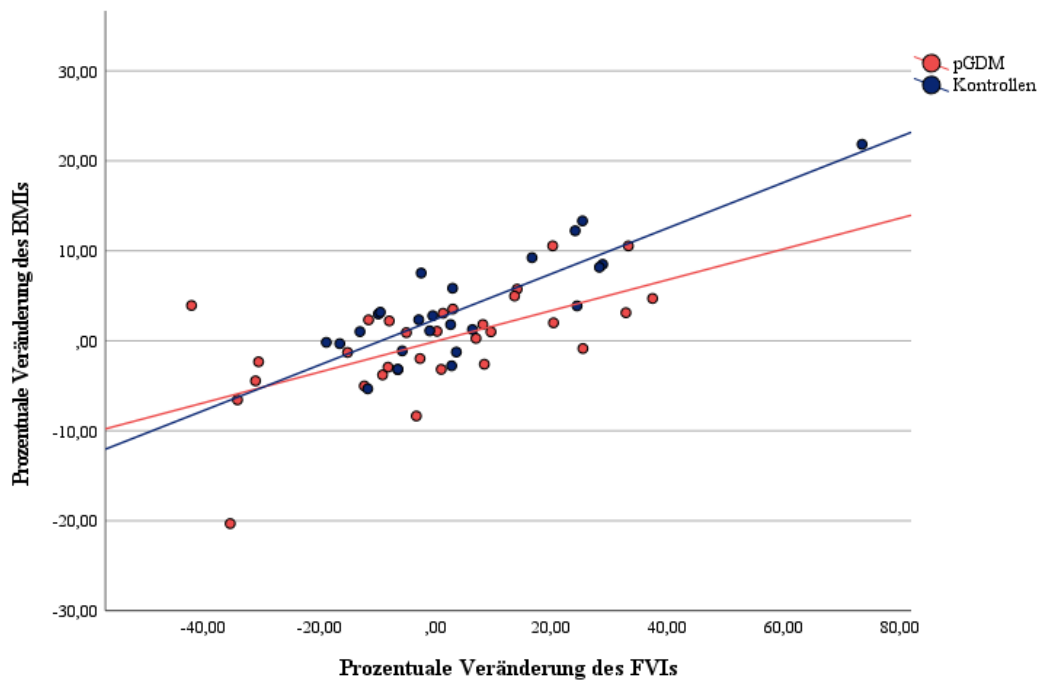


Abbildung 58: Korrelation der medianen prozentualen Veränderung des BMIs und des FVIs innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 31) und Kontrollen (n = 24).

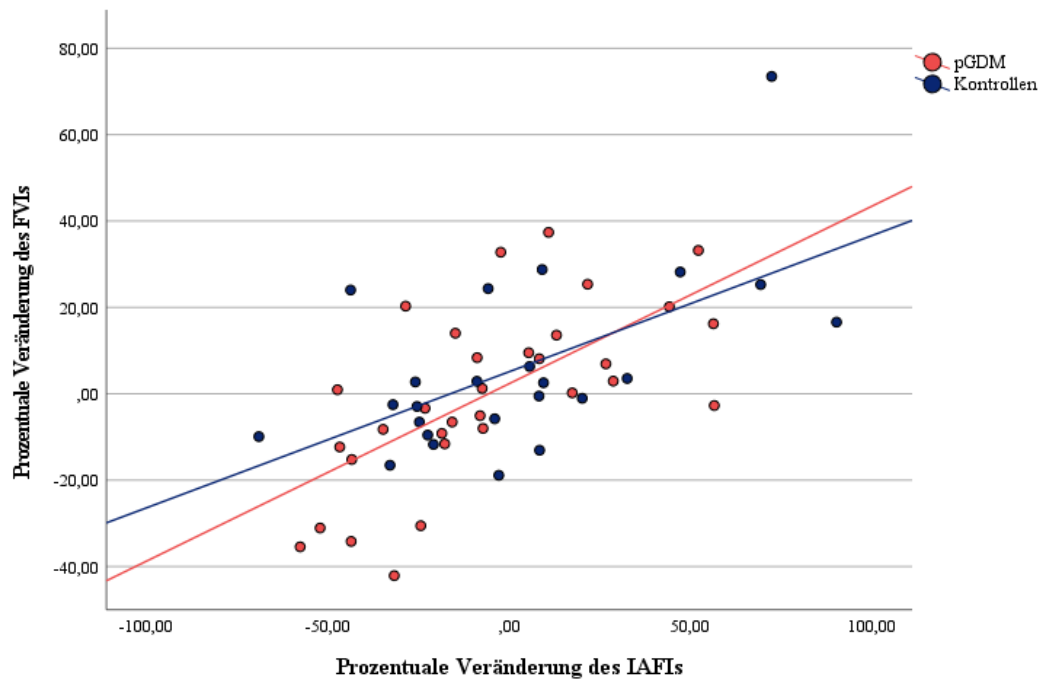


Abbildung 59: Korrelation der medianen prozentualen Veränderung des FVIs und des IAFIs innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 32) und Kontrollen (n = 24).

Korrelationen der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter mit der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes:

Die Korrelationen der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter mit der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes zeigten bei den post-Gestationsdiabetikerinnen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 15, Anhang A). Bei den Kontrollen konnten jedoch statistisch signifikante positive Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des BMIs (Kontrollen $\rho = 0,424$ ($p = 0,031$), pGDM $\rho = 0,297$ ($p = 0,88$), siehe Abbildung 82) und der des IAFIs (Kontrollen $\rho = 0,478$ ($p = 0,018$), pGDM $\rho = 0,026$ ($p = 0,885$), siehe Abbildung 83) mit der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes nachgewiesen werden. Diese zeigten sich in der graphischen Analyse jedoch stark durch Ausreißer beeinflusst.

4.6 Prädiktiver Einfluss von GLP-1, HOMA-Index und den MR-graphischen Fettindices auf die Entstehung einer Insulinresistenz/Typ 2 Diabetes mellitus

4.6.1 Charakteristika der Subgruppe

Für die Analyse der Vorhersagekraft der Entstehung einer Insulinresistenz bzw. eines Typ 2 Diabetes innerhalb von 5 Jahren nach einem Gestationsdiabetes der MR-graphischen Fettindices, des HOMA-Indexes, sowie der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP wurde eine Subgruppe der PPS-Diab-Studienkohorte gebildet, welche unabhängig vom vorherigen GDM-Status innerhalb des 5-Jahres Follow-ups eine Störung des Glucosemetabolismus entwickelte, bzw. normoglykäm blieb (siehe Tabelle 7).

Insgesamt nahmen 138 Frauen am 5-Jahres-Follow-up teil, von welchen 58 auch die MRT-Untersuchung komplettierten. Insgesamt entwickelten 44 Frauen eine Glucosemetabolismusstörung, welche sich auf 23 Probandinnen (52,3%) mit einer IFG, 11 Probandinnen (25,0%) mit einer IGT, 8 Probandinnen (18,2%) mit einer kombinierten IFG + IGT, sowie 2 Probandinnen (4,5%) mit einem manifesten Typ 2 Diabetes mellitus verteilte. 94 Probandinnen blieben während des 5-Jahres Follow-ups normoglykäm, von welchen 56 zur Gruppe der post-Gestationsdiabetikerinnen und 38 zu den Kontrollen zählten. Die Probandinnen der Gruppe mit Glucosemetabolismusstörung verteilten sich auf 33 Probandinnen der post-Gestationsdiabetikerinnen und 11 der Kontrollen.

Bezüglich des Alters bei V1 und der Körpergröße konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Subkohorte festgestellt werden. Der Zeitpunkt der Baseline-Visite lag bei den normoglykäm Probandinnen jedoch signifikant vor dem der Probandinnen mit Glucosemetabolismusstörung (normoglykäm: $0,76 \pm 0,24$ Jahre, nicht-normoglykäm: $0,86 \pm 0,24$ Jahre, $p = 0,041$), außerdem wurden ein signifikant höheres Gewicht und ein höherer BMI dieser Probandinnen im Vergleich zu den normoglykäm Probandinnen festgestellt (Gewicht: normoglykäm: $64,86 \pm 11,62$ kg, nicht-normoglykäm: $74,97 \pm 16,71$ kg, $p = 0,002$, BMI: normoglykäm: $23,32 \pm 4,13$ kg/m², nicht-normoglykäm: $27,07 \pm 6,27$ kg/m², $p = 0,001$).

Für die MR-graphischen Fettindices, sowie den HOMA-Index zeigten sich signifikant höhere Werte in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung (**FVI**: Glucosemetabolismusstörung $9,99$ dm³/m² ($6,94$ dm³/m²; $12,70$ dm³/m²), normoglykäm $6,87$ dm³/m² ($5,58$ dm³/m²; $9,54$

dm³/m²), p = 0,001; **IAFI:** Glucosemetabolismusstörung 0,76 dm³/m² (0,58 dm³/m²;1,03 dm³/m²), normoglykäm 0,47 dm³/m² (0,36 dm³/m²;0,68 dm³/m²), p = 0,001; **HOMA-Index:** Glucosemetabolismusstörung 2,09 dm³/m² (1,04 dm³/m²;3,25 dm³/m²), normoglykäm 1,16 dm³/m² (0,83 dm³/m²;1,83 dm³/m²), p = 0,004). Auch für das MR-graphische Leberfett konnten höhere Werte in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung gefunden werden, erreichten aber keine statistische Signifikanz (Glucosemetabolismusstörung 0,35 % (0,00 %;1,00 %), normoglykäm 0,67 % (0,17 %;2,83%), p = 0,069).

Die Plasma-GLP-1- und Plasma-GIP-Spiegel zu den Zeiten des OGTT erbrachten, ebenso wie die AUCs 0-30 min. und 30-120 min. der GLP-1- und GIP-Spiegel zu den Zeiten des OGTTs, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 6).

Zudem wurde das Verhältnis der GLP-1-Spiegel zur Plasmaglukose und zum Plasmainsulin berechnet: Hier fanden sich signifikante niedrigere Werte bei Probandinnen mit Glucosemetabolismusstörung für die GLP-1/Plasmazucker-Ratio zu den Zeiten 30 min., 60 min., 90 min., 120 min., AUC 30-120 min. und der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten 0 min., 60 min., 90 min., 120 min., AUC 0-30 min. und AUC 30-120 min. des OGTTs.

(GLP-1/Plasmazucker-Ratio 0 min: Glucosemetabolismusstörung 0,03 (0,03;0,05), normoglykäm 0,03 (0,03;0,05), p = 0,880, **30 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,09 (0,07; 0,11), normoglykäm 0,11 (0,08;0,15), p = 0,025, **60 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,08 (0,06;0,1), normoglykäm 0,1 (0,07;0,14), p = 0,006, **90 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,08 (0,06;0,12), normoglykäm 0,11 (0,08;0,16), p = 0,008, **120 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,09 (0,06;0,11), normoglykäm 0,11 (0,08;0,16), p = 0,008 des OGTT, **AUC 0-30 min:** Glucosemetabolismusstörung 2,11 (1,67;2,95), normoglykäm 1,92 (1,66;2,28), p = 0,057, **AUC 30-120 min:** Glucosemetabolismusstörung 7,43 (6,11;9,9), normoglykäm 9,57 (6,79;13,34), p = 0,003, **GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,42 (0,27;0,55), normoglykäm 0,56 (0,32;0,88), p = 0,020, **30 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,32 (0,21; 0,48), normoglykäm 0,28 (0,17;0,43), p = 0,214, **60 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,17 (0,10;0,3), normoglykäm 0,25 (0,15;0,36), p = 0,027, **90 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,21 (0,13;0,34), normoglykäm 0,30 (0,18;0,48), p = 0,007, **120 min:** Glucosemetabolismusstörung 0,20 (0,12;0,34), normoglykäm 0,31 (0,19;0,51), p = 0,006, **AUC 0-30 min:** Glucosemetabolismusstörung 11,33 (7,98;15,08), normoglykäm 13,58 (8,55;21,66), p = 0,045), **AUC 30-120 min:** Glucosemetabolismusstörung 20,53 (12,65;31,97), normoglykäm 28,29 (16,83;39,37), p = 0,011).

Tabelle 7: Baseline Charakteristika der Subgruppe normoglykäm (n = 94) und nicht-normoglykäm (n = 44) Probandinnen innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups.

Parameter	Normoglykäm	Nicht-Normoglykäm	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)	94 (68,1)	44 (31,9)	
Ursprüngliche Gruppe pGDM/Kontrolle [n]	56/38	33/11	
Zeit zwischen Entbindung und V1 [Jahre] (Mittelwert ± SD)	0,76 (± 0,24)*	0,86 (± 0,24) ⁺	0,041
Glucosemetabolismusstatus bei V3 (n ≙ %-Anteil)			
NGT	94 (100%)		< 0,001^{&}
IFG		23 (52,3%)	
IGT		11 (25,0%)	
IFG + IGT		8 (18,2%)	
T2DM		2 (4,5%)	
Alter [Jahre] bei V1 (Mittelwert ± SD)	35,64 (± 3,94)	36,5 (± 4,66)	0,166
Größe [cm] (Mittelwert ± SD)	166,81 (± 6,24)*	166,67 (± 6,13) ⁺	0,769
Gewicht [kg] (Mittelwert ± SD)	64,86 (± 11,62)*	74,97 (± 16,71) ⁺	0,002
BMI [kg/m ²] (Mittelwert ± SD)	23,32 (± 4,13)*	27,07 (± 6,27) ⁺	0,001
MR-graphische Fettindices			
Fett Volumen Index V1 [dm ³ /m ²] (Median (Q1;Q3))	6,87 (5,58;9,54)	9,99 (6,94;12,70)	0,001
Intraabdomineller Fett Index V1 [dm ³ /m ²] (Median (Q1;Q3))	0,47 (0,36;0,68)	0,76 (0,58;1,03)	0,001
MR-graphisches Leberfett [%] (Median (Q1;Q3))	0,35 (0,00;1,00)	0,67 (0,17;2,83)	0,069
Plasmazucker			
Plasmazucker 0 min. OGTT [mg/dl] (Q1;Q3)	91,00 (87,00;96,00)	101,50 (97,00;108,00)	< 0,001
Plasmazucker 30 min. OGTT [mg/dl] (Q1;Q3)	144,50 (124,00;158,50)	163,00 (146,00;184,00)	< 0,001
Plasmazucker 60 min. OGTT [mg/dl] (Q1;Q3)	125,00 (104,75;155,00)	168,50 (127,00;194,25)	< 0,001
Plasmazucker 90 min. OGTT [mg/dl] (Q1;Q3)	104,50 (89,75;124,25)	153,50 (109,00;188,75)	< 0,001
Plasmazucker 120 min. OGTT [mg/dl] (Q1;Q3)	99,00 (90,00;113,00)	133,00 (100,50;171,75)	< 0,001
Plasmainsulin			
Plasmainsulin 0 min. OGTT [μU/ml] (Q1;Q3)	6,25 (4,50;9,53)	9,00 (6,03;15,38)	0,005
Plasmainsulin 30 min. OGTT [μU/ml] (Q1;Q3)	52,40 (38,35;77,93)	64,80 (31,50;93,20) [#]	0,728
Plasmainsulin 60 min. OGTT [μU/ml] (Q1;Q3)	62,65 (43,80;93,48)	73,25 (48,30;101,95)	0,317
Plasmainsulin 90 min. OGTT [μU/ml] (Q1;Q3)	43,70 (30,05;67,78)	62,25 (44,98;94,75)	< 0,001
Plasmainsulin 120 min. OGTT [μU/ml] (Q1;Q3)	40,30 (29,15;59,55)	67,25 (39,63;82,40)	< 0,001
Laborchemische Testung			
HOMA			
HOMA Index V1 (Median (Q1;Q3))	1,16 (0,83;1,83)	2,09 (1,04;3,25)	0,004
Laborchemische Testung			
GIP			
GIP OGTT 0 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	4,59 (3,91;6,29)	4,64 (3,94;5,54)	0,615
GIP OGTT 30 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	39,26 (27,82;50,52)	37,29 (25,67;45,31)	0,622
GIP OGTT 60 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	40,68 (27,85;50,6)	38,18 (29,07;51,96)	0,891

Ergebnisse

GIP OGTT 90 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	40,50 (30,66;53,37)	40,53 (26,27;50,02)	0,482
GIP OGTT 120 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	41,51 (29,18;53,81)	36,92 (27,53;47,89)	0,443
GIP AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	662,90 (488,15;855,73)	650,45 (445,18;748,33)	0,668
GIP AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	3760,50 (2712,25;4574,75)	3608,50 (2437,25;4328,00)	0,612
Laborchemische Testung			
GLP			
GLP-1 OGTT 0 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	3,01 (2,46;4,41)	3,3 (2,70; 4,50)	0,490
GLP-1 OGTT 30 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	15,29 (11,07;21,81)	13,79 (11,00;18,30)	0,198
GLP-1 OGTT 60 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	13 (9,10;16,87)	10,92 (8,94;14,92)	0,241
GLP-1 OGTT 90 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	12,48 (8,73;16,15)	11,61 (8,49;13,95)	0,246
GLP-1 OGTT 120 min. [pmol/l] (Median (Q1;Q3))	11,11 (8,12;15,57)	11,08 (8,26;12,64)	0,337
GLP-1 AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	287,10 (213,68;388,93)	264,60 (221,03;322,43)	0,378
GLP-1 AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	1175,50 (883,05;1498,75)	1058,00 (864,08;1336,50)	0,190
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,56 (0,32;0,88)	0,42 (0,27;0,55)	0,020
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,32 (0,21;0,48)	0,28 (0,17;0,43)	0,214
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,25 (0,15;0,36)	0,17 (0,10;0,3)	0,027
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,30 (0,18;0,48)	0,21 (0,13;0,34)	0,007
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,31 (0,19;0,51)	0,20 (0,12;0,34)	0,006
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	13,58 (8,55;21,66)	11,33 (7,98;15,08)	0,045
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	28,29 (16,83;39,37)	20,53 (12,65;31,97)	0,011
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 0 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,03 (0,03;0,05)	0,03 (0,03;0,05)	0,880
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,11 (0,08;0,15)	0,09 (0,07;0,11)	0,025
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 60 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,1 (0,07;0,14)	0,08 (0,06;0,1)	0,006
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 90 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,11 (0,08;0,16)	0,08 (0,06;0,12)	0,008
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,11 (0,08;0,16)	0,09 (0,06;0,11)	0,008
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	2,11 (1,67;2,95)	1,92 (1,66;2,28)	0,057
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	9,57 (6,79;13,34)	7,43 (6,11;9,9)	0,003

p-Werte ohne Markierung wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt, p-Werte mit [&] wurden mittels Fischer-Exakt-Test ermittelt, p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 64, #: n = 43, +: n = 33.

4.6.2 Regressionsanalyse

Tabellen 8 und 9 zeigen eine bivariat logistische Regression der Parameter FVI, IAFI, MR-graphisches Leberfett, HOMA-Index, sowie der GLP-1- und GIP-Plasmaspiegel und der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs.

In der bivariat logistischen Regression wurde die Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5 Jahres-Follow-ups als abhängige Variable kodiert. Die GLP-1- und GIP-Plasmaspiegel, deren AUCs, sowie die Ratios von GLP-1/Plasmazucker und GLP-1/Plasmainsulin zu den Zeiten des OGTTs, sowie die MR-graphischen Körperfettparameter FVI, IAFI und Leberfett und der HOMA-Index fungierten als unabhängige Variablen zur Vorhersage einer Glucosemetabolismusstörung.

Unter den MR-graphischen Fettindices zeigte besonders der IAFI der Visite V1 eine positive logistische Regression ($R = 1,516$; $p = 0,009$). Auch der FVI und HOMA-Index der Visite V1 ergaben positiv prädiktive Werte (FVI V1 ($R = 0,195$; $p = 0,002$), HOMA-Index V1 ($R = 0,580$; $p = 0,007$)). Für das MR-graphische Leberfett konnte keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für die Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung gezeigt werden ($R = 0,117$, $p = 0,158$). Auch nach Adjustierung der abhängigen Variablen FVI, IAFI und HOMA-Index für das Alter zeigten sich diese signifikant in der Vorhersage einer Glucosemetabolismusstörung. Bei zusätzlicher Adjustierung nach ursprünglichem Fall-Kontroll-Status und BMI über bzw. unter 25 kg/m^2 ($\hat{=}$ schlank vs. adipös) konnte keine statistische Signifikanz mehr erreicht werden (siehe Tabelle 8).

Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups der Parameter FVI, IAFI und HOMA-Index:

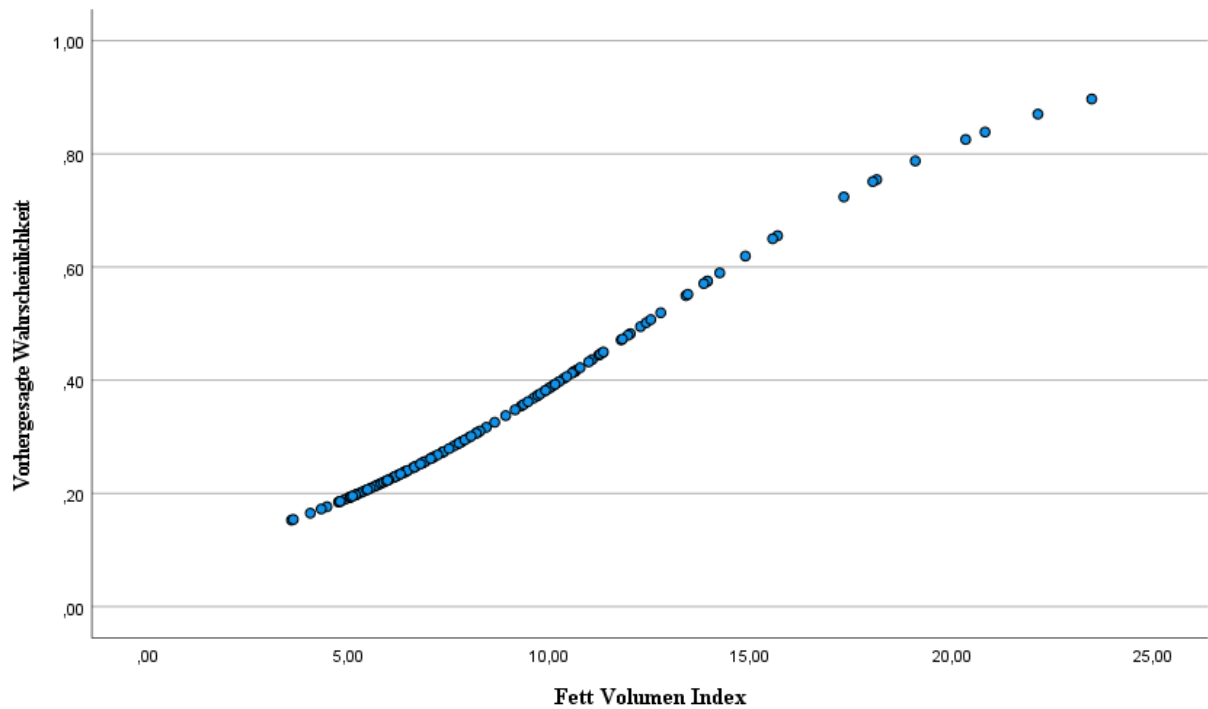


Abbildung 60: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand des Fett Volumen Indexes bei Visite V1 (n = 138).

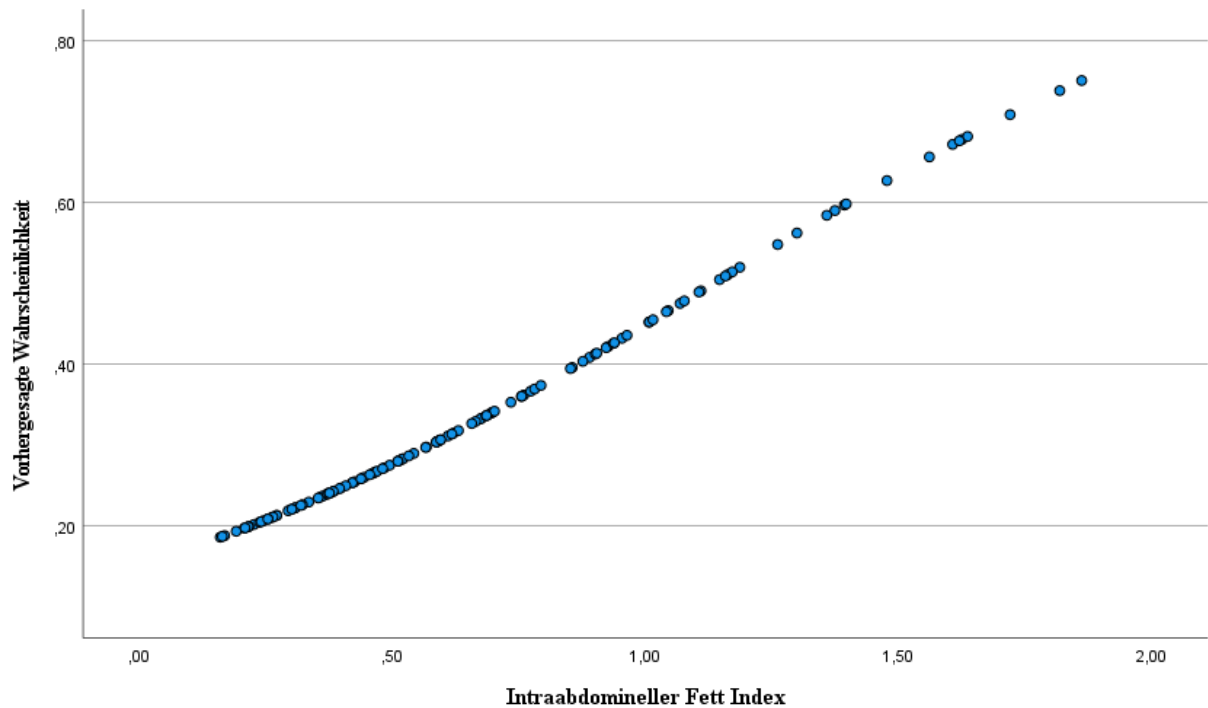


Abbildung 61: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand des Intraabdominellen Fett Indexes bei Visite V1 (n = 138).

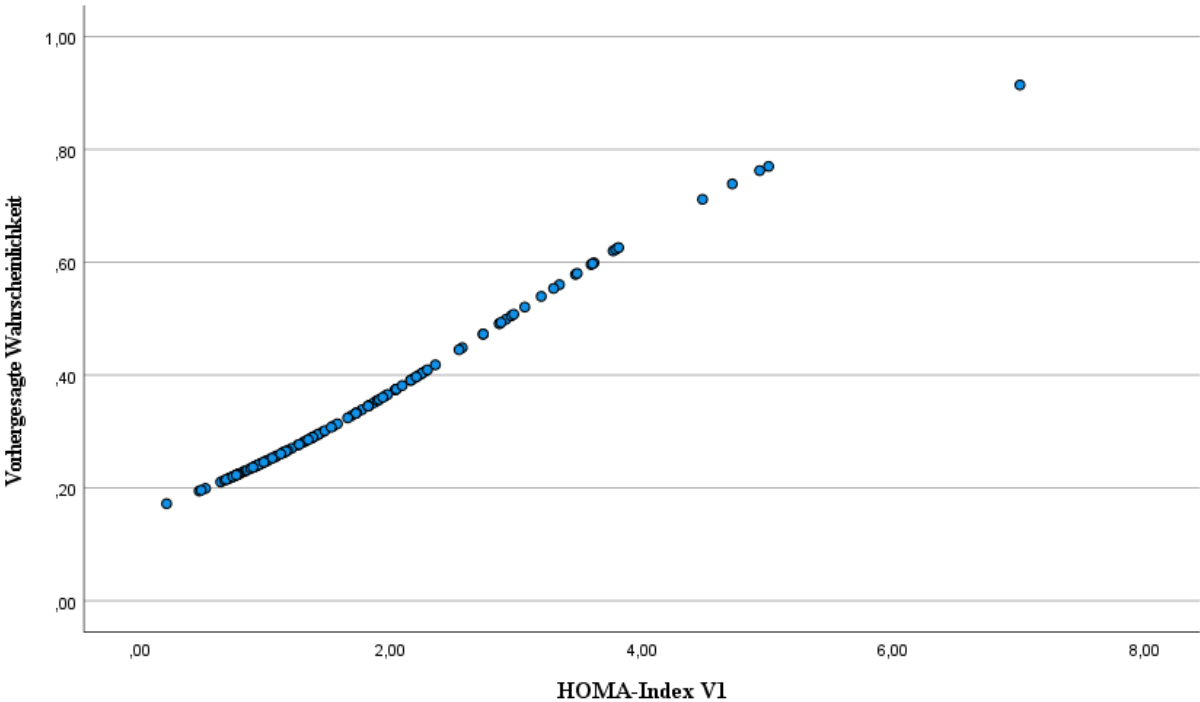


Abbildung 62: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand des HOMA-Indexes bei Visite V1 (n = 138).

Tabelle 8: Logistische Regression mit FVI, IAFI und HOMA-Index als unabhängige Variablen.

Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Ursprungsmodell	Regressionskoeffizient (Konfidenzintervall)		
			Modell 1	Modell 2	Modell 3
GMS⁺	FVI	0,195 (1,073 - 1,375)*	0,224 (1,093 - 1,431)**	0,217 (1,083 - 1,426)*	0,172 (0,963 - 1,463)
	Alter		0,147 (1,027 - 1,308)*	0,144 (1,022 - 1,306)*	0,142 (1,019 - 1,304)*
	Fall-Kontroll-Status			-0,211 (0,298 - 2,202)	0,514 (0,292 - 2,187)
	Schlank vs. adipös				0,418 (0,336 - 6,864)
	IAFI	1,516 (1,460 - 14,208)*	1,684 (1,633 - 17,765)*	1,588 (1,401 - 17,109)*	0,490 (0,280 - 9,498)
	Alter		0,131 (1,014 - 1,282)*	0,128 (1,010 - 1,280)*	0,128 (1,006 - 1,284)*
	Fall-Kontroll-Status			-0,245 (0,288 - 2,132)	-0,331 (0,257 - 2,003)
	Schlank vs. adipös				1,159 (0,824 - 12,330)
	HOMA-Index	0,580 (1,175 - 2,712)*	0,643 (1,240 - 2,918)*	0,635 (1,173 - 3,032)*	0,337 (0,738 - 2,477)
	Alter		0,136 (1,018 - 1,290)*	0,136 (1,016 - 1,291)*	0,134 (1,012 - 1,293)*
	Fall-Kontroll-Status			-0,043 (0,331 - 2,775)	-0,152 (0,290 - 2,546)
	Schlank vs. adipös				1,042 (0,904 - 8,886)

*GMS = Glucosemetabolismusstörung, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$,

Die „reinen“ GIP- und GLP-1-Plasmaspiegel, sowie deren AUCs, zeigten sich nicht signifikant in der Vorhersage einer Glucosemetabolismusstörung (**GIP**: 0 min. OGTT: $R = -0,019$ ($p = 0,828$), 30 min. OGTT: $R = -0,002$ ($p = 0,882$), 60 min. OGTT: $R = 0,001$ ($p = 0,916$), 90 min. OGTT: $R = -0,006$ ($p = 0,583$), 120 min. OGTT: $R = -0,002$ ($p = 0,871$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,000116$ ($p = 0,866$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,000027$ ($p = 0,830$), **GLP-1**: 0 min. OGTT: $R = 0,077$ ($p = 0,461$), 30 min. OGTT: $R = -0,032$ ($p = 0,197$), 60 min. OGTT: $R = -0,024$ ($p = 0,358$), 90 min. OGTT: $R = -0,032$ ($p = 0,250$), 120 min. OGTT: $R = -0,036$ ($p = 0,265$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,002$ ($p = 0,286$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = 0,000413$ ($p = 0,229$)).

Die Ratios von GLP-1 zu Plasmazucker und Plasmainsulin hingegen, zeigten vor allem zu den späten Zeiten des OGTTs signifikant negativ prädiktive Werte für die Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung (siehe exemplarisch Abbildung 63ff). Für die GLP-1/Plasmazucker-Ratio zeigten sich zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 min. signifikant negativ prädiktive Werte (0 min. OGTT: $R = 1,192$ ($p = 0,898$), 30 min. OGTT: $R = -10,502$ ($p = 0,016$), 60 min. OGTT: $R = -8,925$ ($p = 0,022$), 90 min. OGTT: $R = -5,917$ ($p = 0,049$), 120 min. $R = -6,724$ ($p = 0,036$)). Ebenso fanden sich hier negativ prädiktive Werte der frühen (0-30 min.) und späten Phase (30-120 min.) des OGTTs (AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,504$ ($p = 0,029$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,099$ ($p = 0,025$)), welche teilweise auch nach Adjustierung für Alter und für den ursprünglichen Fall-Kontroll-Status signifikant blieben. Nach Adjustierung für BMI über bzw. unter 25 kg/m^2 ($\hat{=}$ schlank vs. adipös) konnte keine Signifikanz mehr nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

Auch für die GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zeigten sich signifikant negativ prädiktive Werte zu den Zeitpunkten 60, 90 und 120 min., sowie in der späten Phase (AUC 30-120 min.) des OGTTs (0 min. OGTT: $R = -0,232$ ($p = 0,433$), 30 min. OGTT: $R = -0,897$ ($p = 0,319$), 60 min. OGTT: $R = -2,365$ ($p = 0,047$), 90 min. OGTT: $R = -2,228$ ($p = 0,018$), 120 min. OGTT: $R = -1,956$ ($p = 0,022$), AUC 0-30 min. OGTT: $R = -0,017$ ($p = 0,343$), AUC 30-120 min. OGTT: $R = -0,027$ ($p = 0,024$)). Nach Adjustierung für das Alter zeigten sich alle Werte weiterhin statistisch signifikant, bei einigen (GLP-1/Plasmazucker-Ratio 90 min. OGTT und AUC 30-120 min. GLP-1/Plasmazucker-Ratio) konnte auch nach Adjustierung für den ursprünglichen Fall-Kontroll-Status statistische Signifikanz festgestellt werden. Bei zusätzlicher Adjustierung nach BMI über oder unter 25 kg/m^2 ($\hat{=}$ schlank vs. adipös) konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups der GLP-1/Plasmazucker- bzw. GLP-1/Plasmainsulin-Ratios:

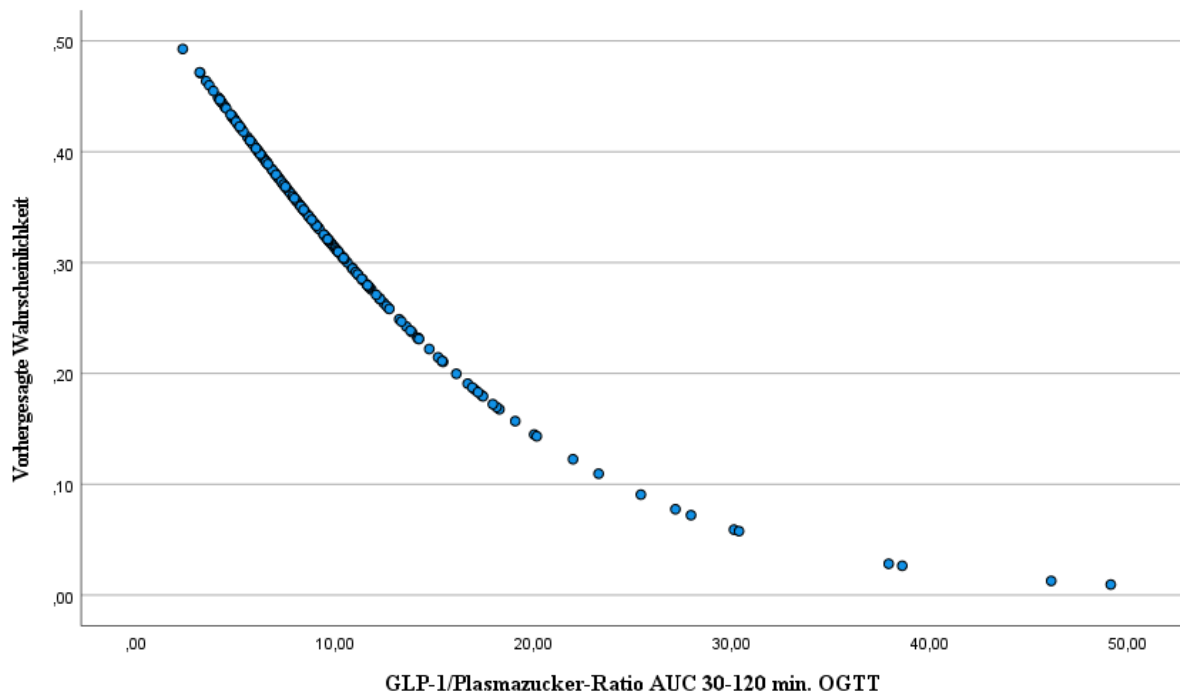


Abbildung 63: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmazucker-Ratio (n = 138).

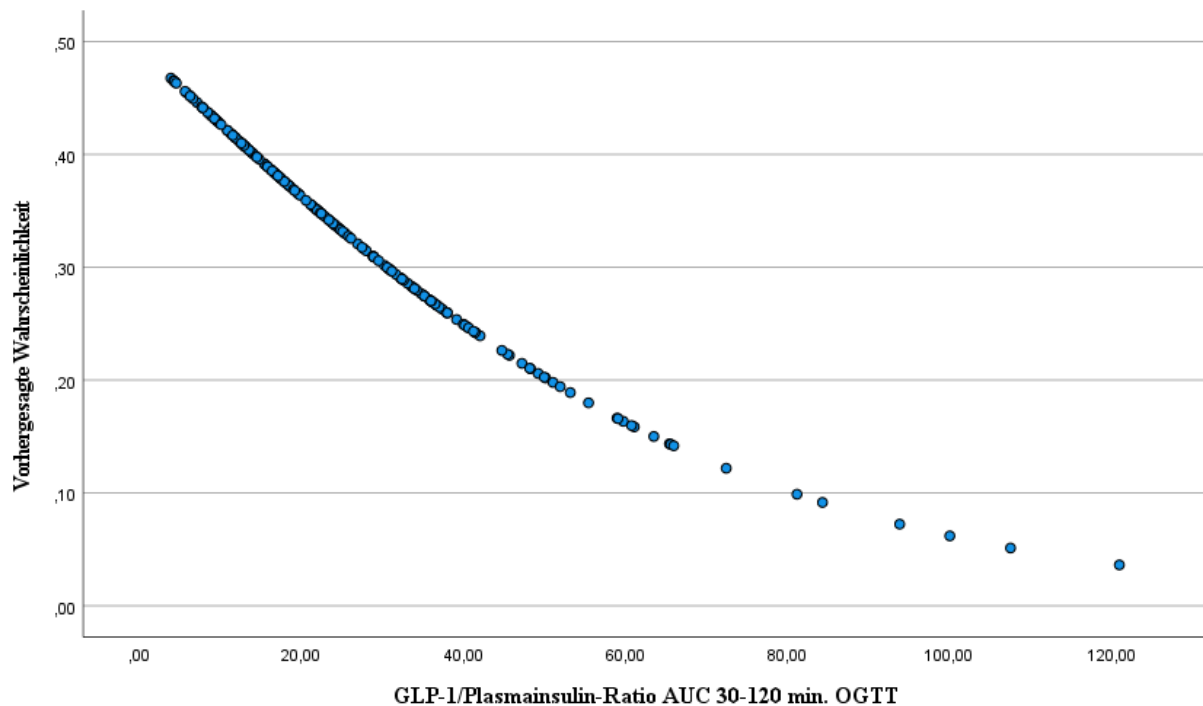


Abbildung 64: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit [%] des Auftretens einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups anhand der AUC 30-120 min. OGTT der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio (n = 138).

Tabelle 9: Logistische Regression mit GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio als unabhängige Variablen.

Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Regressionskoeffizient (Konfidenzintervall)			
		Ursprungsmodell	Modell 1	Modell 2	Modell 3
GMS⁺	GLP-1/ Plasmazucker 30 min. OGTT	-10,502 (0,000 – 0,137)*	-10,246 (0,000 – 0,163)*	-10,310 (0,000 – 0,189)*	-11,057 (0,000 – 1,304)
	Alter		0,045 (0,956 – 1,145)	0,043 (0,953 – 1,143)	0,126 (1,000 – 1,286)*
	Fall-Kontroll-Status			-0,648 (0,230 – 1,187)	-0,364 (0,253 – 1,909)
	Schlank vs. adipös				1,389 (1,525 – 10,547)**
	GLP-1/ Plasmazucker 60 min. OGTT	-8,925 (0,000 – 0,284)*	-8,582 (0,000 – 0,400)*	-7,908 (0,000 – 8,30)*	-7,014 (0,000 – 10,003)**
	Alter		0,036 (0,948 – 1,133)	0,035 (0,947 – 1,132)	0,117 (0,993 – 1,272)
	Fall-Kontroll-Status			-0,490 (0,268 – 1,397)	-0,222 (0,289 – 2,218)
	Schlank vs. adipös				1,318 (1,431 – 9,745)**
	GLP-1/ Plasmazucker 90 min. OGTT	-5,917 (0,000 – 0,981)*	-5,598 (0,000 – 1,310)	-4,799 (0,000 – 2,807)	-3,288 (0,000 – 18,374)
	Alter		0,039 (0,951 – 1,136)	0,038 (0,950 – 1,135)	0,118 (0,994 – 1,273)
	Fall-Kontroll-Status			-0,501 (0,264 – 1,387)	-0,276 (0,274 – 2,100)
	Schlank vs. adipös				1,341 (1,471 – 9,924)**
GLP-1/ Plasmazucker 120 min. OGTT	-6,724 (0,000 – 0,649)*	-6,406 (0,000 – 0,874)*	-5,492 (0,000 – 2,195)	-3,257 (0,000 – 16,091)	
Alter		0,038 (0,950 – 1,136)	0,038 (0,949 – 1,136)	0,120 (0,996 – 1,275)	
Fall-Kontroll-Status			-0,461 (0,273 – 1,456)	-0,250 (0,278 – 2,181)	
Schlank vs. adipös				1,359 (1,496 – 10,121)**	
GLP-1/ Plasmazucker AUC 0-30 min. OGTT	-0,504 (0,384 – 0,950)*	-0,482 (0,393 – 0,970)*	-0,475 (0,393 – 0,985)*	-0,481 (0,339 – 1,128)	

Alter		0,040 (0,951 – 1,139)	0,037 (0,948 – 1,136)	0,116 (0,991 – 1,273)
Fall-Kontroll-Status			-0,645 (0,233 – 1,184)	-0,347 (0,259 – 1,929)
Schlank vs. adipös				1,364 (1,506 – 10,158)*
GLP-1/ Plasmazucker AUC 30-120 min. OGTT	-0,099 (0,831 – 0,988)*	-0,094 (0,835 – 0,992)*	-0,085 (0,843 – 1,001)	-0,063 (0,854 – 1,032)
Alter		0,036 (0,948 – 1,134)	0,036 (0,948 – 1,133)	0,117 (0,993 – 1,272)
Fall-Kontroll-Status			-0,474 (0,272 – 1,426)	-0,232 (0,285 – 2,203)
Schlank vs. adipös				1,326 (1,446 – 9,801)*
GLP-1/ Plasmainsulin 60 min. OGTT	-2,365 (0,009 – 0,968)*	-2,545 (0,007 – 0,863)*	-2,310 (0,009 – 1,075)	-1,269 (0,013 – 6,083)
Alter		0,062 (0,972 – 1,163)	0,057 (0,968 – 1,159)	0,132 (1,008 – 1,291)*
Fall-Kontroll-Status			-0,549 (0,255 – 1,310)	-0,341 (0,261 – 1,936)
Schlank vs. adipös				1,286 (1,331 – 9,829)*
GLP-1/ Plasmainsulin 90 min. OGTT	-2,228 (0,017 – 0,680)*	-2,269 (0,016 – 0,670)*	-2,011 (0,020 – 0,903)*	-1,325 (0,027 – 2,654)
Alter		0,052 (0,964 – 1,150)	0,049 (0,961 – 1,148)	0,126 (1,003 – 1,282)*
Fall-Kontroll-Status			-0,389 (0,290 – 1,583)	-0,192 (0,288 – 2,362)
Schlank vs. adipös				1,274 (1,347 – 9,491)*
GLP-1/ Plasmainsulin 120 min. OGTT	-1,956 (0,027 – 0,754)*	-1,969 (0,026 – 0,759)*	-1,707 (0,032 – 1,1039)	-0,987 (0,051 – 2,743)
Alter		0,050 (0,961 – 1,149)	0,048 (0,959 – 1,147)	0,126 (1,003 – 1,283)*
			-0,384 (0,289 – 1,603)	-0,269 (0,273 – 2,137)

Ergebnisse

Fall-Kontroll- Status				1,241 (1,268 – 9,441)*
Schlank vs. adipös				
GLP-1/ Plasmainsulin AUC 30-120 min. OGTT	-0,027 (0,951 – 0,996)*	-0,028 (0,949 – 0,996)*	-0,025 (0,952 – 0,999)*	-0,014 (0,957 – 1,016)
Alter		0,058 (0,969 – 1,159)	0,055 (0,966 – 1,156)	0,130 (1,007 – 1,288)*
Fall-Kontroll- Status			-0,0446 (0,277 – 1,477)	-0,287 (0,270 – 2,084)
Schlank vs. adipös				1,256 (1,287 – 9,591)*

[†]GMS = Glucosemetabolismusstörung, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,001$.

5 Diskussion

Der Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Diabetes und metabolischen Syndroms und einem erhöhten Gehalt an Körperfettgewebe, sowie veränderter Inkretin-Hormone sind seit langem bekannt (41, 152).

Da bisher jedoch wenige Daten in Bezug auf ein Risikokollektiv wie den Gestationsdiabetikerinnen zur Verfügung stehen, wurden in der hier vorliegenden Arbeit die Zusammenhänge der Körperfettparameter, der Komponenten des metabolischen Syndroms und der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP untersucht, sowie deren Bedeutung in der Vorhersage der Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres Follow-ups beleuchtet.

Da Körperfett im Allgemeinen und insbesondere das viszerale Körperfett als Risikofaktor für die Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung gelten (153), erfolgte zunächst eine Korrelation der auf unterschiedliche Arten erhobenen Körperfettparameter, sowie anschließend eine Korrelation dieser mit den Komponenten des metabolischen Syndroms und dem HOMA-Index als Marker der endogenen Insulinresistenz (154). Da auch die Entwicklung dieser Parameter im longitudinalen Follow-up interessant erscheint, wurde eine Analyse und Korrelation der prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter und des HOMA-Indexes im Vergleich zwischen den ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen abgeschlossen.

Um auch den Einfluss der Inkretin-Hormone auf das Körperfett und den Stoffwechsel darzustellen (39, 42), wurde zudem eine Korrelation der Körperfettparameter mit den Inkretin-Hormonen GLP-1 und GIP, sowie deren Ratios zu Plasmazucker und Plasmainsulin durchgeführt und die prädiktiven Eigenschaften der metabolisch relevanten Parameter für die Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups untersucht.

Insgesamt zeigten jedoch innerhalb des 5 Jahres-Follow-ups weniger Probandinnen als in anderen Studienkollektiven (155, 156) einen Übergang in einen Typ 2 Diabetes, was eine positive Beeinflussung deren Verhaltens durch die jährlichen Telefoninterviews und Follow-ups vermuten lässt (157).

Höhere Körperfett- und metabolische Parameter in der Gruppe der post-Gestationsdiabetikerinnen:

In der Analyse der Baseline-Charakteristika der Studienkohorte der PPS-Diab-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters (pGDM $36,05 \pm 4,05$ Jahre, Kontrolle $35,87 \pm 4,2$ Jahre, $p = 0,735$), sowie der Zeit nach Entbindung bis zur Baseline-Visite (pGDM $0,80 \pm 0,25$ Jahre, Kontrolle $0,76 \pm 0,20$ Jahre, $p = 0,393$) zwischen der Studien- und Kontroll-Gruppe. Die Baseline-Visite fand bei allen Probandinnen ca. 9 Monate nach Entbindung, inkl. eines erneuten 75g OGTTs, statt. Hier zeigten sich zu allen Zeiten des OGTTs erhöhte Glucose- und Insulin-Spiegel bei den post-Gestationsdiabetikerinnen (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.1). Ebenso hatten in dieser Gruppe bereits mehr Probandinnen bei der Baseline-Visite eine IFG oder IGT entwickelt als bei den Kontrollen (pGDM: IFG 15,5%, IGT 14,0%, IFG+IGT 4,7%; Kontrollen: IFG: 3%, IGT: 3%, $p < 0,001$, siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.1). Auch bezüglich der Körperfettparameter zeigten sich alle Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen erhöht (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.1).

Hohe anthropometrische Körperfettparameter lassen Rückschlüsse auf abdominellen Fettgehalt zu, MRT bleibt jedoch Goldstandard insbesondere zur Detektion von viszeralem Fettgewebe:

In der Analyse der Körperfettparameter im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen zu beiden Visiten V1 und V3 zeigten sich alle Körperfettparameter bei den post-Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (siehe Tabelle 1, 4.1).

In der anschließenden Spearman-Korrelation der Körperfettparameter zu beiden Visiten (V1 und V3) fanden sich, außer bei den Kontrollen für das MR-graphischen Leberfett, in beiden Gruppen hoch positive Korrelationen aller Körperfettparameter (siehe Tabellen 10a und 10b, Anhang A).

So scheinen die hoch positiven Korrelationen des Taillenumfanges und BMIs (siehe für V1: Abbildungen 10-12, Abschnitt 4.2 und für V3: Abbildungen 13-15, Abschnitt 4.2) zunächst weniger überraschend, können jedoch bereits als ein erster Hinweis verstanden werden, dass das erhöhte Körpergewicht, insbesondere der post-Gestationsdiabetikerinnen, eher mit erhöhtem Körperfett, bzw. Bauchfett einherging als beispielsweise durch vermehrtes Muskelgewebe. So dürfte zum einen ein erhöhter BMI wohl eher durch eine Zunahme des Körpergewichtes beeinflusst werden, als durch eine Veränderung der Körpergröße (siehe anthropometrische Messwerte, Abschnitt 3.2), zum anderen wäre im Fall einer Zunahme der Muskulatur eher mit einer negativen Korrelation des BMIs mit dem Taillenumfang – einer

Abnahme des Bauchfettes entsprechend - zu erwarten gewesen. Bestärkt wird die Annahme zudem durch die gleichzeitig hoch positiven Korrelationen des BMIs und des Taillenumfanges, mit dem mittels BIA-Waage ermittelten Gesamt-Körperfett (siehe für V1 Abbildungen 11 und 12, Abschnitt 4.2 und für V3: Abbildungen 14 und 15, Abschnitt 4.2), sowie dem MR-graphischen FVI, welcher ebenfalls das Gesamt-Körperfett widerspiegelt (siehe für V1: Abbildungen 16ff, Abschnitt 4.2 und für V3: Abbildungen 23ff).

Bezüglich der hier gezeigten positiven Korrelationen des mittels BIA-Waage ermittelten Körperfettes mit dem abdominellen Fettgewebe finden sich jedoch kontroverse Aussagen in der Literatur (77, 158-160). Froelich et al. zeigten beispielsweise ebenfalls in einer Kohorte der PPS-Diab-Studie positiv prädiktive Werte des mittels BIA-Waage ermittelten Körperfettes in der Vorhersage der Gesamt-Körperfettmasse (158). In der Vorhersage des viszeralen Körperfettes konnte jedoch kein zusätzlicher Nutzen im Vergleich zur Vorhersage mittels anthropometrischer Werte nachgewiesen werden (158). Auch anderen Studien (159, 160) konnte keinen Mehrwert des mittels BIA-Waage bestimmten Körperfettes in der Vorhersage des viszeralen Fettgewebes feststellen und zeigten systematische Fehler im Vergleich zu anderen Messmethoden (158-160).

Da jedoch vor allem das abdominelle bzw. viszerale Körperfett entscheidenden Einfluss auf den Metabolismus nimmt (161), scheint vor allem die Frage interessant, ob auch eine Korrelation des abdominellen und viszeralen – hier in Form des Leberfettes dargestellten - Fettgewebes mit den einfach zu ermittelnden anthropometrischen Körperfettparametern besteht? So konnten bei beiden Gruppen signifikante Zusammenhänge aller konventionellen Körperfettparameter mit dem IAFI als Marker des intraabdominellen Fettes ermittelt (siehe für V1: Abbildungen 19ff, Abschnitt 4.2 und für V3: Abbildungen 26ff, Abschnitt 4.2) und diese somit als Marker für das intraabdominelle Fettgewebe verstanden werden (67). Insbesondere der Zusammenhang des BMIs mit dem intraabdominellen Fettgewebe, konnte in mehreren anderen Studien bestätigt werden (158, 162-164).

Die Korrelationen des MR-graphischen Leberfettes erreichten jedoch nur bei den post-Gestationsdiabetikerinnen mit allen Körperfettparametern und bei den Kontrollen mit dem Körperfett der BIA-Waage und dem IAFI statistische Signifikanz. Im Vergleich des Verhältnisses des MR-graphischen Leberfettes zu den anthropometrischen Körperfettwerten zeigten sich jedoch deutlich höhere Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen (siehe

Abbildungen 30ff, Abschnitt 4.2), sodass insgesamt auch der Zusammenhang der anthropometrischen Körperfettparameter mit dem Leberfett, welcher bereits in andere Studien (162, 165, 166) gezeigt wurde, bestätigt werden konnte. Ein Vergleich dieser Messungen mit anderen Methoden der Leberfettbestimmung, ggf. mit einer größeren Probandinnenanzahl, wäre jedoch von Interesse.

Insgesamt scheinen somit die anthropometrische Körperfettparameter vor allem bei den post-Gestationsdiabetikerinnen in Zusammenhang mit dem metabolisch relevanten viszeralen Fettgewebe zu stehen, wohingegen diese Assoziationen bei den normoglykämischen Kontrollen weniger zu finden waren (162, 167). Insbesondere der Taillenumfang und BMI scheinen somit für eine einfache und kostengünstige Einschätzung des Körperfettgewebes geeignet (67, 167). Zur genauen Bestimmung des viszeralen Fettgehaltes bleibt jedoch die MRT der Goldstandard (158, 162).

Positive Korrelationen der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms bei den post-Gestationsdiabetikerinnen:

Bezüglich der Komponenten des metabolischen Syndroms zeigten sich für alle, außer für die Triglyzeride und das HDL-Cholesterin, signifikant höhere Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen.

Die hoch positiven Korrelationen aller Körperfettparameter mit den Blutfettwerten: Triglyzeriden und HDL-Cholesterin, sowie den Blutdruckwerten und dem HOMA-Index als Marker der Insulinresistenz verdeutlichen den Einfluss des Körperfettes auf den Metabolismus (161, 168). Besonders interessant erscheint hier die Tatsache, dass diese Zusammenhänge nur bei den post-Gestationsdiabetikerinnen, bei den Kontrollen hingegen nur vereinzelt, festgestellt werden konnten (siehe Tabellen 3, 4 und 5, Abschnitt 4.3.1 bzw. Tabellen 11a und 11b, Anhang A). Auch Hardy et al. (161) und Gobato et al. (168) konnten ebenfalls bereits eine gute Eignung der konventionellen Körperfettparameter für eine erste Einschätzung des Gesamt-Metabolismus in einem Risikokollektiv wie den post-Gestationsdiabetikerinnen feststellen (161, 168).

Auch bezüglich des metabolisch relevanten viszeralen Fettgewebes (169) konnten in dem hier untersuchten Studienkollektiv signifikante Korrelationen mit den konventionellen Körperfettparametern gefunden werden (s. Abschnitt 4.2). Insbesondere die Korrelationen der

Blutfette mit dem Leberfett scheinen nachvollziehbar, da vermehrt anfallende freie Fettsäuren zur Entstehung einer Fettleber führen und im langfristigen Verlauf zur Ausbildung kardiovaskulärer Komplikationen beitragen können (170).

Auch die inversen Korrelationen des HDL-Cholesterins mit allen Körperfettparametern bei den post-Gestationsdiabetikerinnen erscheinen plausibel. Da hohe Körperfettwerte, wie sie in der pGDM-Gruppe gefunden wurden (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.1), einen negativen Einfluss auf die physiologische Funktion des reversen Cholesterintransportes zur Leber durch das HDL-Cholesterin und somit der Exkretion des Cholesterins, zu nehmen scheinen (171).

Eine Zunahme sowohl des Gesamt- als auch des viszeralen Fettgewebes sollte somit insbesondere in einem Risikokollektiv wie den post-Gestationsdiabetikerinnen vermieden und regelmäßig gescreent werden (154).

Deutlich positive Korrelationen der Körperfettparameter mit dem HOMA-Index in beiden Gruppen:

Auch die Bedeutung des Körperfettes für den Glucosemetabolismus konnte in dem hier untersuchten Studienkollektiv dargestellt werden. So fanden sich durchweg hoch positive Korrelationen aller Körperfettparameter mit dem HOMA-Index in beiden Gruppen und zu beiden Visiten (siehe Tabelle 5, Abschnitt 4.3.1). Alle Körperfettparameter, wie die anthropometrischen Körperfettparameter Taillenumfang und BMI und das mittels BIA-Waage oder mittels MRT als Standardmethode (162) bestimmte Körperfett, waren ähnlich stark mit dem HOMA-Index korreliert (siehe für V1 Abbildungen 33ff, und für V3 Abbildungen 38ff Abschnitt 4.3.1). Auch hier scheinen somit die anthropometrischen Körperfettparameter für eine erste klinische Einschätzung des Glucosemetabolismus gut geeignet (67), was auch Jablonowska et al. (163) und Gobato et al. (168) bestätigten.

Auch die Marker des abdominellen und viszeralen Körperfettes, wie der IAFI (siehe für V1 Abbildung 37 und für V3 Abbildung 42, Abschnitt 4.3.1) und das Leberfett, dieses jedoch nur bei den post-Gestationsdiabetikerinnen, zeigten positive Assoziationen mit dem HOMA-Index. Auch diese Zusammenhänge erscheinen plausibel, da sie den schon seit Langem bekannten negativen Einfluss des abdominellen und viszeralen Körperfettes auf den Glucosemetabolismus bestätigen (172).

Da jedoch auch in der Kontroll-Gruppe positive Zusammenhänge des abdominellen Fettgewebes (IAFI) mit dem HOMA-Index gefunden wurden, scheint auch in einer Gruppe mit augenscheinlich niedrigerem metabolischem Risiko ein Zusammenhang mit der Entstehung einer Insulinresistenz beobachtbar (173). Sowohl bei metabolisch „gefährdeteren“ als auch „gesunden“ Probandinnen könnte sich das abdominelle Körperfett somit durch eine Verschlechterung der Insulinresistenz negativ auf den Metabolismus auswirken (173). Andersherum zeigten weitere Studien durchweg positive Effekt einer viszeralen Körperfettreduktion auf den Glucosemetabolismus (139, 174, 175).

Inverse Assoziation der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zum Gesamt- und viszeralen Körperfett:

In der Analyse der an der Insulinausschüttung beteiligten Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP (42) zu den Zeiten des OGTTs zeigten sich in diesem Studienkollektiv zunächst keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen. Tendenziell konnten jedoch zu Beginn des OGTTs (0-30 min.) eher höhere Werte beider Hormone und während der 2. Phase des OGTTs (30-120 min.) eher niedrigere Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen festgestellt werden (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.1), was in Einklang mit den meisten Ergebnissen der aktuellen Forschung steht (124). Auch weitere Autoren konnten sowohl bei aktuell schwangeren Gestationsdiabetikerinnen (45, 176) als auch bei post-Gestationsdiabetikerinnen (136, 176, 177) eher niedriger Inkretin-Hormon-Spiegel nachweisen, wohingegen Fritsche et al. höhere GLP-1- und GIP-Spiegel bei aktuell schwangeren Gestationsdiabetikerinnen feststellen (111). Insgesamt herrscht jedoch in der Literatur noch Uneinigkeit über die Höhe der Inkretin-Hormon-Werte sowohl während einer gestationsdiabetischen-Schwangerschaft als auch bei ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen (178). Übereinkommend scheinen sie jedoch einen Effekt auf den Glucosemetabolismus auszuüben (179), sodass weitere Studien zur endgültigen Klärung nötig sind.

Um das Verhältnis der GLP-1 Plasmakonzentration zur Plasmaglucose bzw. zum Plasmainsulin darzustellen, wurden analog zu Lencioni et al. (176) die GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios berechnet. In dem hier untersuchten Studienkollektiv konnten jedoch anders als bei Lencioni et al. signifikant niedrigere Werte der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios bei den post-Gestationsdiabetikerinnen 4-15 Monate postpartal festgestellt werden (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.1), wohingegen Lencioni et al. eher einen Anstieg der Ratio der GLP-1/Plasmaglucose im 12-18 Monats Follow-up fanden (176).

Insbesondere in Bezug auf die verminderte GLP-1/Plasmainsulin-Ratio der post-Gestationsdiabetikerinnen könnte eine reduzierte Ausschüttung von GLP-1 trotz erhöhter Insulinspiegel, aufgrund einer bereits vorliegenden Insulinresistenz, vermutet werden (180). Ebenso scheinen in einem solchen Risikokollektiv auch erhöhte Glucosespiegel im Rahmen einer Glucosemetabolismusstörung keine vermehrte Ausschüttung von GLP-1 zu bewirken (42).

Um auch den Zusammenhang der Inkretin-Hormone und des Fettgewebes zu untersuchen (178) wurde ebenfalls eine Spearman-Korrelation der MR-graphisch ermittelten Körperfettparameter FVI und IAFI, sowie des MR-graphischen Leberfettes mit den Plasmaspiegeln der beiden Inkretin-Hormone zu den Zeiten des OGTTs angeschlossen (siehe Tabellen 13a, 13b und 13c, Anhang A). Hier konnten jedoch keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden, obgleich beispielsweise durch eine Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten in einem anderen Studienkollektiv ehemaliger Gestationsdiabetikerinnen eine Abnahme sowohl des Gesamt-Körpergewichtes und des BMIs als auch des viszeralen und abdominellen Fettgewebes gezeigt werden konnte, sodass durchaus von einem Zusammenhang auszugehen wäre (174).

Um daher den Einfluss des Fettgewebes auf die Sekretion der Inkretin-Hormone in diesem Studienkollektiv konkreter zu untersuchen, wurden die Plasmaspiegel von GLP-1 und GIP in Bezug auf das abdominelle Fettgewebe und das Leberfett berechnet, wobei sich signifikant höhere Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen zeigten (siehe exemplarisch Abbildungen 47ff, Abschnitt 4.3.2 und Tabellen 14a und 14b, Anhang A). Das vermehrte Fettgewebe der post-Gestationsdiabetikerinnen scheint somit durchaus die Sekretion der Inkretin-Hormone zu beeinflussen (42), wenngleich auch zu diesem Zeitpunkt noch keine signifikanten Unterschiede der direkten Hormon-Plasmaspiegel festgestellt werden konnten.

Ebenso wurde auch eine Spearman-Korrelation der in Anlehnung an Lencioni et al. (176) ermittelten GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios mit den Körperfettindices durchgeführt, in welcher sich vor allem bei den post-Gestationsdiabetikerinnen für die Korrelationen der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio mit den Körperfettindices signifikant inverse Zusammenhänge zeigten (siehe exemplarisch Abbildungen 43ff, Abschnitt 4.3.2). Das vermehrte Körperfett der post-Gestationsdiabetikerinnen scheint somit vor allem durch die, trotz niedriger GLP-1-Werte, hohen Insulinspiegel, Einfluss auf den Metabolismus zu nehmen (180).

Da auch die Korrelationen des abdominellen Fettgewebes und in etwas schwächerer Form des Leberfettes in signifikantem Zusammenhang mit der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio standen, kann auch hier eine Assoziation des metabolisch relevanten Fettgewebes mit der GLP-1-Sekretion festgestellt werden (181). Insgesamt scheint das Körperfett somit negativen Einfluss auf die GLP-1-Sekretion zu nehmen, was eine weitere Erklärung für die Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung bei Adipositas darstellt (42).

Signifikante Unterschiede der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen:

Um den longitudinalen Verlauf innerhalb des 5-Jahres Follow-ups der Körperfettparameter und der Entwicklung der Insulinresistenz zu untersuchen, wurden die prozentualen Veränderungen dieser Parameter getrennt nach post-Gestationsdiabetikerinnen und Kontrollen im 5-Jahres-Follow-up betrachtet (siehe Tabelle 15, Anhang A).

Es zeigten sich im Vergleich zwischen den post-Gestationsdiabetikerinnen und den Kontrollen signifikante Unterschiede in der prozentualen Entwicklung des BMIs und des HOMA-Indexes. Bezüglich des BMIs fanden sich weitestgehend stabile Werte bei den post-Gestationsdiabetikerinnen (mediane prozentuale Veränderung des BMIs pGDM +0,6% (-3,18%;3,23%), wohingegen es bei den Kontrollen zu einer leichten Zunahme des BMIs (+2,8% (-0,31%;7,54%, $p = 0,019$) kam (siehe Abbildung 56, Abschnitt 4.4). Da für eine Zunahme des BMIs meist eine Zunahme an Körpergewicht ursächlich ist, welche meist auf einer Zunahme an Körperfettgewebe basiert (56), könnte auch hier zunächst eine Körperfettzunahme als Ursache vermutet werden (siehe Abschnitt „Hohe anthropometrische Körperfettparameter lassen Rückschlüsse auf abdominellen Fettgehalt zu, MRT bleibt jedoch Goldstandard insbesondere zur Detektion von viszeralem Fettgewebe“). Bei Betrachtung des longitudinalen Verlaufs des Körperfettgehaltes in Form des FVIs, fiel jedoch nur eine marginale Zunahme von +0,59% (-10,97%;13,93%) bei den post-Gestationsdiabetikerinnen und +1,03% bei den Kontrollen auf (-8,79%;22,18%), $p = 0,631$), sodass in diesem Fall die Zunahme des BMIs eher nicht auf einer Zunahme an Körperfett, sondern möglicherweise auf eine Zunahme an fettfreier Masse zurückzuführen ist. Ursächlich hierfür könnte wiederum die Studien-bedingte Beobachtung und jährliche Nachkontrolle mittels Telefon-Interviews der Probandinnen sein, was sich wiederum positiv auf deren Ernährungs- und Aktivitätsverhalten ausgewirkt haben könnte (157).

Die prozentuale Veränderung des HOMA-Indexes zeigte jedoch einen interessanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei den post-Gestationsdiabetikerinnen kam es mit einer medianen prozentualen Veränderung von -4,35% (-27,26%; 53,61%) zu einer tendenziellen Verbesserung der Insulinresistenz, wohingegen es bei den Kontrollen mit einer medianen prozentualen Veränderung von +39,20% (3,24%; 99,96%, $p = 0,030$) zu einer deutlichen Zunahme der Insulinresistenz kam (siehe Abbildung 55, Abschnitt 4.4). Da auch nach Exklusion der Ausreißer sowohl die Veränderungen des BMIs als auch des HOMA-Indexes weiterhin statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, scheint es tatsächlich zu einer negativen Beeinflussung des Glucosemetabolismus bei den Kontrollen gekommen zu sein. Bezüglich des IAFIs, der das metabolisch relevante abdominale Fettgewebe repräsentiert, wäre daher eher mit einer Zunahme bei den Kontrollen zu rechnen gewesen (182). Tatsächlich zeigte sich jedoch in beiden Gruppen eine Abnahme des IAFIs, wenn auch bei den Kontrollen etwas geringer (-3,44% (-25,28%; 17,48%)) als bei den post-Gestationsdiabetikerinnen (-8,03% (-30,14%; 19,51%), $p = 0,605$). Die Ursache der Verschlechterung der Insulinresistenz bei den Kontrollen kann hier somit nicht durch eine Zunahme an abdominalem Fettgewebe erklärt werden. In Bezug auf die post-Gestationsdiabetikerinnen passt jedoch die tendenzielle Verbesserung der Insulinresistenz zur Abnahme des intraabdominellen Fettgewebes (183).

Nach Aufteilung der Studienkohorte nach BMI über bzw. unter 25 kg/m^2 zeigte sich die größte prozentuale Zunahme des HOMA-Indexes in der Gruppe über 25 kg/m^2 (siehe Tabelle 6, Abschnitt 4.4), was ebenfalls den negativen Einfluss des Fettgewebes auf den Glucosemetabolismus bestätigt (169).

Als Ursache für die Zunahme der Insulinresistenz bei den Kontrollen wäre beispielsweise eine Verschlechterung der Essgewohnheiten (137), sowie ein weniger metabolisch bewusstes Verhalten aufgrund einer Art Sicherheitsgefühl durch die normoglykämie Schwangerschaft, denkbar (157).

Im Vergleich zu einer anderen 5-Jahres Follow-up Studie ehemaliger Gestationsdiabetikerinnen entwickelten in dem hier untersuchten Studienkollektiv nur 1,6% der ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen einen manifesten Typ 2 Diabetes, wohingegen Noctor et al. bei 25,9% der ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen einen Typ 2 Diabetes feststellten (155). Die ausbleibende statistische Signifikanz im Vergleich zwischen den pGDM und Kontrollen

bezüglich der Glucosemetabolismusstörung bei Visite V3 kann wohl am ehesten auf die geringere Anzahl an Probandinnen während der V3 Visite zurückgeführt werden, wenngleich im direkten Vergleich Unterschiede in der Häufigkeit der Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung zwischen der pGDM- und Kontroll-Gruppe auffallen (siehe Tabelle 2, Abschnitt 4.1). In Studien, in welchen es zu einem prozentual vermehrten Auftreten einer Glucosemetabolismusstörung nach Gestationsdiabetes kam, war zumeist keine Intervention erfolgt (155), sodass die Telefoninterviews, welche im hier untersuchten Studienkollektiv jährlich durchgeführt wurden, möglicherweise das Verhalten der Probandinnen positiv beeinflusst haben (157). Dies könnte vor allem von klinischer Bedeutung sein, da so scheinbar auch mit geringem Zeit- und Kostenaufwand die Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung verzögert werden kann. Weitere Studien zur Feststellung des optimalen Verfahrens und zum Vergleich unterschiedlicher Vorgehensweisen wären hier von Interesse.

Darüber hinaus konnte bereits mehrfach die Bedeutung der Dauer des Nachbeobachtungszeitraums ehemaliger Gestationsdiabetikerinnen für die Diagnose eines Typ 2 Diabetes nachgewiesen werden (156). Mit einer Zunahme der Nachbeobachtungsdauer kam es zu einer Zunahme an Diagnosestellungen eines Typ 2 Diabetes ehemaliger Gestationsdiabetikerinnen (184). Bezüglich der hier untersuchten Kohorte wäre somit ein Anstieg der Diagnosen eines Typ 2 Diabetes mellitus im 10-Jahres-Follow-up zu erwarten.

Keine signifikante Korrelation der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes mit den medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter:

Die Korrelationen der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups zeigten, wie in den Querschnittsanalysen der einzelnen Visiten (siehe Abschnitt 4.2), gute positive Zusammenhänge (siehe Tabelle 16, Anhang A).

In beiden Gruppen konnten hoch positive Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des BMIs mit der medianen prozentualen Veränderung des Taillenumfanges (siehe Abbildung 57, Abschnitt 4.5) und mit der medianen prozentualen Veränderung des FVIs (siehe Abbildung 58, Abschnitt 4.5), sowie der medianen prozentualen Veränderung des FVIs mit der medianen prozentualen Veränderung des IAFIs festgestellt werden (siehe Abbildung 59, Abschnitt 4.5). Die Ergebnisse bestätigen somit auch im longitudinalen Verlauf die guten

Korrelationen der konventionellen Körperfettparameter und betonen erneut den Nutzen des BMIs als einfachen Parameter zur Abschätzung des Gesamt-Körperfettes (167).

Auch die Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des IAFIs zeigten signifikante Zusammenhänge mit der medianen prozentualen Veränderung des Taillenumfanges und des BMIs bei den post-Gestationsdiabetikerinnen, sodass auch diese Parameter im longitudinalen Verlauf als Indikatoren des abdominellen Fettgewebes genutzt werden können (164).

Bezüglich der Korrelationen der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter mit der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes konnten bei den post-Gestationsdiabetikerinnen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden (siehe Tabelle 16, Anhang A). Bei den Kontrollen hingegen konnten zwar statistisch signifikante Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des BMIs und des IAFIs mit der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes nachgewiesen werden (siehe Tabelle 16, Anhang A), diese zeigten sich jedoch in der graphischen Analyse stark durch Ausreißer beeinflusst, sodass eher von keiner echten Korrelation dieser Werte auszugehen ist. Möglicherweise sind hier die geringe Anzahl an Probandinnen in beiden Gruppen, sowie die insgesamt gute metabolische Lage des Studienkollektivs ursächlich für die ausbleibenden Korrelationen. Auch die tendenzielle Abnahme des IAFIs, welcher das metabolisch relevante abdominelle Körperfett widerspiegelt, passt zur ausbleibenden Korrelation (173, 175).

Signifikant niedriger GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios in einer Subgruppe mit Glucosemetabolismusstörung:

Zur Bestimmung des prädiktiven Wertes der in diesem Studienkollektiv mit einer Glucosemetabolismusstörung assoziierten Faktoren, wurde zunächst eine Analyse (siehe Tabelle 7, Abschnitt 4.6.1) und logistische Regression (siehe Abschnitt 4.6.2) der MR-graphischen Fettindices, des MR-graphischen Leberfettes, des HOMA-Indexes und der GLP-1- und GIP-Spiegel, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs erstellt.

Hierfür wurde eine Subgruppe des PPS-Diab-Studienkollektivs untersucht, welche in eine Gruppe ohne (n = 94) und mit Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung (IFT, IGT, IFG+IGT, T2DM; n = 44) innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups unterteilt wurde.

Mittels 2 Stunden 75g OGTT wurden die Spiegel der Glucose, des Insulins und der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP zu den verschiedenen Zeiten des OGTTs gemessen, sowie deren AUC zu den Zeiten 0-30 min. und 30-120 min. bestimmt, welche die frühe und späte Phase der Insulin- bzw. GLP-1-Sekretion im OGTT widerspiegeln. Außerdem wurde hier ebenfalls nach Lencioni et al. (176) das Verhältnis von GLP-1-Spiegel zur Plasmaglukose berechnet, analog dazu auch zum Plasmainsulin.

Bezüglich der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios zu den Zeiten des OGTTs fanden sich für die meisten Zeiten des OGTTs signifikant niedrigere Werte der GLP-1/Plasmazucker-Ratio, sowie zu allen Zeiten des OGTTs signifikant niedrigere Werte der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung (siehe Tabelle 7, Abschnitt 4.6.1).

Gemäß der physiologischen Funktion einer Glucose-abhängigen Augmentierung der Insulin-Sekretion, wäre jedoch eher ein Anstieg der GLP-1-Spiegel bei einem Anstieg der Plasmaglukose zu erwarten gewesen (42). Es fanden sich jedoch trotz signifikant höherer Glucose-Werte, tendenziell niedriger, wenn auch statistisch nicht signifikant, GLP-1-Spiegel in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung (siehe Tabelle 7, Abschnitt 4.6.1). Ein Anstieg des Glucosespiegels schien somit in dieser Gruppe zu keinem adäquaten Anstieg der GLP-1-Spiegel zu führen. Dennoch zeigten sich sowohl basal und als auch in der späten Phase des OGTTs (90 min. und 120 min.) höhere Insulinspiegel in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung. Dies ist zum einen durch eine bestehende Hyperinsulinämie bei Insulinresistenz zu erklären (29), zum anderen kann auch eine GLP-1-unabhängige, Glucose-stimulierte Ausschüttung des Insulins vermutet werden (111), wozu auch die signifikant niedrigeren Ratios der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Spiegel in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung passen (176). Die Ergebnisse sprechen somit für das Vorliegen einer sogenannten Inkretin-Resistenz in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung (111), welche wiederum häufig mit einer für einen Prädiabetes/Typ 2 Diabetes-typischen Insulinresistenz und Hyperglykämie assoziiert ist (185).

Die Fettindices FVI und IAFI, sowie der HOMA-Index (der Visite V1) zeigten signifikant höhere Werte in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung, was ein weiteres Mal den Zusammenhang vermehrten allgemeinen- und viszeralen-Körperfettgewebes mit der Entstehung einer Insulinresistenz und einer Glucosemetabolismusstörung betont (162, 163,

173). Wie bereits erwähnt, konnte jedoch in einigen anderen Studien eine deutliche Verbesserung des Glucosemetabolismus durch eine Reduktion des Körpergewichtes, sowohl mittels physikalischer und ernährungstechnischer Maßnahmen (137, 139, 186) als auch medikamentös (139, 174, 181, 186), gezeigt werden. Eine gezielte Reduktion des Gesamt- und viszeralen-Fettgewebes scheint somit effektiv in der Prävention der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes. Bezüglich des Leberfettes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 7, Abschnitt 4.6.1), obwohl insbesondere dieses mit der Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung assoziiert ist und somit deutliche Unterschiede zu erwarten gewesen wären (187, 188). Ursächlich für die ausbleibende Signifikanz könnte hier jedoch der, trotz tendenziell höherer Werte in der Gruppe der Glucosemetabolismusstörung, insgesamt niedrige Verfettungsgrad der Leber sein (siehe Tabelle 7, Abschnitt 4.6.1).

Positive prädiktive Werte der Körperfettparameter und negativ prädiktive Werte der späten Phase der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios für die Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung:

In der longitudinalen Analyse wurde die Bedeutung der in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Glucosemetabolismusstörung stehenden Parameter dieses Studienkollektivs für die Vorhersage einer Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5 Jahres Follow-ups untersucht.

Gemäß den Ergebnissen anderer Studien (163, 168, 169) zeigten sich in dieser Subgruppe der PPS-Diab-Studie die Körperfettparameter FVI, IAFI und der HOMA-Index positiv prädiktiv für den Übergang in eine Glucosemetabolismusstörung (siehe Abbildungen 60ff, Abschnitt 4.6.2 und Tabelle 8, Abschnitt 4.6.2). Den höchsten prädiktiven Wert zeigte der IAFI, welcher als Marker des abdominellen Fettgewebes, das metabolisch relevante Fettgewebe darstellt (189). Für das MR-graphische Leberfett konnte jedoch kein signifikant prädiktiver Wert festgestellt werden, obgleich auch hier eine signifikante Vorhersagekraft erwartbar gewesen wäre (187, 188). Diese wurde wahrscheinlich ebenfalls aufgrund des insgesamt niedrigen Verfettungsgrades der Leber in dieser Studienkohorte nicht erreicht.

Da Mosavat et al. bereits bei aktuell Schwangeren für GLP-1 einen negativ prädiktiven Wert in der Vorhersage der Entwicklung eines Gestationsdiabetes während der 24. – 28. SSW zeigen konnte, wäre auch eine signifikante Vorhersagekraft eines postpartalen Diabetes nach Gestationsdiabetes durch GLP-1 denkbar gewesen (124). Tatsächlich konnten jedoch in diesem

Studienkollektiv keine signifikant prädiktiven Werte für die Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP gefunden werden, wohingegen die GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio sich insbesondere in der späten Phase des OGTTs negativ prädiktiv zeigten (AUC 30-120 min, siehe Abbildungen 63f, Abschnitt 4.6.2, Tabelle 9, Abschnitt 4.6.2). Auch andere Studien konnten bisher noch keine signifikante Vorhersagekraft der „reinen“ Inkretin-Hormone nachweisen (190), sodass generell noch Uneinigkeit und Unsicherheit über die genaue Bedeutung und Höhe der Inkretin-Hormon-Spiegel in der Entstehung eines Typ 2 Diabetes nach Gestationsdiabetes besteht (178).

Auch nach Adjustierung der o.g. Parameter für das Alter blieben einige Parameter weiterhin statistisch signifikant für die Vorhersage einer Glucosemetabolismusstörung (siehe Tabellen 8 und 9, Abschnitt 4.6.2). Nach zusätzlicher Adjustierung für den initialen Fall-Kontroll-Status erreichten nur noch wenige, und bei zusätzlicher Adjustierung für den BMI über oder unter 25 kg/m² erreichte kein Parameter mehr statistisch Signifikanz (siehe Tabellen 8 und 9, Abschnitt 4.6.2), was erneut die Bedeutung des Fettgewebes in der Entstehung einer Glucosemetabolismusstörung bestärkt (169).

Insgesamt könnte jedoch aufgrund dieser Ergebnisse eine Mitbestimmung der GLP-1-Werte, sowie eine Messung der Körperfettparameter bei ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen im Rahmen der laut aktueller Leitlinien (98) empfohlenen Kontrollen zur präziseren Vorhersage der Entstehung eines Typ 2 Diabetes sinnvoll sein.

Stärken und Grenzen der Studie, Ausblick:

Die PPS-Diab Studie zeigt eine große Anzahl gut phänotypisierter Probandinnen. Die Messungen der untersuchten Parameter erfolgten alle nach SOPs und state-of-the-art Methoden. Es konnten hoch positive Zusammenhänge eines erhöhten Körperfettgehalts mit einer Störung des Glucosstoffwechsels nachgewiesen werden, sowie verminderte Spiegel der Ratios des Inkretin-Hormons GLP-1 (GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratios) und erhöhte Werte der MR-graphischen Fettindices und des HOMA-Indexes als prädiktive Parameter für einen Übergang in eine Glucosemetabolismusstörung innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups identifiziert werden.

Schwächen der Studie sind eine hohe Drop-out Rate, sowie das selektive Patientenkollektiv, sodass die Ergebnisse nicht auf die gesamte Bevölkerung übertragen werden können. Ebenfalls

konnte kein definitiver Nachbeobachtungszeitraum nach Gestationsdiabetes für die Detektion einer Glucosemetabolismusstörung bzw. eines Typ 2 Diabetes mellitus empfohlen werden und keine genauen Aussagen zur Höhe der Inkretin-Hormone, sowie deren prädiktiven Wert getroffen werden. Da die PPS-Diab-Studie jedoch noch nicht abgeschlossen ist, wird dies eine wichtige Fragestellung der weiteren Analysen sein. Außerdem wäre eine methodisch gleichbleibende Bestimmung des Leberfetts zur Beurteilung des longitudinalen Verlaufs von Interesse, was jedoch aufgrund technisch bedingter Umstellungen aktuell nicht möglich war. Weitere Studien, welche sich mit genauen Handlungsempfehlungen und zu empfehlenden Verhaltensweisen nach gestationsdiabetischer Schwangerschaft beschäftigen, sollten ergänzt werden.

Zusammenfassung:

Insgesamt zeigte sich die Kohorte der PPS-Diab-Studie aus metabolischer Sicht während des 5-Jahres-Follow-ups weitgehend stabil. Nur bei 2 Probandinnen wurde innerhalb dieser Zeit ein Typ 2 Diabetes mellitus diagnostiziert, 42 weitere Probandinnen (31 der pGDM-Kohorte und 11 der Kontroll-Kohorte) entwickelten eine Form der Glucosemetabolismusstörung (siehe Tabelle 2, Abschnitt 4.1).

Entgegen den Analysen anderer Studien (156) kam es in der PPS-Diab-Studienkohorte nur bei 1,6% der Probandinnen nach Gestationsdiabetes zur Ausbildung eines manifesten Typ 2 Diabetes innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups. Die Probandinnen der pGDM-Gruppe stehen somit zwar weiterhin unter einem erhöhten metabolischen Risiko, das Intervall bis zu einem Übergang in einen Typ 2 Diabetes scheint jedoch in dem hier untersuchten Studienkollektiv größer und sollte für Gegeninterventionen genutzt werden (157). Die oft sehr unterschiedlichen Prävalenz-Zahlen zum Auftreten eines postpartalen Diabetes nach Gestationsdiabetes liegen laut Kim et al. (191) und Li et al. (129) wohl in der Verwendung verschiedener Diagnose-Kriterien, einem unterschiedlichen Studien Design, sowie ethnischer Differenzen in verschiedenen Studienpopulationen (129, 191).

Die metabolisch stabilen Verhältnisse dieser Studienkohorte beruhen wohl zum einen auf dem beeinflussenden Charakter der Studie, durch welchen wahrscheinlich ein positives Ernährungs- und Aktivitätsverhalten begünstigt wurden, zum anderen auch bei den Probandinnen selbst, welche durch die freiwillige Teilnahme an der Studie sich sicherlich motivierter zeigten als Standard-Patienten. Insgesamt kann jedoch ein günstiger Effekt der Nachbeobachtung der

metabolisch gefährdeten Patientinnen wie den ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen festgestellt werden, sodass dies klinisch weiterhin ausgebaut und genutzt werden sollte.

Da es jedoch auch bei den Kontroll-Probandinnen der PPS-Diab-Studie nach glucosetoleranter Schwangerschaft zu negativen metabolischen Veränderungen während des 5-Jahres-Follow-ups kam, würden wohl nicht nur Gestationsdiabetikerinnen von einer langfristigen Anbindung mit ggf. frühzeitiger Intervention profitieren.

Zu Klassifizierung des metabolischen Risikos sollten bildgebende Methoden zur Bestimmung des Fettgewebes genutzt werden, sowie die laborchemische Messung von Glucose-, Insulin- und des Inkretin-Hormons GLP-1 während eines OGTTs erfolgen, da sich Veränderungen dieser Parameter prädiktiv für die Vorhersage eines Überganges in einen Typ 2 Diabetes zeigten.

Literaturverzeichnis

1. Marion Devaux SG, Yevgeniy Goryakin, Michele Cecchini HH, Francesca Colomb. Obesity Update 2017. Obesity Update. 2017;16.
2. Anja Schienkiewitz GBMM, Ronny Kuhnert CL. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring. 2017;8.
3. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):104-9.
4. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. versorgungsatlas.de. 2017;17/03.
5. Jacobs E, Rahtmann W. Epidemiologie des Diabetes. Diabetologie. 2017;12:9.
6. ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15-s33.
7. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40-50.
8. Tönnies T, Röckl S, Hoyer A, Heidemann C, Baumert J, Du Y, et al. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. Diabet Med. 2019;36(10):1217-25.
9. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. Nutrients. 2013;5(6):2019-27.
10. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020;41(3).
11. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB, Kritchevsky SB, et al. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. Diabetologia. 2005;48(2):301-8.
12. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. Nutr Clin Pract. 2020;35(1):72-84.
13. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. Annu Rev Physiol. 2002;64:477-502.
14. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. Physiol Rev. 2020;100(1):171-210.
15. Rui L. Energy metabolism in the liver. Compr Physiol. 2014;4(1):177-97.
16. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. Cell Metab. 2005;1(1):15-25.
17. Bódis K, Roden M. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. Eur J Clin Invest. 2018;48(11):e13017.
18. Hudgins LC, Hellerstein M, Seidman C, Neese R, Diakun J, Hirsch J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. J Clin Invest. 1996;97(9):2081-91.
19. Medina-Gómez G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(6):791-804.
20. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013;7(1):14-24.
21. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2007;7(1):65-74.
22. Šrámek J, Němcová-Fürstová V, Kovář J. Molecular Mechanisms of Apoptosis Induction and Its Regulation by Fatty Acids in Pancreatic β -Cells. Int J Mol Sci. 2021;22(8).
23. Engin AB. What Is Lipotoxicity? Adv Exp Med Biol. 2017;960:197-220.
24. Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. Cell Metab. 2013;17(6):851-9.
25. Kazankov K, Jørgensen SMD, Thomsen KL, Møller HJ, Vilstrup H, George J, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(3):145-59.
26. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. Adv Exp Med Biol. 2017;960:277-304.

27. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152-61.
28. Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, Nguyen LX, Foss E, Bortell R, et al. Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1. *Cell Metab.* 2006;4(3):245-54.
29. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104(6):787-94.
30. Wang S, Dougherty EJ, Danner RL. PPAR γ signaling and emerging opportunities for improved therapeutics. *Pharmacol Res.* 2016;111:76-85.
31. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402(6764):880-3.
32. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3005-10.
33. Varghese M, Griffin C, McKernan K, Eter L, Lanzetta N, Agarwal D, et al. Sex Differences in Inflammatory Responses to Adipose Tissue Lipolysis in Diet-Induced Obesity. *Endocrinology.* 2019;160(2):293-312.
34. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell.* 2000;6(1):87-97.
35. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(7):4162-7.
36. Ader M, Stefanovski D, Kim SP, Richey JM, Ionut V, Catalano KJ, et al. Hepatic insulin clearance is the primary determinant of insulin sensitivity in the normal dog. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(5):1238-45.
37. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda).* 2019;34(3):198-215.
38. Softic S, Kirby M, Berger NG, Shroyer NF, Woods SC, Kohli R. Insulin concentration modulates hepatic lipid accumulation in mice in part via transcriptional regulation of fatty acid transport proteins. *PLoS One.* 2012;7(6):e38952.
39. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
40. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6).
41. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E199-206.
42. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130.
43. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One.* 2012;7(12):e50117.
44. Campbell JE. Targeting the GIPR for obesity: To agonize or antagonize? Potential mechanisms. *Mol Metab.* 2021;46:101139.
45. Sukumar N, Bagias C, Goljan I, Weldelessie Y, Gharanei S, Tan BK, et al. Reduced GLP-1 Secretion at 30 Minutes After a 75-g Oral Glucose Load Is Observed in Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes.* 2018;67(12):2650-6.
46. Nikolic D, Al-Rasadi K, Al Busaidi N, Al-Waili K, Banerjee Y, Al-Hashmi K, et al. Incretins, Pregnancy, and Gestational Diabetes. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(7):597-602.

47. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
48. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039-49.
49. Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(11).
50. e.V. DA-GD. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014.
51. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
52. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
53. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):33-46.
54. Starekova J, Hernando D, Pickhardt PJ, Reeder SB. Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art. *Radiology*. 2021;301(2):250-62.
55. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Fritsche A, Stefan N, Häring HU. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(12):721-37.
56. WHO. Obesity and overweight 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
57. e.V. DA. BMI-RECHNER adipositas-gesellschaft.de: Deutsche Adipositasgesellschaft e.V.; 2022 [Available from: <https://adipositas-gesellschaft.de/bmi/>].
58. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600-9.
59. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:437-48.
60. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321-31.
61. Lohman TG RA, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Publishers; 1988.
62. Organization WH. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. WHO; 2011.
63. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res*. 2018;148(5):648-58.
64. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66(5):1-9.
65. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(12):1692-7.
66. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. 1978. *Br J Nutr*. 1978;91(1):161-8.
67. Osayande OE, Azekhumen GN, Obuzor EO. A COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT BODY FAT MEASURING INSTRUMENTS. *Niger J Physiol Sci*. 2018;33(2):125-8.
68. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014;14(6):10895-928.
69. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):388s-96s.
70. Machann J, Horstmann A, Born M, Hesse S, Hirsch FW. Diagnostic imaging in obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):261-77.
71. Cengiz M, Sentürk S, Cetin B, Bayrak AH, Bilek SU. Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5453-60.

72. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(6):W320-3.
73. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):274-82.
74. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454-62.
75. Jensen MD, Kanaley JA, Roust LR, O'Brien PC, Braun JS, Dunn WL, et al. Assessment of body composition with use of dual-energy x-ray absorptiometry: evaluation and comparison with other methods. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):867-73.
76. Peppler WW, Mazess RB. Total body bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. I. Theory and measurement procedure. *Calcif Tissue Int.* 1981;33(4):353-9.
77. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019;2019:3548284.
78. Katzmarzyk PT, Greenway FL, Heymsfield SB, Bouchard C. Clinical utility and reproducibility of visceral adipose tissue measurements derived from dual-energy X-ray absorptiometry in White and African American adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2221-4.
79. Micklesfield LK, Evans J, Norris SA, Lambert EV, Jennings C, Joffe Y, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric estimates of visceral fat in Black and White South African Women. *Obesity (Silver Spring).* 1990;18(3):619-24.
80. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.
81. Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):203-10.
82. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology.* 1984;153(1):189-94.
83. Berglund J, Johansson L, Ahlström H, Kullberg J. Three-point Dixon method enables whole-body water and fat imaging of obese subjects. *Magn Reson Med.* 2010;63(6):1659-68.
84. Xiang QS, An L. Water-fat imaging with direct phase encoding. *J Magn Reson Imaging.* 1997;7(6):1002-15.
85. Skinner TE, Glover GH. An extended two-point Dixon algorithm for calculating separate water, fat, and B0 images. *Magn Reson Med.* 1997;37(4):628-30.
86. Coombs BD, Szumowski J, Coshov W. Two-point Dixon technique for water-fat signal decomposition with B0 inhomogeneity correction. *Magn Reson Med.* 1997;38(6):884-9.
87. Glover GH, Schneider E. Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction. *Magn Reson Med.* 1991;18(2):371-83.
88. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(4):729-49.
89. Satkunasingham J, Besa C, Bane O, Shah A, de Oliveira A, Gilson WD, et al. Liver fat quantification: Comparison of dual-echo and triple-echo chemical shift MRI to MR spectroscopy. *Eur J Radiol.* 2015;84(8):1452-8.
90. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(5):1011-4.
91. Hu HH, Nayak KS. Quantification of absolute fat mass using an adipose tissue reference signal model. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(6):1483-91.
92. Jensen MD, Kanaley JA, Reed JE, Sheedy PF. Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(2):274-8.
93. Edelman IS, Olney JM, James AH, Brooks L, Moore FD. Body Composition: Studies in the Human Being by the Dilution Principle. *Science.* 1952;115(2991):447-54.

94. Di Girolamo M, Mendlinger S, Fertig JW. A simple method to determine fat cell size and number in four mammalian species. *Am J Physiol.* 1971;221(3):850-8.
95. Michaud A, Laforest S, Pelletier M, Nadeau M, Simard S, Daris M, et al. Abdominal adipocyte populations in women with visceral obesity. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):227-39.
96. Laforest S, Michaud A, Paris G, Pelletier M, Vidal H, Géloën A, et al. Comparative analysis of three human adipocyte size measurement methods and their relevance for cardiometabolic risk. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(1):122-31.
97. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
98. Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburts-hilfe (DGGG) DDGD. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF online; 2018.
99. Gesundheit Bf. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien): Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes. In: *Gesundheit Bf, editor.: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2011.*
100. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.
101. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):7.
102. Bericht der Nationalen Diabetes Surveillance 2019. *Diabetes in Deutschland.* Robert Koch-Institut; 2019.
103. Institut RK. Diabetes surveillance *Diabetes in Deutschland - Erwachsene:* Robert Koch Institut; 2022 [Available from: https://diab surv.rki.de/Webs/Diab surv/DE/diabetes-in-deutschland/1-02_Praevalenz_Gestationsdiabetes.html].
104. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S141-6.
105. Li F, Hu Y, Zeng J, Zheng L, Ye P, Wei D, et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):718-22.
106. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215372.
107. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas 2021* 2021 [10:[Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf].
108. Cornelis MC, Qi L, Zhang C, Kraft P, Manson J, Cai T, et al. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry. *Ann Intern Med.* 2009;150(8):541-50.
109. Fritsche L, Sarief M, Wagner R, Stefan N, Lehmann R, Häring HU, et al. Genetic variation in TCF7L2 rs7903146 and history of GDM negatively and independently impact on diabetes-associated metabolic traits. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;146:251-7.
110. Moosazadeh M, Asemi Z, Lankarani KB, Tabrizi R, Maharlouei N, Naghibzadeh-Tahami A, et al. Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S99-s104.
111. Fritsche L, Heni M, Eckstein SS, Hummel J, Schürmann A, Häring HU, et al. Incretin Hypersecretion in Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2425-e30.
112. Simmons D. Epidemiology of Diabetes in Pregnancy. In: McCance DR, Maresh M, Sacks DA, editors. *A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy.* Blackwell Publishing Ltd.: John Wiley & Sons Ltd.; 2018. p. 425.

113. Harper LM, Mele L, Landon MB, Carpenter MW, Ramin SM, Reddy UM, et al. Carpenter-Coustan Compared With National Diabetes Data Group Criteria for Diagnosing Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):893-8.
114. Song L, Shen L, Li H, Liu B, Zheng X, Zhang L, et al. Socio-economic status and risk of gestational diabetes mellitus among Chinese women. *Diabet Med.* 2017;34(10):1421-7.
115. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):310-7.
116. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
117. Meo SA, Hassain A. Metabolic Physiology in Pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(9 Suppl 1):S8-s10.
118. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):47.
119. Wei W, Zhang X. Expression of ADP and TNF- α in patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with pregnancy outcomes. *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2184-90.
120. Vejrazkova D, Vcelak J, Vankova M, Lukasova P, Bradnova O, Halkova T, et al. Steroids and insulin resistance in pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:122-9.
121. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5320156.
122. Hill M, Pašková A, Kančeva R, Velíková M, Kubátová J, Kancheva L, et al. Steroid profiling in pregnancy: a focus on the human fetus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:201-22.
123. Quintanilla Rodriguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
124. Mosavat M, Omar SZ, Jamalpour S, Tan PC. Serum Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in association with the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective Case-Control Study. *J Diabetes Res.* 2020;2020:9072492.
125. Foghsgaard S, Vedtofte L, Mathiesen ER, Svare JA, Gluud LL, Holst JJ, et al. The effect of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist on glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus: protocol for an investigator-initiated, randomised, placebo-controlled, double-blinded, parallel intervention trial. *BMJ Open.* 2013;3(10):e003834.
126. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab.* 2017;26(1):17-23.
127. Dennison RA, Chen ES, Green ME, Legard C, Kotecha D, Farmer G, et al. The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171:108625.
128. Żurawska-Kliś M, Wójcik M, Zieleniak A, Kosiński M, Mazur B, Woźniak L, et al. The impact of lactation on glucose and insulin response and CRP concentration in women with prior GDM diagnosed according to WHO criteria — a prospective 18-month observation. *Clinical Diabetology.* 2019;8(2):99-109.
129. Li Z, Cheng Y, Wang D, Chen H, Chen H, Ming WK, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res.* 2020;2020:3076463.
130. Bernstein J, Lee-Parritz A, Quinn E, Ameli O, Craig M, Heeren T, et al. After Gestational Diabetes: Impact of Pregnancy Interval on Recurrence and Type 2 Diabetes. *Biores Open Access.* 2019;8(1):59-64.
131. Moon JH, Kwak SH, Jung HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, et al. Weight Gain and Progression to Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3548-55.
132. Tobias DK. Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes in Women with a History of GDM. *Curr Diab Rep.* 2018;18(10):78.

133. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. 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):1403-11.
134. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Anderberg E, Landin-Olsson M, Lyssenko V, et al. Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):394-8.
135. Yu SH, Cho B, Lee Y, Kim E, Choi SH, Lim S, et al. Insulin secretion and incretin hormone concentration in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):58-64.
136. Foghsgaard S, Vedtofte L, Andreasen C, Andersen ES, Bahne E, Bagger JI, et al. Women with prior gestational diabetes mellitus and prediabetes are characterised by a decreased incretin effect. *Diabetologia*. 2017;60(7):1344-53.
137. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, Olsen S, Bao W, Bjerregaard AA, et al. Healthful dietary patterns and long-term weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(11):1748-53.
138. Bao W, Tobias DK, Bowers K, Chavarro J, Vaag A, Grunnet LG, et al. Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1047-55.
139. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1646-53.
140. Feng L, Xu Q, Hu Z, Pan H. Lactation and progression to type 2 diabetes in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Investig*. 2018;9(6):1360-9.
141. Tanase-Nakao K, Arata N, Kawasaki M, Yasuhi I, Sone H, Mori R, et al. Potential protective effect of lactation against incidence of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(4).
142. Ferrari U, Künzel H, Tröndle K, Rottenkolber M, Kohn D, Fugmann M, et al. Poor sleep quality is associated with impaired glucose tolerance in women after gestational diabetes. *J Psychiatr Res*. 2015;65:166-71.
143. Rottenkolber M, Ferrari U, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Hetterich H, et al. The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):E910-8.
144. Sluyter JD, Schaaf D, Scragg RK, Plank LD. Prediction of fatness by standing 8-electrode bioimpedance: a multiethnic adolescent population. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):183-9.
145. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
146. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
147. Lütke-Daldrup CE. MRT-basierte Quantifizierung von Fettkompartimenten und Fettkonzentrationen in Leber, Pankreas und Muskeln mittels modifizierter Dixon-Sequenz: Ludwig-Maximilians-Universität; 2017.
148. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-81.e4.
149. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
150. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.

151. Wanger L, Gar C, Rippl M, Kern-Matschilles S, Potzel A, Haschka S, et al. Function outperforms morphology in the assessment of muscular contribution to insulin sensitivity in premenopausal women. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19(1):14791641211070281.
152. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1986;6(2):123-30.
153. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):616-27.
154. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
155. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Saunders JA, Kirwan B, O'Dea A, et al. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):287-97.
156. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2020;369:m1361.
157. Katon J, Maynard C, Reiber G. Attempts at weight loss in U.S. women with and without a history of gestational diabetes mellitus. *Womens Health Issues.* 2012;22(5):e447-53.
158. Froelich MF, Fugmann M, Daldrup CL, Hetterich H, Coppentrath E, Saam T, et al. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: a comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis. *Br J Radiol.* 2020;93(1110):20190874.
159. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition.* 2009;25(1):25-32.
160. Thomson R, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women. *Clin Nutr.* 2007;26(6):771-7.
161. Hardy DS, Stallings DT, Garvin JT, Gachupin FC, Xu H, Racette SB. Anthropometric discriminators of type 2 diabetes among White and Black American adults. *J Diabetes.* 2017;9(3):296-307.
162. Al-Radaideh A, Tayyem R, Al-Fayomi K, Nimer N, Malkawi A, Al-Zu Bi R, et al. Assessment of Abdominal Fat Using High-field Magnetic Resonance Imaging and Anthropometric and Biochemical Parameters. *Am J Med Sci.* 2016;352(6):593-602.
163. Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol.* 2017;75(11):1185-91.
164. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):683-8.
165. Al-Radaideh A, Tayyem R, Al-Fayomi K, Nimer N, Almomani A, Alhajjaj S, et al. The association of hepatic fat percentage with selected anthropometric and biochemical parameters at 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Br J Biomed Sci.* 2019;76(2):70-6.
166. Pintér Z, Molnár A, Szász A, Kiss G, Orbán K, Varga C, et al. Reliability of anthropometric parameters in the prediction of the visceral fat area among adult women. *Anthropol Anz.* 2013;70(2):147-64.
167. Grzegorzczak J, Woloszyn N, Perenc L. Comparison of selected body composition parameters in women using DXA and anthropometric method. *J Res Med Sci.* 2019;24:70.
168. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho Ade A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(1):55-62.
169. Ruan Y, Zhong J, Chen R, Zhang Z, Liu D, Sun J, et al. Association of Body Fat Percentage with Time in Range Generated by Continuous Glucose Monitoring during Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2021;2021:5551216.

170. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39-48.
171. Spallanzani RG. Visceral adipose tissue mesenchymal stromal cells in the intersection of immunology and metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(3):E512-e9.
172. Ribeiro VB, Kogure GS, Lopes IP, Silva RC, Pedrosa DCC, Ferriani RA, et al. Association of measures of central fat accumulation indices with body fat distribution and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):417-26.
173. Bi X, Loo YT, Henry CJ. Android fat as a determinant of metabolic syndrome: Sex differences. *Nutrition*. 2019;57:127-32.
174. Elkind-Hirsch KE, Shaler D, Harris R. Postpartum treatment with liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy to improve metabolic status and reduce body weight in overweight/obese women with recent gestational diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Diabetes Complications*. 2020;34(4):107548.
175. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, et al. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):1552-63.
176. Lencioni C, Resi V, Romero F, Lupi R, Volpe L, Bertolotto A, et al. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):e287-90.
177. Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:247392.
178. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29.
179. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21.
180. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Vølund A, Holst JJ, Krarup T, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):500-10.
181. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):595-605.
182. Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmood M, Kelly C, Sellwood J, et al. Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):53-63.
183. Ryan AS, Serra MC, Goldberg AP. Metabolic Benefits of Prior Weight Loss with and without Exercise on Subsequent 6-Month Weight Regain. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):37-44.
184. Aagaard KA, Al-Far HM, Piscator U, Krogh RA, Lauszus FF. Manifest diabetes after gestational diabetes: a double-cohort, long-term follow-up in a Danish population. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(5):1271-8.
185. Herzberg-Schäfer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 3:85-90.
186. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-9.
187. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
188. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.

189. Dietz B, Machann J, Agrawal V, Heni M, Schwab P, Dienes J, et al. Detection of diabetes from whole-body MRI using deep learning. *JCI Insight*. 2021;6(21).
190. Lappas M, Jinks D, Ugoni A, Louizos CC, Permezel M, Georgiou HM. Post-partum plasma C-peptide and ghrelin concentrations are predictive of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(4):506-11.
191. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.

Anhang A

Tabelle 10a: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter der post-Gestationsdiabetikerinnen zwischen Visite V1 (n = 82) und V3 (n = 34).

Parameter	Visite V1	Visite V3
Anzahl der Probandinnen	82	34
Taillenumfang und BMI	0,908 (p < 0,001)	0,883 (p < 0,001)
Taillenumfang und Körperfett der BIA-Waage	0,909 (p < 0,001)	0,943 (p < 0,001)
Taillenumfang und Fett Volumen Index	0,873 (p < 0,001)	0,811 (p < 0,001)⁺
Taillenumfang und Intraabdomineller Fett Index	0,817 (p < 0,001)	0,828 (p < 0,001)[#]
Taillenumfang und MR-graphisches Leberfett	0,601 (p < 0,001)*	-
Korrelationen des BMIs		
BMI und Taillenumfang	0,908 (p < 0,001)	0,883 (p < 0,001)
BMI und Körperfett der BIA-Waage	0,929 (p < 0,001)	0,922 (p < 0,001)
BMI und Fett Volumen Index	0,956 (p < 0,001)	0,903 (p < 0,001)⁺
BMI und Intraabdomineller Fett Index	0,819 (p < 0,001)	0,730 (p < 0,001)[#]
BMI und MR-graphisches Leberfett	0,605 (p < 0,001)*	-
Korrelationen des Körperfettes der BIA-Waage		
Körperfett der BIA-Waage und Taillenumfang	0,909 (p < 0,001)	0,943 (p < 0,001)
Körperfett der BIA-Waage und BMI	0,929 (p < 0,001)	0,922 (p < 0,001)
Körperfett der BIA-Waage und Fett Volumen Index	0,921 (p < 0,001)	0,877 (p < 0,001)⁺
Körperfett der BIA-Waage und Intraabdomineller Fett Index	0,795 (p < 0,001)	0,803 (p < 0,001)[#]
Körperfett der BIA-Waage und MR-graphisches Leberfett	0,533 (p < 0,001)*	-
Korrelationen des Fett Volumen Indexes		
Fett Volumen Index und Taillenumfang	0,873 (p < 0,001)	0,943 (p < 0,001)
Fett Volumen Index und BMI	0,956 (p < 0,001)	0,903 (p < 0,001)⁺
Fett Volumen Index und Körperfett der BIA-Waage	0,921 (p < 0,001)	0,877 (p < 0,001)⁺
Fett Volumen Index und Intraabdomineller Fett Index	0,870 (p < 0,001)	0,806 (p < 0,001)[#]
Fett Volumen Index und MR-graphisches Leberfett	0,562 (p < 0,001)*	-
Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes		
Intraabdomineller Fett Index und Taillenumfang	0,817 (p < 0,001)	0,828 (p < 0,001)[#]
Intraabdomineller Fett Index und BMI	0,819 (p < 0,001)	0,730 (p < 0,001)[#]
Intraabdomineller Fett Index und Körperfett der BIA-Waage	0,795 (p < 0,001)	0,803 (p < 0,001)[#]
Intraabdomineller Fett Index und Fett Volumen Index	0,870 (p < 0,001)	0,806 (p < 0,001)[#]
Intraabdomineller Fett Index und MR-graphisches Leberfett	0,602 (p < 0,001)*	-

Korrelationen des MR-graphischen Leberfettes

MR-graphisches Leberfett und Taillenumfang	0,601 (p < 0,001)*	-
MR-graphisches Leberfett und BMI	0,605 (p < 0,001)*	-
MR-graphisches Leberfett und Körperfett der BIA-Waage	0,533 (p < 0,001)*	-
MR-graphisches Leberfett und Fett Volumen Index	0,562 (p < 0,001)*	-
MR-graphisches Leberfett und Intraabdomineller Fett Index	0,602 (p < 0,001)*	-

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelation der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht bestimmt werden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, +: n = 31, #: n = 32.

Tabelle 10b: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter der Kontrollen zwischen Visite V1 (n = 50) und V3 (n = 27).

Parameter	Visite V1	Visite V3
Anzahl der Probandinnen	50	27
Korrelationen des Taillenumfanges		
Taillenumfang und BMI	0,849 (p < 0,001)	0,793 (p < 0,001)
Taillenumfang und Körperfett der BIA-Waage	0,858 (p < 0,001)	0,814 (p < 0,001)
Taillenumfang und Fett Volumen Index	0,834 (p < 0,001)	0,755 (p < 0,001)⁺
Taillenumfang und Intraabdomineller Fett Index	0,745 (p < 0,001)	0,772 (p < 0,001)⁺
Taillenumfang und MR-graphisches Leberfett	0,263 (p = 0,068)*	-
Korrelationen des BMIs		
BMI und Taillenumfang	0,849 (p < 0,001)	0,793 (p < 0,001)
BMI und Körperfett der BIA-Waage	0,914 (p < 0,001)	0,868 (p < 0,001)
BMI und Fett Volumen Index	0,951 (p < 0,001)	0,935 (p < 0,001)⁺
BMI und Intraabdomineller Fett Index	0,750 (p < 0,001)	0,744 (p < 0,001)⁺
BMI und MR-graphisches Leberfett	0,274 (p = 0,056)*	-
Korrelationen des Körperfettes der BIA-Waage		
Körperfett der BIA-Waage und Taillenumfang	0,858 (p < 0,001)	0,814 (p < 0,001)
Körperfett der BIA-Waage und BMI	0,914 (p < 0,001)	0,868 (p < 0,001)
Körperfett der BIA-Waage und Fett Volumen Index	0,913 (p < 0,001)	0,917 (p < 0,001)⁺
Körperfett der BIA-Waage und Intraabdomineller Fett Index	0,715 (p < 0,001)	0,769 (p < 0,001)⁺
Körperfett der BIA-Waage und MR-graphisches Leberfett	0,303 (p = 0,035)*	-
Korrelationen des Fett Volumen Indexes		
Fett Volumen Index und Taillenumfang	0,834 (p < 0,001)	0,755 (p < 0,001)⁺
Fett Volumen Index und BMI	0,951 (p < 0,001)	0,935 (p < 0,001)⁺
Fett Volumen Index und Körperfett der BIA-Waage	0,913 (p < 0,001)	0,917 (p < 0,001)⁺
Fett Volumen Index und Intraabdomineller Fett Index	0,793 (p < 0,001)	0,751 (p < 0,001)⁺
Fett Volumen Index und MR-graphisches Leberfett	0,275 (p = 0,056)*	-
Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes		
Intraabdomineller Fett Index und Taillenumfang	0,745 (p < 0,001)	0,772 (p < 0,001)⁺
Intraabdomineller Fett Index und BMI	0,750 (p < 0,001)	0,744 (p < 0,001)⁺
Intraabdomineller Fett Index und Körperfett der BIA-Waage	0,715 (p < 0,001)	0,769 (p < 0,001)⁺
Intraabdomineller Fett Index und Fett Volumen Index	0,793 (p < 0,001)	0,751 (p < 0,001)⁺
Intraabdomineller Fett Index und MR-graphisches Leberfett	0,375 (p = 0,008)*	-

Korrelationen des MR-graphischen Leberfettes

MR-graphisches Leberfett und Taillenumfang	0,263 (p = 0,068)*	-
MR-graphisches Leberfett und BMI	0,274 (p = 0,056)*	-
MR-graphisches Leberfett und Körperfett der BIA-Waage	0,303 (p = 0,035)*	-
MR-graphisches Leberfett und Fett Volumen Index	0,275 (p = 0,056)*	-
MR-graphisches Leberfett und Intraabdomineller Fett Index	0,375 (p = 0,008)*	-

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelation der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht bestimmt werden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 49, †: n = 24.

Tabelle 11a: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms der post-Gestationsdiabetikerinnen zwischen Visite V1 (n = 82) und V3 (n = 34).

Parameter	Visite V1	Visite V3
Anzahl der Probandinnen	82	34
Korrelationen des Taillenumfanges		
Taillenumfang und Triglyzeride	0,373 (p = 0,001)	0,534 (p = 0,001)
Taillenumfang und HDL-Cholesterin	-0,493 (p < 0,001)	-0,735 (p < 0,001)
Taillenumfang und systolischer Blutdruck	0,45 (p < 0,001)	0,375 (p = 0,029)
Taillenumfang und diastolischer Blutdruck	0,329 (p = 0,003)	0,442 (p = 0,009)
Taillenumfang und HOMA-Index	0,630 (p < 0,001)	0,689 (p < 0,001)
Korrelationen des BMIs		
BMI und Triglyzeride	0,370 (p = 0,001)	0,542 (p = 0,001)
BMI und HDL-Cholesterin	-0,448 (p < 0,001)	-0,718 (p < 0,001)
BMI und systolischer Blutdruck	0,511 (p < 0,001)	0,475 (p = 0,005)
BMI und diastolischer Blutdruck	0,373 (p = 0,001)	0,496 (p = 0,003)
BMI und HOMA-Index	0,623 (p < 0,001)	0,768 (p < 0,001)
Korrelationen des Körperfettes der BIA-Waage		
Körperfett der BIA-Waage und Triglyzeride	0,374 (p = 0,001)	0,520 (p = 0,002)
Körperfett der BIA-Waage und HDL-Cholesterin	-0,455 (p < 0,001)	-0,703 (p < 0,001)
Körperfett der BIA-Waage und systolischer Blutdruck	0,464 (p < 0,001)	0,353 (p = 0,040)
Körperfett der BIA-Waage und diastolischer Blutdruck	0,288 (p = 0,001)	0,376 (p = 0,028)
Körperfett der BIA-Waage und HOMA-Index	0,643 (p < 0,001)	0,710 (p < 0,001)
Korrelationen des Fett Volumen Indexes		
Fett Volumen Index und Triglyzeride	0,366 (p = 0,001)	0,481 (p = 0,006) [#]
Fett Volumen Index und HDL-Cholesterin	-0,455 (p < 0,001)	-0,651 (p < 0,001) ⁺
Fett Volumen Index und systolischer Blutdruck	0,510 (p < 0,001)	0,374 (p = 0,038) ⁺
Fett Volumen Index und diastolischer Blutdruck	0,331 (p = 0,002)	0,397 (p = 0,027) ⁺
Fett Volumen Index und HOMA-Index	0,646 (p < 0,001)	0,702 (p < 0,001) [#]
Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes		
Intraabdomineller Fett Index und Triglyzeride	0,354 (p = 0,001)	0,480 (p = 0,005) ⁺
Intraabdomineller Fett Index und HDL-Cholesterin	-0,514 (p < 0,001)	-0,682 (p < 0,001) ⁺
Intraabdomineller Fett Index und systolischer Blutdruck	0,500 (p < 0,001)	0,305 (p = 0,090) ⁺
Intraabdomineller Fett Index und diastolischer Blutdruck	0,326 (p = 0,003)	0,343 (p = 0,550) ⁺
Intraabdomineller Fett Index und HOMA-Index	0,631 (p < 0,001)	0,634 (p < 0,001) ^{>}

Korrelationen des MR-graphischen Leberfettes

MR-graphisches Leberfett und Triglyzeride	0,352 (p = 0,002)*	-
MR-graphisches Leberfett und HDL-Cholesterin	-0,435 (p < 0,001)*	-
MR-graphisches Leberfett und systolischer Blutdruck	0,361 (p = 0,001)*	-
MR-graphisches Leberfett und diastolischer Blutdruck	0,334 (p = 0,003)*	-
MR-graphisches Leberfett und HOMA-Index	0,365 (p < 0,001)*	-

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelation der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht bestimmt werden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, >: n = 33, +: n = 32, #: n = 31.

Tabelle 11b: Vergleich der Spearman-Korrelationen der Körperfettparameter mit den Komponenten des metabolischen Syndroms der Kontrollen zwischen Visite V1 (n = 50) und V3 (n = 27).

Parameter	Visite V1	Visite V3
Anzahl der Probandinnen	50	27
Korrelationen des Taillenumfanges		
Taillenumfang und Triglyzeride	0,038 (p = 0,791)	0,131 (p = 0,516)
Taillenumfang und HDL-Cholesterin	-0,264 (p = 0,064)	-0,349 (p = 0,074)
Taillenumfang und systolischer Blutdruck	0,329 (p = 0,020)	0,081 (p = 0,687)
Taillenumfang und diastolischer Blutdruck	0,269 (p = 0,058)	0,391 (p = 0,043)
Taillenumfang und HOMA-Index	0,514 (p < 0,001)	0,840 (p < 0,001)⁺
Korrelationen des BMIs		
BMI und Triglyzeride	-0,012 (p = 0,934)	0,038 (p = 0,852)
BMI und HDL-Cholesterin	-0,137 (p = 0,343)	-0,112 (p = 0,580)
BMI und systolischer Blutdruck	0,371 (p = 0,008)	0,346 (p = 0,077)
BMI und diastolischer Blutdruck	0,262 (p = 0,066)	0,540 (p = 0,004)
BMI und HOMA-Index	0,714 (p < 0,001)	0,800 (p < 0,001)⁺
Korrelationen des Körperfettes der BIA-Waage		
Körperfett der BIA-Waage und Triglyzeride	-0,050 (p = 0,728)	-0,018 (p = 0,929)
Körperfett der BIA-Waage und HDL-Cholesterin	-0,180 (p = 0,212)	-0,119 (p = 0,555)
Körperfett der BIA-Waage und systolischer Blutdruck	0,266 (p = 0,062)	0,118 (p = 0,559)
Körperfett der BIA-Waage und diastolischer Blutdruck	0,253 (p = 0,076)	0,331 (p = 0,092)
Körperfett der BIA-Waage und HOMA-Index	0,640 (p < 0,001)	0,809 (p < 0,001)⁺
Korrelationen des Fett Volumen Indexes		
Fett Volumen Index und Triglyzeride	-0,015 (p = 0,917)	0,067 (p = 0,757) [#]
Fett Volumen Index und HDL-Cholesterin	-0,111 (p = 0,445)	-0,145 (p = 0,501) [#]
Fett Volumen Index und systolischer Blutdruck	0,268 (p = 0,060)	0,199 (p = 0,352) [#]
Fett Volumen Index und diastolischer Blutdruck	0,273 (p = 0,055)	0,456 (p = 0,025)[#]
Fett Volumen Index und HOMA-Index	0,680 (p < 0,001)	0,871 (p < 0,001)[#]
Korrelationen des Intraabdominellen Fett Indexes		
Intraabdomineller Fett Index und Triglyzeride	0,028 (p = 0,845)	0,233 (p = 0,273) [#]
Intraabdomineller Fett Index und HDL-Cholesterin	-0,198 (p = 0,168)	-0,247 (p = 0,244) [#]
Intraabdomineller Fett Index und systolischer Blutdruck	0,261 (p = 0,067)	0,133 (p = 0,535) [#]
Intraabdomineller Fett Index und diastolischer Blutdruck	0,270 (p = 0,058)	0,296 (p = 0,160) [#]
Intraabdomineller Fett Index und HOMA-Index	0,435 (p = 0,002)	0,776 (p < 0,001)[#]

Korrelationen des MR-graphischen Leberfettes

MR-graphisches Leberfett und Triglyzeride	0,012 (p = 0,937)*	-
MR-graphisches Leberfett und HDL-Cholesterin	-0,162 (p = 0,265)*	-
MR-graphisches Leberfett und systolischer Blutdruck	0,271 (p = 0,060)*	-
MR-graphisches Leberfett und diastolischer Blutdruck	0,246 (p = 0,088)*	-
MR-graphisches Leberfett und HOMA-Index	0,221 (p = 0,126)*	-

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Werte der Korrelation der Körperfettparameter mit dem MR-graphisch ermittelten Leberfett in der Visite V3 konnten aufgrund einer technischen Umstellung nicht bestimmt werden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 49, †: n = 26, #: n = 24.

Tabelle 12: Gruppenvergleich der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und der Kontrollen (n = 50) für die Ratios des IAFIs zu den Visiten V1 und V3 und des MR-graphischen Leberfettes zur Visite V1 mit den Komponenten des metabolischen Syndroms.

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)	82	50	
IAFI V1			
IAFI/Triglyzeride (Median (Q1;Q3))	0,009 (0,006;0,015)	0,007 (0,005;0,012)	0,061
IAFI/HDL-Cholesterin (Median (Q1;Q3))	0,011 (0,007;0,02)	0,007 (0,005;0,012)	0,001
IAFI/Systolischer Blutdruck (Median (Q1;Q3))	0,006 (0,004;0,09)	0,004 (0,003;0,006)	0,001
IAFI/Diastolischer Blutdruck (Median (Q1;Q3))	0,01 (0,006;0,014)	0,006 (0,005;0,010)	0,001
IAFI/HOMA-Index (Median (Q1;Q3))	0,008 (0,2x10 ⁻³ ;0,02)	0,003 (0,000;0,010)	0,014
MR-graphisches Leberfett V1			
MR-graphisches Leberfett/Triglyzeride (Median (Q1;Q3))	0,008 (0,2x10 ⁻³ ;0,021)*	0,003 (0,000;0,011) ⁺	0,014
MR-graphisches Leberfett/HDL-Cholesterin (Median (Q1;Q3))	0,007 (0,1x10 ⁻³ ;0,036)*	0,002 (0,000;0,011) ⁺	0,006
MR-graphisches Leberfett/Systolischer Blutdruck (Median (Q1;Q3))	0,004 (0,6x10 ⁻⁴ ;0,017)*	0,001 (0,000;0,006) ⁺	0,008
MR-graphisches Leberfett/Diastolischer Blutdruck (Median (Q1;Q3))	0,007 (0,9x10 ⁻⁴ ;0,029)*	0,002 (0,000;0,01) ⁺	0,010
MR-graphisches Leberfett/HOMA-Index (Median (Q1;Q3))	0,35 (0,004;1,14)*	0,151 (0,000;0,577) ⁺	0,036
IAFI V3			
IAFI/Triglyzeride (Median (Q1;Q3))	0,007 (0,005;0,010) [#]	0,005 (0,003;0,009) [§]	0,208
IAFI/HDL-Cholesterin (Median (Q1;Q3))	0,008 (0,004;0,015) [#]	0,006 (0,004;0,012) [§]	0,371
IAFI/Systolischer Blutdruck (Median (Q1;Q3))	0,004 (0,003;0,008) [#]	0,004 (0,002;0,007) [§]	0,337
IAFI/Diastolischer Blutdruck (Median (Q1;Q3))	0,007 (0,005;0,012) [#]	0,006 (0,004;0,01) [§]	0,289
IAFI/HOMA-Index (Median (Q1;Q3))	0,367 (0,248;0,488) [#]	0,235 (0,201;0,384) [§]	0,078
p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, ⁺ : n = 49, [#] : n = 32, [§] : n = 24.			

Tabelle 13a: Spearman-Korrelation des Fett Volumen Indexes und der Inkretin-Hormone GIP und GLP-1, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio bei Visite V1 aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und Kontrollen (n = 50).

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)
Anzahl der Probandinnen (%)	82 (62,1)	50 (37,9)
Korrelation des Fett Volumen Indexes mit den GIP-Plasmaspiegeln zu den Zeiten des OGTTs		
GIP 0 min. OGTT	-0,219 (p = 0,048)	-0,139 (p = 0,335)
GIP 30 min. OGTT	0,055 (p = 0,625)	-0,006 (p = 0,969)
GIP 60 min. OGTT	-0,017 (p = 0,882)	-0,062 (p = 0,669)
GIP 90 min. OGTT	-0,148 (p = 0,185)	-0,163 (p = 0,259)
GIP 120 min. OGTT	-0,143 (p = 0,200)	-0,094 (p = 0,516)
GIP AUC 0-30 min. OGTT	0,034 (p = 0,761)	-0,019 (p = 0,894)
GIP AUC 30-120 min. OGTT	-0,070 (p = 0,533)	-0,103 (p = 0,476)
Korrelation des Fett Volumen Indexes mit den GLP-1-Plasmaspiegeln zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1 0 min. OGTT	0,131 (p = 0,239)	0,050 (p = 0,730)
GLP-1 30 min. OGTT	-0,032 (p = 0,778)	0,045 (p = 0,754)
GLP-1 60 min. OGTT	-0,107 (p = 0,338)	-0,071 (p = 0,626)
GLP-1 90 min. OGTT	-0,105 (p = 0,346)	0,021 (p = 0,884)
GLP-1 120 min. OGTT	-0,043 (p = 0,704)	-0,125 (p = 0,386)
GLP-1 AUC 0-30 min. OGTT	-0,008 (p = 0,945)	0,068 (p = 0,639)
GLP-1 AUC 30-120 min. OGTT	0,084 (p = 0,454)	-0,037 (p = 0,798)
Korrelation des Fett Volumen Indexes mit der GLP-1/Plasmazucker-Ratio zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 0 min. OGTT	0,056 (p = 0,617)	0,008 (p = 0,956)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 30 min. OGTT	0,074 (p = 0,508)	0,090 (p = 0,533)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 60 min. OGTT	-0,195 (p = 0,080)	-0,003 (p = 0,982)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 90 min. OGTT	-0,143 (p = 0,200)	0,016 (p = 0,912)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 120 min. OGT	-0,162 (p = 0,145)	-0,177 (p = 0,219)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 0-30 min. OGTT	-0,046 (p = 0,683)	0,044 (p = 0,761)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 30-120 min. OGTT	-0,160 (p = 0,152)	-0,009 (p = 0,949)
Korrelation des Fett Volumen Indexes mit der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min. OGTT	-0,456 (p < 0,001)	-0,398 (p = 0,004)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT	-0,460 (p < 0,001)	-0,353 (p = 0,012)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT	-0,508 (p < 0,001)	-0,189 (p = 0,189)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT	-0,498 (p < 0,001)	-0,056 (p = 0,699)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT	-0,472 (p < 0,001)	-0,157 (p = 0,275)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 0-30 min. OGTT	-0,515 (p < 0,001)	-0,382 (p = 0,006)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 30-120 min. OGTT	-0,525 (p < 0,001)	-0,174 (p = 0,226)
p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben.		

Tabelle 13b: Spearman-Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes und der Inkretin-Hormone GIP und GLP-1, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio bei Visite V1 aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und Kontrollen (n = 50).

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)
Anzahl der Probandinnen (%)	82 (62,1)	50 (37,9)
Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes mit den GIP-Plasmaspiegeln zu den Zeiten des OGTTs		
GIP 0 min. OGTT	-0,130 (p = 0,245)	-0,171 (p = 0,234)
GIP 30 min. OGTT	0,187 (p = 0,093)	0,074 (p = 0,609)
GIP 60 min. OGTT	0,081 (p = 0,468)	-0,006 (p = 0,965)
GIP 90 min. OGTT	-0,068 (p = 0,543)	-0,045 (p = 0,758)
GIP 120 min. OGTT	-0,090 (p = 0,422)	-0,022 (p = 0,878)
GIP AUC 0-30 min. OGTT	0,167 (p = 0,135)	0,048 (p = 0,743)
GIP AUC 30-120 min. OGTT	0,023 (p = 0,834)	-0,010 (p = 0,946)
Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes mit den GLP-1-Plasmaspiegeln zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1 0 min. OGTT	0,224 (p = 0,043)	0,012 (p = 0,933)
GLP-1 30 min. OGTT	0,021 (p = 0,852)	0,158 (p = 0,273)
GLP-1 60 min. OGTT	-0,114 (p = 0,309)	0,043 (p = 0,768)
GLP-1 90 min. OGTT	-0,072 (p = 0,519)	0,132 (p = 0,360)
GLP-1 120 min. OGTT	-0,053 (p = 0,638)	-0,065 (p = 0,653)
GLP-1 AUC 0-30 min. OGTT	0,059 (p = 0,601)	0,138 (p = 0,339)
GLP-1 AUC 30-120 min. OGTT	-0,073 (p = 0,516)	0,085 (p = 0,559)
Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes mit der GLP-1/Plasmazucker-Ratio zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 0 min. OGTT	0,148 (p = 0,184)	-0,028 (p = 0,846)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 30 min. OGTT	-0,080 (p = 0,477)	0,219 (p = 0,126)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 60 min. OGTT	-0,215 (p = 0,052)	0,052 (p = 0,721)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 90 min. OGTT	-0,143 (p = 0,199)	0,044 (p = 0,763)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 120 min. OGTT	-0,187 (p = 0,093)	-0,203 (p = 0,158)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 0-30 min. OGTT	-0,014 (p = 0,904)	0,119 (p = 0,410)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 30-120 min. OGTT	-0,170 (p = 0,126)	0,020 (p = 0,891)
Korrelation des Intraabdominellen Fett Indexes mit der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min. OGTT (ρ)	-0,377 (p < 0,001)	-0,251 (p = 0,079)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT (ρ)	-0,409 (p < 0,001)	-0,136 (p = 0,347)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT (ρ)	-0,488 (p < 0,001)	-0,057 (p = 0,696)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT (ρ)	-0,480 (p < 0,001)	-0,029 (p = 0,840)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT (ρ)	-0,487 (p < 0,001)	-0,086 (p = 0,553)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 0-30 min. OGTT (ρ)	-0,454 (p < 0,001)	-0,231 (p = 0,107)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 30-120 min. OGTT (ρ)	-0,516 (p < 0,001)	-0,102 (p = 0,482)

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben.

Tabelle 13c: Spearman-Korrelation des MR-graphischen Leberfettes und der Inkretin-Hormone GIP und GLP-1, sowie der GLP-1/Plasmazucker- und GLP-1/Plasmainsulin-Ratio bei Visite V1 aufgeteilt nach post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 76) und Kontrollen (n = 49).

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)
Anzahl der Probandinnen (%)	76 (61,3)	49 (38,7)
Korrelation des MR-graphischen Leberfettes mit den GIP-Plasmaspiegeln zu den Zeiten des OGTTs		
GIP 0 min. OGTT	-0,015 (p = 0,901)	-0,030 (p = 0,838)
GIP 30 min. OGTT	0,151 (p = 0,194)	-0,113 (p = 0,440)
GIP 60 min. OGTT	-0,049 (p = 0,673)	-0,122 (p = 0,403)
GIP 90 min. OGTT	-0,110 (p = 0,346)	-0,079 (p = 0,589)
GIP 120 min. OGTT	-0,119 (p = 0,307)	-0,082 (p = 0,578)
GIP AUC 0-30 min. OGTT	0,141 (p = 0,223)	-0,129 (p = 0,378)
GIP AUC 30-120 min. OGTT	-0,049 (p = 0,674)	-0,114 (p = 0,434)
Korrelation des MR-graphischen Leberfettes mit den GLP-1-Plasmaspiegeln zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1 0 min. OGTT	0,252 (p = 0,028)	-0,111 (p = 0,447)
GLP-1 30 min. OGTT	0,094 (p = 0,421)	-0,035 (p = 0,810)
GLP-1 60 min. OGTT	0,016 (p = 0,891)	-0,029 (p = 0,844)
GLP-1 90 min. OGTT	-0,032 (p = 0,784)	-0,073 (p = 0,618)
GLP-1 120 min. OGTT	0,099 (p = 0,397)	-0,090 (p = 0,538)
GLP-1 AUC 0-30 min. OGTT	0,134 (p = 0,247)	-0,051 (p = 0,726)
GLP-1 AUC 30-120 min. OGTT	0,030 (p = 0,799)	-0,079 (p = 0,591)
Korrelation des MR-graphischen Leberfettes mit der GLP-1/Plasmazucker-Ratio zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 0 min. OGTT	0,190 (p = 0,101)	-0,082 (p = 0,575)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 30 min. OGTT	0,047 (p = 0,687)	0,106 (p = 0,469)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 60 min. OGTT	-0,009 (p = 0,936)	0,081 (p = 0,582)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 90 min. OGTT	-0,036 (p = 0,757)	-0,073 (p = 0,618)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio 120 min. OGTT	0,001 (p = 0,995)	-0,195 (p = 0,180)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 0-30 min. OGTT	0,107 (p = 0,359)	0,036 (p = 0,807)
GLP-1/Plasmazucker-Ratio AUC 30-120 min. OGTT	-0,008 (p = 0,944)	-0,043 (p = 0,771)
Korrelation des MR-graphischen Leberfettes mit der GLP-1/Plasmainsulin-Ratio zu den Zeiten des OGTTs		
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 0 min. OGTT	-0,163 (p = 0,159)	-0,203 (p = 0,162)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 30 min. OGTT	-0,273 (p = 0,017)	-0,160 (p = 0,272)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 60 min. OGTT	-0,309 (p = 0,007)	0,005 (p = 0,973)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 90 min. OGTT	-0,328 (p = 0,004)	-0,129 (p = 0,379)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio 120 min. OGTT	-0,317 (p = 0,005)	-0,165 (p = 0,259)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 0-30 min. OGTT	-0,231 (p = 0,044)	-0,212 (p = 0,143)
GLP-1/Plasmainsulin-Ratio AUC 30-120 min. OGTT	-0,332 (p = 0,003)	-0,150 (p = 0,304)
p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben.		

Tabelle 14a: Gruppenvergleich der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und der Kontrollen (n = 50) für die Ratios des IAFIs und des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zur GLP-1-Plasmakonzentration zu den Zeiten des OGTTs bei Visite V1.

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)	82	50	
IAFI			
IAFI/GLP-1 0 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,21 (0,15;0,33)	0,017 (0,10;0,26)	0,011
IAFI/GLP-1 30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,04 (0,03;0,08)	0,03 (0,02;0,06)	0,033
IAFI/GLP-1 60 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,06 (0,03;0,10)	0,03 (0,02;0,06)	0,005
IAFI/GLP-1 90 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,06 (0,03;0,10)	0,04 (0,02;0,05)	<0,001
IAFI/GLP-1 120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,06 (0,04;0,12)	0,04 (0,02;0,06)	<0,001
IAFI/AUC GLP-1 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,002 (0,002;0,004)	0,002 (0,001;0,003)	0,017
IAFI/AUC GLP-1 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,001 (0,3x10 ⁻³ ;0,001)	0,3x10 ⁻³ (0,3x10 ⁻³ ;0,6x10 ⁻³)	0,001
MR-graphisches Leberfett			
MR-graphisches Leberfett/GLP-1 0 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,22 (0,00;0,61)*	0,05 (0,00;0,26) ⁺	0,009
MR-graphisches Leberfett/GLP-1 30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,03 (0,00;0,11)*	0,01 (0,00;0,05) ⁺	0,011
MR-graphisches Leberfett/GLP-1 60 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,036 (0,00;0,18)*	0,01 (0,00;0,06) ⁺	0,012
MR-graphisches Leberfett/GLP-1 90 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,04 (0,00;0,2)*	0,01 (0,00;0,06) ⁺	0,010
MR-graphisches Leberfett/GLP-1 120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,05 (0,00;0,19)*	0,01 (0,00;0,07) ⁺	0,005
MR-graphisches Leberfett/AUC GLP-1 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,001 (0,2x10 ⁻⁴ ;0,007)*	0,4x10 ⁻³ (0,00;0,003) ⁺	0,012
MR-graphisches Leberfett/GLP-1 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,4x10 ⁻³ (0,0,5x10 ⁻⁵ ; 0,002)*	0,000 (0,000; 0,6x10 ⁻³) ⁺	0,011
p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, +: n = 49.			

Tabelle 14b: Gruppenvergleich der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 82) und der Kontrollen (n = 50) für die Ratios des IAFIs und des MR-graphischen Leberfettes im Verhältnis zur GIP-Plasmakonzentration zu den Zeiten des OGTTs bei Visite V1.

Parameter	post-GDM	Kontrolle (kein GDM)	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)	82	50	
IAFI			
IAFI/GIP 0 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,14 (0,09;0,25)	0,11 (0,06;0,18)	0,002
IAFI/GIP 30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,02 (0,01;0,03)	0,01 (0,00;0,02)	0,002
IAFI /GIP 60 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,02 (0,02;0,03)	0,01 (0,00;0,02)	0,003
IAFI/GIP 90 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,02 (0,01;0,03)	0,01 (0,00;0,02)	0,007
IAFI/GIP 120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,02 (0,01;0,03)	0,01 (0,00;0,02)	0,003
IAFI/AUC GIP 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,001 (0,7x10 ⁻³ ;0,002)	0,7x10 ⁻³ (0,4x10 ⁻³ ; 0,001)	0,002
IAFI/AUC GIP 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,2x10 ⁻³ (0,1x10 ⁻³ ; 0,3x10 ⁻³)	0,1x10 ⁻³ (0,8x10 ⁻⁴ ; 0,2x10 ⁻³)	0,004
MR-graphisches Leberfett			
MR-graphisches Leberfett/GIP 0 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,1 (0,00;0,49)*	0,02 (0,00;0,17) ⁺	0,010
MR-graphisches Leberfett/GIP 30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,01 (0,00;0,05)*	0,004 (0,00;0,02) ⁺	0,012
MR-graphisches Leberfett/GIP 60 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,01 (0,00;0,05)*	0,004 (0,00;0,02) ⁺	0,013
MR-graphisches Leberfett/GIP 90 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,01 (0,00;0,05)*	0,003 (0,00;0,02) ⁺	0,011
MR-graphisches Leberfett/GIP 120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,01 (0,00;0,05)*	0,003 (0,00;0,02) ⁺	0,009
MR-graphisches Leberfett/AUC GIP 0-30 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,8x10 ⁻³ (0,1x10 ⁻⁴ ; 0,003)*	0,2x10 ⁻³ (0,00;0,001) ⁺	0,012
MR-graphisches Leberfett/AUC GIP 30-120 min. OGTT (Median (Q1;Q3))	0,1x10 ⁻³ (0,2x10 ⁻⁵ ; 0,5x10 ⁻³)*	0,3x10 ⁻⁴ (0,000;0,2x10 ⁻³) ⁺	0,010
p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. *: n = 76, +: n = 49.			

Tabelle 15: Mediane prozentuale Veränderungen der Körperfettparameter und des HOMA-Indexes der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und Kontrollen (n = 27).

Gruppe	pGDM	Kontrolle	p-Wert
Anzahl der Probandinnen (%)	34 (55,7)	27 (44,3)	
Prozentuale Veränderung Taillenumfang (%) (Median (Q1;Q3))	1,45 (-2,47;5,51)	1,49 (-1,35;5,71)	0,873
Prozentuale Veränderung BMI (%) (Median (Q1;Q3))	0,6 (-3,18;3,23)	2,8 (-0,31;7,54)	0,019
Prozentuale Veränderung FVI (%) (Median (Q1;Q3))	0,59 (-10,97;13,93) ⁺	1,03 (-8,79;22,18)*	0,631
Prozentuale Veränderung IAFI (%) (Median (Q1;Q3))	-8,03 (-30,14;19,51) [#]	-3,44 (-25,28;17,48)*	0,605
Prozentuale Veränderung HOMA-IR (%) (Median (Q1;Q3))	-4,35 (-27,26;53,61)	39,20 (3,24;99,96) [§]	0,030

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. [#]: n = 32, ⁺: n = 31, [§]: n = 26, ^{*}: n = 24.

Tabelle 16: Spearman-Korrelation der medianen prozentualen Veränderungen der Körperfettparameter untereinander, sowie der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes innerhalb des 5-Jahres-Follow-ups der post-Gestationsdiabetikerinnen (n = 34) und Kontrollen (n = 27).

Parameter	post-GDM	Kontrolle
Anzahl der Probandinnen (%)	34	27
Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des Taillenumfanges		
Mediane prozentuale Veränderung des Taillenumfanges und des BMIs	0,437 (p = 0,010)	0,647 (p < 0,001)
Mediane prozentuale Veränderung des Taillenumfanges und des Fett Volumen Indexes	0,314 (p = 0,086) ⁺	0,388 (p = 0,061)*
Mediane prozentuale Veränderung des Taillenumfanges und des Intraabdominellen Fett Indexes	0,500 (p = 0,004)[#]	0,296 (p = 0,161)*
Mediane prozentuale Veränderung des Taillenumfanges und des HOMA-Indexes	0,077 (p = 0,667)	0,307 (p = 0,127) [§]
Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des BMIs		
Mediane prozentuale Veränderung des BMIs und des Taillenumfanges	0,437 (p = 0,010)	0,647 (p < 0,001)
Mediane prozentuale Veränderung des BMIs und des Fett Volumen Indexes	0,615 (p < 0,001)⁺	0,679 (p < 0,001)*
Mediane prozentuale Veränderung des BMIs und des Intraabdominellen Fett Indexes	0,665 (p < 0,001)[#]	0,294 (p = 0,163)*
Mediane prozentuale Veränderung des BMIs und des HOMA-Indexes	0,297 (p = 0,088)	0,424 (p = 0,031)[§]
Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des Fett Volumen Indexes		
Mediane prozentuale Veränderung des Fett Volumen Indexes und des Taillenumfanges	0,314(p = 0,086) ⁺	0,388 (p = 0,061)*
Mediane prozentuale Veränderung des Fett Volumen Indexes und des BMIs	0,615 (p < 0,001)⁺	0,679 (p < 0,001)*
Mediane prozentuale Veränderung des Fett Volumen Indexes und des Intraabdominellen Fett Indexes	0,698 (p < 0,001)[#]	0,524 (p = 0,009)*
Mediane prozentuale Veränderung des Fett Volumen Indexes und des HOMA-Indexes	0,192 (p = 0,293) [#]	0,396 (p = 0,056)*
Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des Intraabdominellen Fett Indexes		
Mediane prozentuale Veränderung des Intraabdominellen Fett Indexes und Taillenumfanges	0,500 (p = 0,004)[#]	0,296 (p = 0,161)*
Mediane prozentuale Veränderung des Intraabdominellen Fett Indexes und des BMIs	0,665 (p < 0,001)[#]	0,294 (p = 0,163)*
Mediane prozentuale Veränderung des Intraabdominellen Fett Indexes und des Fett Volumen Indexes	0,698 (p < 0,001)[#]	0,524 (p = 0,009)*

Mediane prozentuale Veränderung des Intraabdominellen Fett Indexes und des HOMA-Indexes	0,026 (p = 0,885) ^{>}	0,478 (p = 0,018)*
--	-----------------------------------	---------------------------

Korrelationen der medianen prozentualen Veränderung des HOMA-Indexes

Mediane prozentuale Veränderung des HOMA- Indexes und des Taillenumfanges	0,077 (p = 0,667)	0,307 (p = 0,127) [§]
Mediane prozentuale Veränderung des HOMA- Indexes und des BMIs	0,297 (p = 0,088)	0,424 (p = 0,031)[§]
Mediane prozentuale Veränderung des HOMA- Indexes und des Fett Volumen Indexes	0,192 (p = 0,293) [#]	0,396 (p = 0,056)*
Mediane prozentuale Veränderung des HOMA- Indexes und des Intraabdominellen Fett Indexes	0,026 (p = 0,885) ^{>}	0,478 (p = 0,018)*

p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen und sind hervorgehoben. [>]: n = 33, [#]: n = 32, ⁺: n = 31, [§]: n = 26, ^{*}: n = 24.

Anhang B

SOPs zur Durchführung der MRT-Messungen

Vorbereitung:

Studienprotokoll und Aufklärung vorbereiten

Nebenkonsole:

1. Anmeldung: mit eigenem Benutzernamen und Passwort
2. Nexus starten und anmelden
3. Oben links: Patientensuche links reinziehen
4. Dokument: neuer Patient
 - a. PPS xxx eingeben, Geburtsdatum, Geschlecht
 - b. speichern
5. Dokument: neuer Fall
6. Dokument: neuer Auftrag
 - a. Falltyp: ambulant
 - b. Einweisungsart: Normalfall
 - c. Standort: Innenstadt
 - d. Auftragsstyp: RAI Med. Klinik MRT
 - e. Auftraggeber: r eingeben RAIMMRT
 - f. Maßnahmen: Kürzel: MRT auswählen und Ganzkörper in Suchleiste schreiben
-> MRT Nativ Ganzkörper
 - g. Gerät: IMKMR1
 - h. Speichern
7. Wieder nach rechts schieben -> Arbeitsliste MTRA
8. Nach PPS xxx suchen
9. Rechtsklick -> Weiterschalten „ins Wartezimmer“

Hauptkonsole:

1. Anmeldung: Benutzername: xxx, Passwort: xxx
2. Patient -> new Examination (aus RIS)
3. Gewicht und Größe eingeben, „no pregnancy“ und „no metal“ auswählen
4. Studienprotokolle laden
 - a. CAVE: Eins nach dem anderen laden, nicht alle auf einmal -> Computer hängt sich sonst auf

Durchführen der MRT-Untersuchung:

Kopf und Arme:

1. mDixon Kopf und Arme laden
2. Pat. im MRT mit Armen über dem Kopf positionieren (ggf. Hände fixieren)
3. MRT-Laser auf Mitte der Unterarme setzen (Referenzwert)
4. Pat. ins MRT fahren, Türe gut schließen (sonst Fehlermeldung)
5. mDixon Kopf und Arme starten
6. Planung: Handgelenke bis Humeruskopf (bei kleinen Personen kann evtl. eine Schicht gelöscht werden)

Rumpf und Beine:

1. mDixon Rumpf und Beine laden
2. Pat. mit Armen neben dem Körper lagern, Körperspulen auflegen, Atemsensor anschließen
3. MRT-Laser auf Nasenwurzel legen (Referenzwert)
4. Pat. ins MRT fahren, Türe gut schließen (sonst Fehlermeldung)
5. mDixon Rumpf und Beine starten
 - a. 3 Messungen mit Atemkommando
 - b. Davon jeweils 1-2 „Probemessungen“ (hier kann der Patient normal weiteratmen) und 1 tatsächliche Messung zur Auswertung (hier über den Lautsprecher Atemkommandos geben, Pat. darauf hinweisen, dass er/sie weiteratmen soll, wenn es nicht mehr geht)
6. Bei Erreichen der Beine FFM/Spektroskopie der Leber planen
 - a. Planungs-Felder auf Höhe der Leber ziehen
 - b. Positionieren des Voxels auf Segment 7 der Leber (falls sich das Voxel in einem der 3 Planungsfelder nicht finden lässt, im mittleren Feld findet es sich meistens, dann dieses als Planungsfeld verwenden und immer wieder die Ansicht ändern)
 - c. FFM/Spektroskopien der Leber direkt im Anschluss an mDixon Rumpf und Beine fahren

Nachbearbeitung der Dateien:

Mergen der Fettsequenzen:

1. mDixon-WB Flip 5 Kopf und Arme und mDixon-WB Flip 5 Rumpf und Beine auf Hauptkonsole öffnen
2. Jede einzelne Sequenz, die gemerget werden soll nacheinander mit rechts-Mausklick anwählen
3. Image Algebra wählen
4. A: 0,00 einstellen
5. Type -> Bild 4
6. Somit wird eine Sequenz nur mit den Fettaufnahmen der ausgewählten Sequenz erstellt
 - a. Umbenennen: z.B. mDixon Fett Kopf und Arme 1, 2, 3, 4, ... / mDixon Fett Rumpf und Beine 1, 2, 3, 4, ...
7. Alle Fett-Sequenzen von „Kopf und Arme“ bzw. „Rumpf und Beine“ auswählen
8. Mobi-View anklicken
9. Auf Männchen mit + klicken = Mergen
10. Auf Männchen mit * klicken = Speichern
11. Kurz warten
12. Mobi View Fett wird erstellt
13. Umbenennen: mDixon Fett Kopf und Arme und mDixon Fett Rumpf und Beine
14. Auf Festplatte in Unterordner speichern

Auswertung:

Auswertung der mDixon-Ganzkörpersequenzen mittels Slice-o-matic®:

1. slice-o-matic® mit eingestecktem Lizenz-USB-Stick starten
2. File
3. Medi Browser -> PPS-Studie/Jahr/Patient auswählen, „mDixon Fett Kopf und Arme“ bzw. „mDixon Rumpf und Beine“ öffnen
4. Modes: Segmentation auswählen
5. Benötigte Tools:
 - a. Color Scheme
 - b. Tag Lock
 - c. Region Growing (hier Lower Limit einstellen)
 - i. Subkutanes Fett: lower limit 350
6. Segmentieren:
 - a. Erste Sequenz „mDixon Fett Kopf und Arme“ auswählen
 - b. Mastertrennschicht suchen: Humerusköpfe und Scapula (auf Höhe der Claviculae -> Dreiteilung des Bildes)
 - i. lateral (Begrenzung durch Tangenten an medialer Seite des Humeruskopfes): Arme weiter segmentieren
 - ii. medio-ventral: weiter wie bei Kopf/Hals segmentieren
 - iii. dorsal: Interskapularfett: 22 (Grow, Threshold lower limit 550)
 - c. Arme bis proximal der Handwurzelknochen:
 - i. re subkutanes Fett: 1 (rot)
 - ii. re Rest: 2 (grün)
 - iii. li subkutanes Fett: 3 (blau)
 - iv. li Rest: 4 (lila)
 - d. Kopf erst unterhalb der Kopfschwarte:
 - i. Subkutanes Fett Kopf: 5 (gelb), CAVE: nicht Ohr- und Nasenknorpel
 - ii. Rest: 6
 - e. Sequenzwechsel auf „mDixon Fett Rumpf und Beine“ über „pos1“-Taste
 - i. Mastertrennschicht suchen, aber diesmal nicht markieren
 - ii. Thorax subkutanes Fett: 7 (türkis)
 - iii. Thorax Rest: 8 (lila)
 - iv. Mamma (ab Höhe Axillarfett): 9 (blau - ab dann Arme weglassen) (intermammäres und subkutanes Fettgewebe dazu!)
 - v. Abdomen ab erstem abdominellem Fett:
 1. subkutanes Fett: 10 (weiß) (Grow: lower limit 450)
 2. Viszeralfett: 11 (grün)
 3. Rest: 12 (türkis) - zuerst subkutanes Fett mit Grow 2D (350 lower limit)
 - vi. Beine ab Femurkopf auf Höhe Trochanter major bis oberhalb der Malleolengabel (Talus noch nicht sichtbar):
 1. mediane Trennung re subkutanes Fett: 14 (lila)
 2. re Rest: 15 (gelb)
 3. li subkutanes Fett: 16 (pink)
 4. li Fett: 17 (rosa)
 7. Speichern.
 - a. Mode: Save the results
 - b. Es öffnet sich eine Webseite, die einfach wegeklicken
 - c. Unten rechts: Configuration -> „select the float fraction delimiter“: „comma“ auswählen (sonst gibt es z.T. komische Werte in der Excel-Tabelle)

- d. Accept changes
 - e. Write Result File
 - f. Auf Festplatte in Unterordner speichern
8. Excel-Liste bearbeiten
- a. Für jede Spalte am Ende zwei Zeilen hinzufügen
 - b. 1. Zeile = Summe der Werte
 - c. 2. Zeile = Summe der Werte/500
 - d. 2. Zeile in Tabelle übertragen, in der alle Werte gesammelt werden

Auswertung der FFMs (mDixon-Quant_BH):

1. An Hauptkonsole
2. SV-Steam öffnen -> „Liver“ auswählen
 - a. mDixon-Quant_BH in eines der drei oberen Fenster ziehen
 - b. Schicht suchen (steht oben links), in der das Voxel gesetzt wurde
3. mDixon-Quant_BH durch Doppelklick nochmal in separatem Fenster öffnen
4. Durch Klick auf den vorwärts-Pfeil bis zur Ansicht FF wechseln
5. Schicht öffnen, in der das Voxel gesetzt wurde
6. Rechtsmausklick -> Measurement -> Ellipse wählen
7. In der Schicht und eine drüber/drunter eine ca. 300 mm² Ellipse öffnen und Fett in Prozent davon ablesen
8. Alle Werte in Excel-Tabelle eintragen und Mittelwert berechnen

Danksagung

Diese Arbeit wurde von 2018 bis 2023 am Institut für klinische Radiologie der Universität München, Klinikum Innenstadt, angefertigt.

Ich möchte mich besonders bei Frau Prof. Dr. med. Sophia Stöcklein für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie für die Unterstützung während der Durchführung bedanken.

Insbesondere möchte ich mich außerdem bei Frau Dr. med. Nina Hesse und Frau PD Dr. med. Nora Sommer für die hervorragende Betreuung der Arbeit bedanken, durch deren Einarbeitung und Unterstützung bei der Durchführung, Auswertung und Planung diese Doktorarbeit erst möglich wurde.

Mein Dank richtet sich zudem an die medizinisch-technischen-Radiologieassistent:Innen des MRTs der Medizinischen Klinik in der Ziemssenstraße, welche mich bei der Akquise der MRT-Sequenzen tatkräftig unterstützt haben.

Auch bei dem Team der PPS-Diab-Studie der Klinischen Kooperationsgruppe Typ-2-Diabetes, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Jochen Seißler, Herrn PD Dr. med. Andreas Lechner, Frau PD Dr. med. Uta Ferrari, Frau Dr. med. Eleni Pappa und Frau MD, MPH Saori Harada, sowie den Probandinnen der PPS-Diab-Studie, möchte ich mich bedanken.

Außerdem gilt mein herzlicher Dank meiner Familie und Freunden, die mich stets unterstützt haben und deren Rat- und Korrekturvorschläge das Gelingen der Arbeit ermöglicht haben.

Affidavit

Rippl, Michaela

Name, Vorname

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

Zusammenhang und Einfluss anthropometrisch und MR-graphisch ermittelter Körperfettparameter sowie der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP auf die Entwicklung einer Glucosemetabolismusstörung 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, 26.07.2023

Ort, Datum

Michaela Rippl

Unterschrift Doktorandin

Publikationsliste

1. **Function outperforms morphology in the assessment of muscular contribution to insulin sensitivity in premenopausal women.**

Lorena Wanger, Christina Gar, **Michaela Rippl**, Stefanie Kern-Matschilles, Anne Potzel, Stefanie Haschka, Jochen Seissler, Nina Hesse, Andreas Lechner.

Beitrag der Autorin:

- Durchführung der MRT-Untersuchungen
- Schreiben, Korrekturlesen und Bearbeiten des Artikels

2. **Vitamin D Supplementation - Why, How Much and How Long?**

Roland Gärtner, **Michaela Rippl**. Vitamin D Supplementation – Why, How Much and How Long? German Medical Journal. 2021_1(27). ISSN 1869-7836.

Beitrag der Autorin:

- Quellensuche, -interpretation und -auswertung
- Schreiben, Korrekturlesen und Bearbeiten des Artikels
- Übersetzung ins Englische

3. **Post-partum plasma GLP-1 levels are predictive of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus.**

Noch nicht publiziert

Kristina Busygina, Eleni Pappa, Saori Harada, Cornelia Then, Andreas Lechner, **Michaela Rippl**, Uta Ferrari, Jochen Seissler

Beitrag der Autorin:

- Datenauswertung
- Schreiben, Korrekturlesen und Bearbeiten des Artikels
- Erstellen der Graphiken