

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Veränderungen des Zytokinprofils im Nabelschnurblut
Neugeborener von Frauen mit Gestationsdiabetes**

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

vorgelegt von

Jule Väth

aus

Karlsruhe

Jahr

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Regina Ensenaer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Bärbel Otto PD Dr. Aurelia Vattai
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Prof. Dr. med. Silvia Lobmaier
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	26.06.2025

Zusammenfassung

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes (GDM) als häufigste Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft zeigte aufgrund von höherem BMI und Alter der Schwangeren im letzten Jahrzehnt einen stetigen Aufwärtstrend. Kinder von Frauen mit GDM haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen. Ein möglicher Link zwischen Hyperglykämien der Mutter und fetaler Prägung des kindlichen Organismus könnte in der Veränderung inflammatorischer Signalwege bei Mutter und Kind liegen. Studien zeigen eine Assoziation zwischen maternalen Zytokinen und GDM, aber über den Einfluss von GDM auf die Zytokine der Neugeborenen ist bisher wenig bekannt. Das Ziel war es, die Auswirkungen eines GDM auf die Zytokine im Nabelschnurblut und mögliche Zusammenhänge mit Charakteristika der Frauen mit GDM im Rahmen der prospektiven GEDIVA-Studie an 137 Mutter-Kind-Paaren zu untersuchen. Klinische Daten zu GDM-Testung und Therapie, Rauchverhalten und Gewichtsverlauf der Studienteilnehmerinnen wurden während der Schwangerschaft erhoben. Nach Entbindung wurden Nabelschnurblutproben und maternale Blutproben gewonnen, sofort verarbeitet sowie Informationen zur Geburt dokumentiert. Schwangere mit GDM hatten im Mittel einen niedrigeren sozioökonomischen Status, rauchten häufiger, hatten einen höheren präkonzeptionellen BMI, nahmen weniger Gewicht zu, wurden früher entbunden und wiesen bei Entbindung häufiger CRP-Erhöhungen auf als metabolisch gesunde Frauen. Ihre Neugeborenen waren im Mittel leichter, hatten häufiger ein small-for-gestational-age (SGA) Geburtsgewicht und wurden kürzer vollgestillt. In einer Subgruppe fanden sich im Zytokinprofil aus Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Mittel verminderte Konzentrationen der Zytokine IL-4, IL-5, Eotaxin und MCP-1. In der univariaten, linearen Regressionsanalyse erwies sich GDM als Einflussfaktor für diese Erniedrigungen einschließlich für IL-2. Auch nach Adjustierung für Geburtsgewicht und Geschlecht blieb MCP-1, ein die Migration von Monozyten regulierendes proinflammatorisches Zytokin, erniedrigt. Nach Adjustierung für Geburtsgewicht und intrapartale Antibiotikatherapie zeigte sich ein vom GDM-Status unabhängiger Einfluss erhöhter C-Peptid-Werte auf die Erniedrigung multipler Zytokine im Nabelschnurblut. Die im Nabelschnurblut verminderten Zytokine könnten eine Schutzfunktion der Plazentaschranke für den Feten vor intrauteriner Inflammation und/oder eine nicht-responsive Dysfunktion des Immunsystems des Neugeborenen nach Exposition gegenüber GDM darstellen. Weitere Studien zur Rolle von Zytokinen als mögliches mechanistisches Bindeglied zwischen GDM und fetaler Programmierung könnten zur Verbesserung der Prädiktion und Prävention von metabolischen Erkrankungen in zwei Generationen beitragen.

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common metabolic disease in pregnancy. There has been a constant upward trend in the prevalence of GDM over the last decade due to higher BMI and age of pregnant women. Offspring from mothers with GDM show a higher risk for cardiometabolic disease. Changes in inflammatory pathways in mother and child are a possible connecting point between hyperglycemia in women and fetal programming of the offspring. Studies examined associations between maternal cytokines and GDM. However, less is known about the influence of GDM on cytokines in the newborn. The aim of this thesis was to examine the implications of GDM on cytokines in cord blood and to investigate possibly linked characteristics in women with GDM as a part of the prospective GEDIVA study in 137 mother-child pairs. Clinical data on GDM screening and therapy, smoking and gestational weight gain was collected. Cord blood and maternal blood samples were drawn and immediately processed after delivery, and data on the course and outcome of the birth process were documented. In average women with GDM had a lower socioeconomic status, smoked more frequently in pregnancy, had a higher preconceptional-BMI, gained less weight, delivered their babies earlier and had higher levels of CRP at delivery than women without GDM. Offspring of women with GDM had in average lower birthweights than newborns from healthy controls, had more often a birthweight classified as SGA and were fully breastfed for a shorter period of time. The cytokine profile in cord blood of offspring of a subgroup of mothers with GDM showed in average lower IL-4, IL-5, eotaxin und MCP-1 concentrations compared to newborns of the control group. In the univariate, linear regression model GDM was shown to be influencing factor for these lower cytokine concentrations including IL-2. After adjustment for birthweight and sex, MCP-1, a pro-inflammatory cytokine regulating the migration of monocytes, was still reduced in cord blood of offspring of women with GDM. After adjustment for birthweight and intrapartal treatment with antibiotics, high C-peptide concentrations were shown to have an impact on the reduction of concentrations of multiple cytokines in cord blood, irrespective of the maternal GDM status. Reduction in cytokines in offspring of women with GDM might be potentially induced by the placental barrier and could play a role in protecting the newborn from intrauterine inflammation. Alternatively, our findings might represent a non-responsive dysfunction of the newborn's immune system following exposure to GDM. Knowledge from future studies about cytokines as a possible mechanistic connecting link between GDM and fetal programming of a metabolic risk profile could help to develop prediction systems and preventive measures of metabolic disease in two generations.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Physiologie der Schwangerschaft.....	1
1.1.1 Veränderungen des Stoffwechsels bei gesunden Schwangeren.....	1
1.2 Gestationsdiabetes.....	2
1.2.1 Veränderungen des Stoffwechsels bei GDM.....	3
1.2.2 Diagnostik.....	7
1.2.3 Therapie.....	10
1.2.4 Auswirkungen auf Mutter und Kind.....	12
1.3 Zytokine.....	14
1.3.1 Pathophysiologie.....	15
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Studienpopulation.....	20
2.3 Datenerhebung.....	20
2.3.1 Pränatale Datenerhebung.....	21
2.3.2 Peripartale Datenerhebung.....	27
2.4 Statistische Analysen.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	31
3.1.1 Pränatale Parameter.....	31
3.1.2 Peripartale Parameter.....	35
3.2 Subgruppenanalyse.....	39

3.2.1 Pränatale Parameter.....	40
3.2.2 Peripartale Parameter	41
3.2.3 Zytokinprofil im Nabelschnurblut	42
4. Diskussion	54
4.1 Pränatale Parameter	54
4.2 Peripartale Parameter.....	63
4.3 Zytokinprofil im Nabelschnurblut	67
4.3.1 Inflammatorische Zytokine	68
4.3.2 Th2-Zytokine	69
4.3.3 Chemokine	72
4.3.4 Th1-Zytokine	74
4.3.5 Zusammenhänge zwischen C-Peptid und Zytokinen im Nabelschnurblut	75
4.4 Stärken und Limitierungen	78
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	80
Literaturverzeichnis.....	82
Anhang	97
Publikationen und Kongressbeiträge.....	XI
Danksagung	XII
Übereinstimmungserklärung	XIII
Eidesstattliche Versicherung	XIV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzwerte der GDM-Testung.....	7
Tabelle 2: Risikofaktoren des GDM.	9
Tabelle 3: Empfehlungen zur Gesamtgewichtszunahme während der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom maternalen BMI.....	11
Tabelle 4: Klassifikation der Zytokine nach ihrer Funktion.	15
Tabelle 5: Lebensmittelgruppen zur Bildung eines kumulativen Ernährungsmusterindex	26
Tabelle 6: Grenzwerte für Laborparameter erhoben in der GEDIVA-Kohorte.	29
Tabelle 7: Einteilung der Neugeborenen der GEDIVA-Kohorte nach ihrem Geburtsgewicht.	30
Tabelle 8: Pränatale Parameter der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach Ergebnis der GDM-Testung.....	32
Tabelle 9: Parameter zur GDM-Testung und Therapie der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach GDM-Testergebnis.....	35
Tabelle 10: Dauer der postpartalen Bearbeitung der Nabelschnurblutproben.	36
Tabelle 11: Peripartale Parameter der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach Ergebnis der GDM-Testung.....	38
Tabelle 12: Geburtsgewicht Neugeborener von Frauen mit GDM stratifiziert nach Gewichtszunahme in der Schwangerschaft.....	39
Tabelle 13: Vergleich der Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit und ohne GDM.	44
Tabelle 14: Assoziationen zwischen GDM und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.	46
Tabelle 15: Assoziation zwischen C-Peptid und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Veränderungen des Insulinsignalwegs bei Frauen mit GDM. Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Plows et al.....	4
Abbildung 2: Modell der maternalen extra- und intrauterinen Einflüsse auf den wachsenden Feten. Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Block und El-Osta.	6
Abbildung 3: Prospektives Studiendesign der GEDIVA-Studie.....	19
Abbildung 4: Diagnostik von Hyperglykämie in der Schwangerschaft auf Basis der S3-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“	22
Abbildung 5: Flussdiagramm der Studienpopulation.....	31
Abbildung 6: Einteilung der GEDIVA-Kohorte nach BMI.....	33
Abbildung 7: Flussdiagramm der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte.....	40
Abbildung 8: Zusammenhänge zwischen Parametern der Subgruppe und GDM.	42
Abbildung 9: Logarithmische Verteilung der Zytokine im Nabelschnurblut Neugeborener der GEDIVA-Subgruppe.	43
Abbildung 10: Zusammenhänge zwischen GDM und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.	45
Abbildung 11: Einschätzung des linearen Zusammenhangs zwischen Zytokinen und klinischer Charakteristika der GDM-positiven Studienkohorte mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut. .	49
Abbildung 12: Assoziation zwischen C-Peptid und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.	51
Abbildung 13: Vergleich des Geburtsgewichts im Nabelschnurblut der Neugeborenen stratifiziert nach C-Peptid-Wert.	53
Abbildung 14: Schematische Darstellung der Eosinophilen-Rekrutierung aus dem Knochenmark durch Zytokine und deren Einflussfaktoren.	70

Abkürzungsverzeichnis

ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women
ADA	American Diabetes Association
AGA	Appropriate for gestational age
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
Atlantic D.I.P.	Atlantic Diabetes in Pregnancy Study
BMI	Body Mass Index
C&C	Carpenter und Coustan
CDA	Canadian Diabetes Association
CRP	C-reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Diabetes Mellitus
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ET	Errechner Termin
FFQ	Food Frequency Questionnaire
FGF	Fibroblast growth factor
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
Gck	Glucokinase
GCT	Glukose Challenge Test
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GEDIVA	Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen
GLUT4	Glukosetransporter 4
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GWG	Gewichtszunahme in der Schwangerschaft („Gestational weight gain“)
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HPLC	High performance liquid chromatography
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IAS	Institute for Advanced Study
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin

IMT	Intima-Media-Dicke
IOM	Institute of Medicine
IP-10	Interferon- γ -induced protein 10
IR	Insulinresistenz
IRS	Insulin-Rezeptor-Substrat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Kcnq1	Potassium voltage-gated channel KQT-like 1
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zu Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LGA	Large for Gestational Age
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MIP-1 α	Macrophage inflammatory protein-1 α
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
NDDG	National Diabetes Data Group
NIH	National Institutes of Health
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PDGF-BB	Platelet-derived growth factor-BB
PEACHES	Programming of Enhanced Adiposity risk in CHildhood-Early Screening
PWV	Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“)
RANTES	Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted
SD	Standardabweichung
SGA	Small for Gestational Age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TCF7L2	Transkriptionsfaktor 7-like 2
TGF- α	Transforming growth factor- α
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TUM	Technische Universität München
U	Kindervorsorgeuntersuchungen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization
ZP	Zytokinprofil

1. Einleitung

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist eine häufige Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft, mit weltweit steigender Inzidenz aufgrund von zunehmendem Übergewicht, verändertem Lebensstil und höherem Alter schwangerer Frauen (1, 2). Die Bundesauswertung (Perinatalerhebung) zum Erfassungsjahr 2022 in der Geburtshilfe ergab eine GDM-Prävalenz in Deutschland von 9,4 % (3). Nach Angaben der International Diabetes Federation lag 2021 die Prävalenz in Europa bei 15,0 % in Südostasien sogar bei 25,9 % (4). In der weltweiten Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Studie (HAPO-Studie) zeigte sich eine GDM-Prävalenz von 17,8 % (Range 9,3 – 25,5 %) (5).

1.1 Physiologie der Schwangerschaft

1.1.1 Veränderungen des Stoffwechsels bei gesunden Schwangeren

Glukosestoffwechsel. Die adäquate Entwicklung und das Wachstum des Feten sind abhängig von einer ausreichenden Zufuhr von Glukose, die aus dem maternalen Stoffwechsel über die Plazenta in den Kreislauf des Feten gelangt. Während der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen trimesterspezifischen Veränderungen der maternalen Insulinsensitivität, worauf die β -Zellen des Pankreas ihre Insulinsekretion anpassen. Durch eine bereits im ersten Trimester auftretende, erhöhte maternale Insulinsensitivität kann es zunächst zu Hypoglykämien kommen. Durch weitere Veränderungen der Hormone Progesteron, Östradiol, Cortison und humanes Plazentalaktogen sowie durch die veränderte Sekretion von Adipokinen und Zytokinen wie zum Beispiel dem Tumornekrosefaktor- α aus Plazenta und Fettgewebe der Schwangeren kommt es vor allem im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel zunehmend zu einer Insulinresistenz (1, 6, 7). Diese wird beschrieben als die Unfähigkeit einer definierten Insulinmenge am Zielgewebe eine bestimmte biologische Reaktion auf den Stoffwechsel auszulösen, was bezogen auf den Glukosemetabolismus eine reduzierte Glukoseaufnahme in Fettgewebe, Muskel und Leber sowie eine verminderte Unterdrückung der endogenen Glukoseproduktion bedeutet (8). Bis zum Ende des dritten Trimesters kann die Insulinsensitivität aus diesen Gründen bis auf ca. 50 % der normal zu erwartenden Werte abfallen (9). Die β -Zellen des Pankreas reagieren auf den gesteigerten Insulinbedarf mit strukturellen und funktionellen Veränderungen, wodurch es zu einer erhöhten Anzahl neuer β -Zellen sowie einer gesteigerten glukosestimulierten Insulinantwort kommt (10-12). Diese Hochregulierung der β -Zell-Sekretion führt zu einer Steigerung der

Insulinantwort auf eine definierte Menge Glukose im Mittel um bis zu 350 % (p-Wert < 0,001) (9). Sinn und Zweck dieser physiologischen Veränderungen bei Schwangeren ist es, dem Fetus ausreichend Nährstoffe zuzuführen und seine adäquate Entwicklung und Wachstum zu sichern (12). Der Glukosestoffwechsel spielt hier als Hauptenergiequelle des fetoplazentären Gewebes eine übergeordnete Rolle (8). Um postprandial einen exzessiven Übergang von Glukose aus dem maternalen in den fetalen Kreislauf entlang des Konzentrationsgradienten zu umgehen, muss die β -Zell-Kapazität der Schwangeren stark erhöht werden (12). Diese Balance zwischen maternaler Insulinresistenz und Hypertrophie und Hyperplasie der β -Zellen sichert einen konstanten Nährstoffübergang von der Mutter auf den heranwachsenden Feten (12). Somit spielt auch die Plazenta eine zentrale Rolle im Glukosestoffwechsel der Schwangeren. Als Schnittstelle zwischen fetalem und maternalem Stoffwechsel haben Veränderungen der Plazenta zum Beispiel durch mütterliches Übergewicht oder Diabetes große Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel, der als Hauptenergiequelle der Plazenta dient und somit auch auf Wachstum und Entwicklung des Feten Einfluss nimmt (7). Studien wiesen strukturelle Veränderungen wie ein erhöhtes durchschnittliches Plazenta-Gewicht, fibrinoide Nekrosen und Ischämien in den Plazenten von Frauen mit GDM nach (13, 14).

Lipidstoffwechsel. Veränderungen im Lipidmetabolismus sind physiologisch in der Schwangerschaft (15). Zu Beginn kommt es aufgrund einer verstärkten Kalorienaufnahme und erhöhter Lipidsynthese zu einer Akkumulation von mütterlichem Fettgewebe (16). Im Verlauf der Schwangerschaft entwickelt sich als Konsequenz der reduzierten Lipoproteinlipaseaktivität eine Hyperlipidämie einschließlich erhöhter Werte für Triglyceride, Cholesterine und Phospholipide (17).

1.2 Gestationsdiabetes

Erste Aufzeichnungen über Diabeteserkrankungen, die während der Schwangerschaft auftreten, wurden 1824 in Deutschland verfasst (18). Der Begriff „Gestationsdiabetes mellitus“ wurde 1952 von Jorgen Pedersen eingeführt (19). Er stellte damals die Hypothese auf, dass die häufig bei Frauen mit GDM beobachtete fetale Makrosomie durch den gesteigerten transplazentaren Transfer von Glukose entsteht und dadurch die β -Zellen des fetalen Pankreas verstärkt Insulin ausschütten (Hyperglykämie-Hyperinsulinämie-Hypothese) (20).

Heute definiert man GDM als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals während der Schwangerschaft auftritt (1). Ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender manifester Diabetes gehört nicht in diese Klasse und muss vom GDM abgegrenzt werden, auch wenn dieser bis zur Schwangerschaft unbekannt war (1). Es existiert eine Reihe von diagnostischen Kriterien, die die epidemiologischen Kennzahlen beeinflussen und auf welche im Verlauf der Arbeit noch genauer eingegangen wird.

1.2.1 Veränderungen des Stoffwechsels bei GDM

Glukosestoffwechsel. Die dem GDM zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen im Glukosestoffwechsel sind bislang noch nicht völlig geklärt (21, 22). Als Ursache wird die durch metabolische und hormonelle Veränderungen bedingte zunehmende Insulinresistenz in der Schwangerschaft angesehen, die einen bereits chronisch vorliegenden milden β -Zell-Defekt demaskieren und sich klinisch in einem GDM manifestieren kann (21). Die β -Zell-Dysfunktion wird dabei definiert als Verlust der Fähigkeit von β -Zellen, auf den Blutzuckerspiegel adäquat durch Insulinsekretion zu reagieren oder als die Unfähigkeit zur Insulinsekretion selbst. Hyperglykämien und die Entwicklung eines GDM sind die Folge, da die β -Zellen des Pankreas es nicht schaffen, diese Insulinresistenz zu kompensieren und auch die hepatische Gluconeogenese ungehemmt weiter abläuft (Abbildung 1) (22, 23).

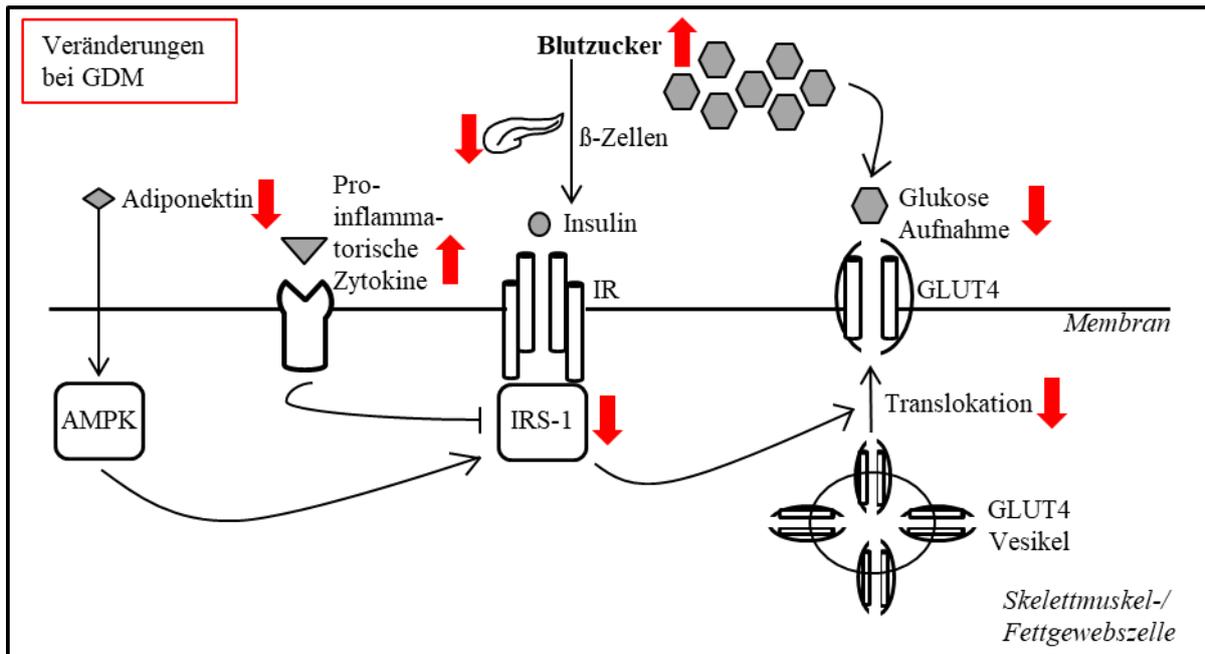


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Veränderungen des Insulinsignalwegs bei Frauen mit GDM. Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Plows et al. (22).

AMPK, AMP-aktivierte Proteinkinase; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GLUT4, Glukosetransporter 4; IR, Insulinrezeptor; IRS-1, Insulin-Rezeptor-Substrat-1.

Analysiert man die Insulinresistenz auf molekularer Ebene, stellt sie eine Fehlfunktion im Insulinsignalweg dar, durch die es zum verminderten Einbau des Glukosetransporters 4 (GLUT4) in die Membran von Skelettmuskel- und Fettzellen kommt (Abbildung 1) (22). Auch die insulininduzierte Autophosphorylierung der Tyrosinkinasedomäne am Insulinrezeptor zeigt sich bei Frauen mit GDM im Vergleich zu normoglykämischen Schwangeren im Mittel um fast 40 % vermindert, wobei jedoch kein Unterschied in der Anzahl der Insulinrezeptoren nachgewiesen werden konnte (24). Dieser Insulinsignalweg wird ebenfalls von pro-inflammatorischen Zytokinen und dem von Adipozyten sezernierten Adiponektin beeinflusst (25). Letzteres kann bei Frauen mit GDM in niedrigerer Konzentration nachgewiesen werden, was sich wiederum negativ auf die Insulinsensitivität auswirkt (25). Pro-inflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) vermindern wiederum die Phosphorylierung des Insulin-Rezeptor-Substrats, was ebenfalls in verstärkter Insulinresistenz resultiert (26).

Als weitere Ursache des relativen Insulinmangels wird zu Teilen eine genetische Prädisposition gesehen, die durch Umweltfaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel und Fehlernährung negativ beeinflusst wird (1, 27). Die meisten Gene mit einer Prädisposition für die Entwicklung eines GDM, wie zum Beispiel die Gene der potassium voltage-gated channel

KQT-like 1 (Kcnq1) und der Glucokinase (Gck), stehen im funktionellen Zusammenhang mit der β -Zell-Funktion (22, 28). Eine genomweite Assoziationsstudie zeigte einen Zusammenhang des Transkriptionsfaktors 7-like 2 (TCF7L2) sowohl mit Typ-2-Diabetes als auch mit GDM (29).

Fetale Prägung. Der Überschuss an Glukose im mütterlichen Kreislauf wird über die Plazenta entlang des Konzentrationsgradienten an den Feten abgegeben und resultiert in einem Nährstoffüberschuss (20). Die Balance im Glukosemetabolismus zwischen Mutter und Kind, die normalerweise eine ausreichende, jedoch nicht übermäßige Versorgung des Feten sichert, ist somit gestört (23). Der Überversorgung in dieser kritischen fetalen Entwicklungsphase wird eine entscheidende Rolle für die Gesundheit im Erwachsenenalter zugesprochen (30). Es kommt somit zur fetalen Prägung des kindlichen Organismus, auf dessen Grundlage das Kind für Übergewicht, metabolische und kardiovaskuläre Krankheiten prädisponiert werden kann (Abbildung 2) (30, 31).

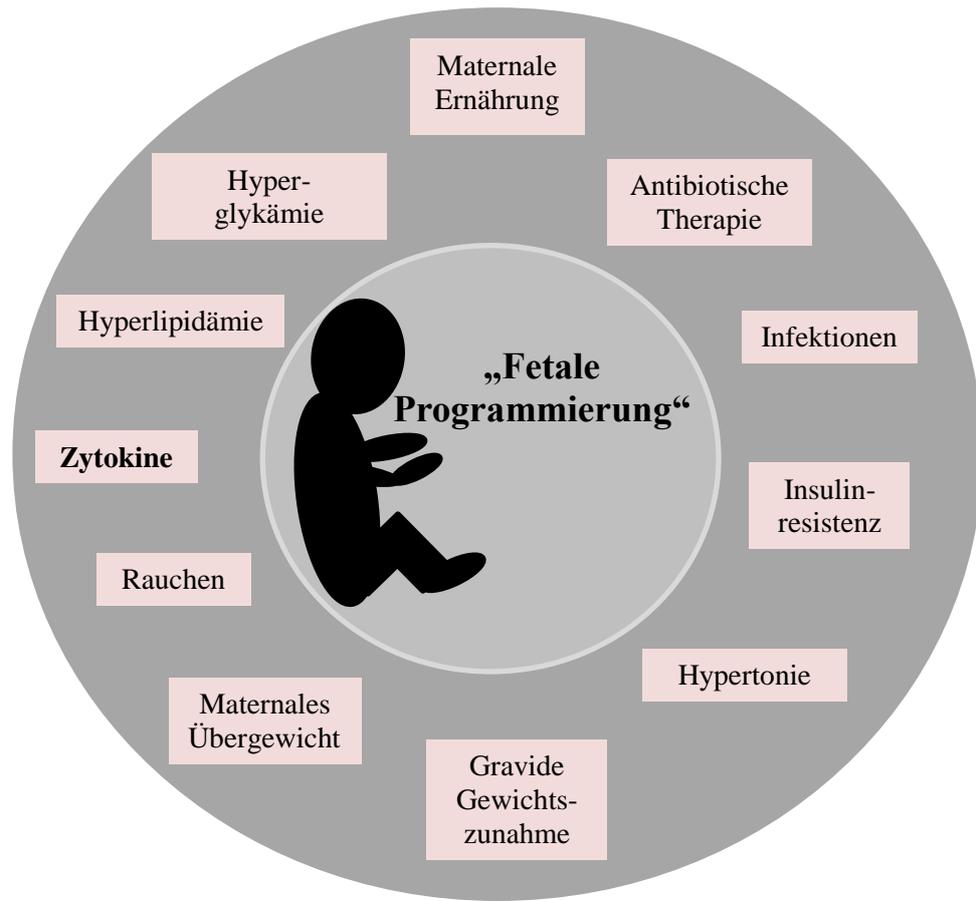


Abbildung 2: Modell der maternalen extra- und intrauterinen Einflüsse auf den wachsenden Feten. Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Block und El-Osta (31).

Lipidstoffwechsel. Die physiologischen Veränderungen im Lipidstoffwechsel während der Schwangerschaft sind bei Frauen mit GDM verstärkt ausgeprägt und weisen auf eine zugrundeliegende metabolische Störung hin (15). So zeigen sich hier die Auswirkungen der verminderten Insulinsensitivität auf den Fettstoffwechsel: die Lipolyse wird weniger gehemmt, wodurch trotz Energieüberschuss weiter neue Energie gewonnen wird (8). Verschiedene Studien wiesen ebenfalls erhöhte Very Low Density Lipoprotein- (VLDL) und Triglycerid- sowie erniedrigte High Density Lipoprotein (HDL) Werte nach (32, 33). Abgesehen von der Steigerung der Triglyceride sind die Ergebnisse vieler Studien jedoch inkonsistent (15, 32, 33). Die bei GDM auftretende Dyslipidämie ist häufig mit einer gestörten Endothelfunktion, oxidativem Stress und verstärkter Entzündungsreaktion assoziiert, welche wiederum zu Gefäßerkrankungen führen können (34).

1.2.2 Diagnostik

Eine gezielte GDM-Testung ist von großer Bedeutung, denn GDM verursacht bei den Schwangeren selbst kaum Symptome, die sie auf ihre Erkrankung aufmerksam machen könnten (35).

O'Sullivan und Mahan veröffentlichten 1964 erste Richtwerte zur Diagnostik von GDM basierend auf dem Risiko der Frauen, zukünftig einen manifesten Diabetes zu entwickeln, wofür sie einen oralen Glukosetoleranztest mit 100 g Glukose einsetzten (Anhang Tabelle A1) (36, 37). Für die nächsten 40 Jahre waren diese Kriterien die Grundlage der GDM-Diagnostik (38). Die National Diabetes Data Group (NDDG) ersetzte lediglich die Blutglukosemessung aus Vollblut durch die genauere Messung aus Plasma, da man zu der Erkenntnis gekommen war, dass die Erythrozyten die Glukose in der Blutprobe metabolisieren und somit die Glukosewerte verfälschen können (39, 40). Zwischen den Jahren 2000 und 2006 wurde eine große epidemiologische Studie in insgesamt 15 verschiedenen Zentren in 9 Ländern mit über 23.000 Studienteilnehmerinnen, die einen oGTT absolvierten, durchgeführt (HAPO Studie), welche zum Ziel hatte herauszufinden, ob maternale Hyperglykämie unterhalb der Diagnosekriterien eines manifesten Diabetes mit negativem Schwangerschaft-Outcome assoziiert ist (41). Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung wurde 2010 vom International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Konsensus-Gremium eine neue Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei GDM erarbeitet (Tabelle 1) (42).

Tabelle 1: Grenzwerte der GDM-Testung (1).

Zweizeitige GDM-Testung		Grenzwerte zur GDM-Diagnostik nach DDG und DGGG	Grenzwerte zur Ausschlussdiagnostik eines manifesten Diabetes
50-g-GCT	1h	≥135 mg/dl (7,5 mmol/l)	-
75-g-oGTT	Nüchtern	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
	1h	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)	-
	2h	≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

DDG, Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DGGG, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; GCT, Glucose Challenge Test; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; oGTT, oraler Glukosetoleranztest.

Diese Grenzwerte sind auch Teil der 2011 veröffentlichten, 2018 revidiert veröffentlichten und bis heute gültigen Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) sowie der Leitlinie der World Health Organization (WHO) und der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (1, 43, 44). Die Mutterschaftsrichtlinien des

Gemeinsamen Bundesausschusses wurden 2012 angepasst und die GDM-Testung als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen eingeführt (45). In Deutschland hat man sich auf Basis eines Gutachtens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) darauf geeinigt, einen weniger belastenden und kostengünstigeren Vortest einzuführen und eine zweizeitige Testung zwischen 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswochen (SSW) durchzuführen (1, 46). Die zweizeitige Diagnostik bedeutet, dass nur Frauen, die ein positives Ergebnis im Glukose-Screeningtest (GCT) haben, sich auch einem 75-g-oGTT unterziehen können (1).

50-g-GCT. Im Rahmen des 50-g-GCTs wird unabhängig von Tageszeit und bereits verzehrter Nahrung eine Lösung aus 50 g Glukose in 200 ml Wasser getrunken und nach einer Stunde die Blutglukosekonzentration in venösem Plasma bestimmt, wobei der Test ab Werten ≥ 135 mg/dl (7,5mmol/l) als positiv zu bewerten gilt (1). Bei Blutglukosekonzentration von > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) besteht der Verdacht auf einen manifesten Typ-2-Diabetes, bei Werten zwischen 135 mg/dl und 200 mg/dl erfordert es eine weitere Diagnostik in Form des 75-g-oGTTs (1). Der 50-g-GCT zeigt eine vorteilhafte Relation zwischen Sensitivität und Spezifität (46). Deutlicher Nachteil dieses Vortestes ist jedoch die Abhängigkeit der Werte von der Tageszeit und dem Zeitpunkt der letzten Mahlzeit und seine somit mangelhafte Reproduzierbarkeit (1, 47).

75-g-oGTT. Der 75-g-oGTT wird morgens nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz unter standardisierten Bedingungen durchgeführt (1). Dabei wird zunächst die Nüchtern-Blutglukose bestimmt, im Anschluss eine Lösung aus 75 g Glukose und 300 ml Wasser verabreicht und die venösen Blutglukosekonzentration nach einer Stunde und zwei Stunden bestimmt (1). Frauen mit einem hohen Diabetes-Risikoprofil wird ein direkter 75-g-oGTT empfohlen, um eine zweizeitige Belastung und damit eventuelle Diagnoseverzögerung zu vermeiden (1). Ein erhöhtes Risiko ergibt sich unter anderem durch folgende Parameter: Alter ≥ 35 Jahre, prägravidem Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m², Geschwister oder Eltern mit Diabetes, bereits Kind mit Geburtsgewicht ≥ 4500 g und GDM in der Anamnese (Tabelle 2) (1). Die Grenzwerte der GDM-Diagnostik sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 2: Risikofaktoren des GDM (1).

Prägravid BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Familiäre Diabetesbelastung
Geburt eines Kindes $\geq 4500 \text{ g}$
Fetale Makrosomie
Alter ≥ 35 Jahre
Dyslipidämie
Früherer Prä-Diabetes
Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Abortus habituais
Mehrlingsschwangerschaft
Niedriger sozioökonomischer Status
Ethnische Risikopopulation (nichtkaukasische Abstammung)
GDM in vorangegangenen Schwangerschaften
Parität
Hypertonie und/ oder Therapie mit Antihypertensiva
PCOS
Klinische Insulinresistenz
Kontrainsulinäre Medikation
Ovulationsinduktion
Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

BMI, Body Mass Index; DDG, Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DGGG, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; PCOS, Polyzystisches Ovarialsyndrom.

Die Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“ empfiehlt weitere Diagnostik zur Abgrenzung eines manifesten Diabetes vom GDM mittels den in Tabelle 1 dargestellten Werten eines 75-g-oGTT und Auffälligkeiten in der Frühschwangerschaft, besonders bei Patientinnen mit Risikofaktoren für einen manifesten Diabetes (1). Bei Schwangeren mit Verdacht auf Typ-2-Diabetes kann bereits vor der 24. SSW die Gelegenheits- oder Nüchtern-Blutglukose aus venösem Plasma oder der Hämoglobin A1c (HbA1c)-Wert Aufschluss bringen. Die empfohlenen Grenzwerte basieren auf den Ergebnissen der HAPO-Studie. Somit ist es die Aufgabe der GDM-Diagnostik, den manifesten, bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes vom GDM abzugrenzen, da die verschiedenen Diabetestypen gegebenenfalls unterschiedliche Therapien in der Schwangerschaft bedürfen. Aufgrund von steigendem Übergewicht in der Population kommt es zu immer mehr Frauen mit Prä-Diabetes oder Typ-2-Diabetes im gebärfähigen Alter und somit auch zu einer steigenden Anzahl an schwangeren Frauen mit nicht diagnostiziertem vorbestehendem Typ-2-Diabetes (35).

Andere Testmethoden und ihr Stellenwert. Die Bestimmung der Nüchtern-Blutglukose hat viele Vorteile. Sie ist kostengünstig, reproduzierbar, zuverlässig und aufgrund des kurzen Zeitaufwands auch sehr patientenfreundlich, jedoch aufgrund der geringen Spezifität nicht zur

generellen Testung geeignet (48). In der Leitlinie der DDG und der DGGG wird die Messung der Nüchtern-Blutglukose als mögliche Alternative (Empfehlungsgrad C) zum GCT sowie auch bei Schwangeren mit hohem Risikoprofil in der Frühschwangerschaft empfohlen (1). Die Bestimmung von Uringlukose stellt keine geeignete GDM-Testmethode dar und ist inzwischen obsolet, da sie nicht nur vom Blutglukose-Level, sondern auch stark vom diastolischen Blutdruck abhängt (49).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Studien über den Einsatz einer HbA1c-Messung als Vortest bei der GDM-Diagnostik (50, 51). Aufgrund eines hohen Anteils falsch-positiver Testergebnisse und geringer Sensitivität ist auch diese Testmethode nicht geeignet (1, 50). Die deutsche S3-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“ rät vom Einsatz des HbA1c-Wertes zur Therapiekontrolle des GDM ab, da der HbA1c bei Schwangeren niedriger liegt als bei nicht graviden Frauen (1, 51). Das Blutzuckertagesprofil zeigt eine höhere Aussagekraft über die Dynamik des Blutzuckerstoffwechsels der Frauen mit GDM (1). Im Verlauf der normalen Schwangerschaft kommt es zu spezifischen Veränderungen der HbA1c-Werte: im ersten Trimester fallen die HbA1c-Konzentrationen ab, was sich im letzten Trimester noch stärker ausprägt (52). Als Biomarker für Hyperglykämie am Ende der Schwangerschaft hat sich die Bestimmung des HbA1c-Wertes bei Geburt jedoch als sicheres Diagnosewerkzeug und zur Therapiekontrolle bei Typ-2-Diabetes etabliert (53, 54). HbA1c-Werte $\geq 5,7$ % werden unabhängig davon als Indikator für ein erhöhtes Risiko angesehen, an kardiovaskulären Krankheiten oder Diabetes zu erkranken (55).

1.2.3 Therapie

Aufgrund der mit GDM assoziierten prä-, peri- und postnatalen Risiken liegt die Bedeutung der GDM-Therapie in Form von Ernährungsumstellung, Bewegung und medikamentöser Therapie darin, gleichzeitig das Outcome von Mutter und Kind zu verbessern (8).

Ernährung. Nach Diagnosestellung eines GDM sollte ein strukturiertes ärztliches Erstgespräch zur weiteren Therapieplanung und Bildung eines Krankheitsverständnisses erfolgen (1). Die gynäkologische Betreuung von Frauen mit GDM sollte durch eine diabetologische Beratung ergänzt werden. Eine regelmäßige Blutglukose-Selbstkontrolle ist Basis der Therapie des GDM (1). Die American Diabetes Association (ADA) und die DDG empfehlen Frauen mit GDM eine an den BMI angepasste Gewichtszunahme (Tabelle 3) sowie eine adäquate Energieaufnahme mit einem Kohlenhydratanteil von 40-50 % (1, 56, 57). Schwangere mit Adipositas und GDM sollten trotz Ernährungsumstellung nicht stark an Gewicht verlieren und Hyperketonämien und Hypoglykämien vermeiden (1, 56). In den

ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung empfiehlt die Leitlinie der DDG und der DGGG eine alleinige Ernährungstherapie unter Dokumentation der selbstgemessenen, kapillären Blutglukosewerte (1). Im Anschluss daran wird empfohlen, die Messwerte der Blutglukoseselbstkontrolle unter Einbeziehung fetaler Ultraschallmessergebnisse (fetaler Abdominalumfang) sowie des maternalen BMIs zu reevaluieren (1). Bei weiterhin bestehender unzureichender metabolischer Kontrolle kann die Therapie durch Insulin erweitert werden (56). Indikationen für die Einleitung einer Insulintherapie stellen folgende Parameter dar: Überschreiten von 50 % der Blutzuckerwerte innerhalb einer Woche und wiederholte Nüchternblutglukosewerte > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) (1). Bei übermäßigem fetalem Wachstum mit einem Abdomenumfang $> 75.$ Perzentile und einer Kopfumfang-Abdomenumfang-Ratio $< 10.$ Perzentile sollte großzügiger eine Insulintherapie begonnen werden, bei Wachstumsretardierung wiederum sollte die Indikation zurückhaltender gestellt werden (1). Eine große klinische Studie konnte nachweisen, dass durch die Therapie des GDM in Form von Ernährungsberatung, Blutglukoseselbstkontrolle und Insulin die perinatale Morbidität gesenkt wird und sich die Lebensqualität der Frauen auch nach der Schwangerschaft deutlich verbessert (58). Darüber hinaus zeigten O'Reilly et al., dass Stillen die Prävalenz einer fortbestehenden abnormen Glukosetoleranz nach einem GDM senken kann (59).

Tabelle 3: Empfehlungen zur Gesamtgewichtszunahme während der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom maternalen BMI (60, 61).

Prägravid BMI (kg/m^2)	Empfohlene totale Gewichtszunahme
Untergewicht (BMI $< 18,5$)	12,5 – 18
Normalgewicht (BMI 18,5-24,9)	11,5 – 16
Übergewicht (BMI 25,0-29,9)	7 – 11,5
Adipositas (BMI $\geq 30,0$)	5 – 9

BMI, Body Mass Index.

Bewegung. Verschiedene Untersuchungen zeigen den positiven Einfluss moderater körperlicher Betätigung (3-mal wöchentlich für 30 Minuten zum Beispiel zügiges Spaziergehen, langsamer Ausdauerlauf oder Aerobic) auf die Blutglukosewerte von Frauen mit GDM (1, 62-64). Eine Sport-Interventionsstudie (in der die Interventionsgruppe drei Mal wöchentlich im zweiten und dritten Trimester trainierte) wies nach, dass das Risiko einer Makrosomie beim Neugeborenen um 58 % gesenkt werden kann (65). Die selbe Studie wies darüber hinaus nach, dass das mit GDM in Beziehung stehende Risiko einer

Kaiserschnittentbindung um 34 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, die kein Training erhielt, reduziert werden kann (65).

Tabakkarenz. Die metabolischen Herausforderungen der Schwangerschaft bringen bisher klinisch unauffällige Störungen des Glukosestoffwechsels zum Vorschein, die durch additive Faktoren, die negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität nehmen, weiter verstärkt werden (66). Da nachgewiesen werden konnte, dass das Rauchen von Zigaretten allgemein positiv mit Insulinresistenz und Hyperinsulinismus assoziiert ist und sich negativ auf die Schwangerschafts- und Kindesentwicklung auswirkt, sollte bereits im ärztlichen Erstgespräch einer Schwangeren zur aktiven und passiven Tabakkarenz geraten werden (67-69).

Medikamentöse Therapie. Bleibt trotz einer Änderung des Lebensstils durch Ernährungsumstellung und Sport eine Besserung der selbstgemessenen Blutglukosewerte aus, was bei ca. 20-30 % der Frauen mit GDM der Fall ist, so sollte eine Insulintherapie begonnen werden (1, 70). In der Atlantic D.I.P.-Kohorte wurde nachgewiesen, dass mit Insulintherapierte Frauen mit GDM ähnlich häufig Neugeborene mit der Definition „Large for Gestational Age“ (LGA) oder „Small for Gestational Age“ (SGA) zur Welt brachten wie normoglykämische Kontrollen und sich auch maternale Erkrankungen wie Präeklampsie und Hypertonie in ihrer Häufigkeit kaum von den Kontrollen unterschieden (71). Die Einteilung des Geburtsgewichts erfolgt angepasst nach Geschlecht und Gestationsalter bei Geburt (72). SGA wird definiert als Geburtsgewicht < 10. Perzentile, AGA als $\geq 10.$ bis $\leq 90.$ Perzentile und LGA als Geburtsgewicht > 90. Perzentile. Crowther et al. zeigten, dass schwere perinatale Komplikationen wie Tod, Schulterdystokie, Knochenfrakturen oder Nervenläsionen in der Interventionsgruppe, in der 20 % der Frauen eine Insulintherapie erhielten, gesenkt wurden (1 % versus 4 %) (58). Eine erhöhte Rate an Kaiserschnittentbindungen wurde nicht gezeigt (58). Die Einnahme des oralen Antidiabetikums Metformin in der Schwangerschaft ist erst seit Februar 2022 in Europa auf Grundlage der CLUE-Studie zugelassen, die Langzeit-Auswirkungen auf Mutter und Kind werden aktuell geprüft (73).

1.2.4 Auswirkungen auf Mutter und Kind

GDM ist assoziiert mit prä-, peri- und postnatalen Risiken sowohl für die Mutter als auch das Kind. Akute Folgen des GDM auf die Mutter können sich als Harnwegs- und Candida-Infektionen, Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Schulterdystokie äußern (1, 74-76). Durch die gesteigerte fetale Adipogenese kommt es häufiger zu makrosomen Feten und einem LGA-Geburtsgewicht, was wiederum zur Folge hat, dass diese

Geburten häufiger medikamentös eingeleitet oder per Kaiserschnitt entbunden werden müssen (20, 76, 77). In der HAPO-Studie wurden Assoziationen zwischen erhöhten Blutzuckerwerten des 75-g-oGTT und Kaiserschnittentbindungen festgestellt (41). Allgemein wird Frauen mit GDM in Deutschland im Hinblick auf das wachsende Risiko einer Schulterdystokie ab einem geschätzten Geburtsgewicht von 4500g zu einer primären Sectio caesarea geraten (70, 76, 78). Bei diätetisch behandeltem GDM ohne weitere Komplikationen in der Schwangerschaft bedarf es keiner medikamentösen Geburtseinleitung, jedoch sollten insulinpflichtige Frauen mit GDM beim Überschreiten des errechneten Geburtstermins eingeleitet werden (1). Eine schlechte Stoffwechseleinstellung kann aber auch beim Neugeborenen das Risiko für eine Frühgeburt, akute Hypoglykämie und Atemstörungen durch verminderte Surfactantbildung erhöhen (1, 77, 79). In der HAPO-Studie wurden Assoziationen zwischen steigenden maternalen Glukosewerten und LGA-Geburtsgewicht sowie höheren C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut nachgewiesen (41). Kinder von Frauen mit Adipositas, die in ihrer Schwangerschaft zwar negativ auf GDM getestet wurden, aber dennoch bei Geburt als Zeichen der Dysglykämie in der Spätschwangerschaft erhöhte HbA1c-Werte aufwiesen, hatten auch ein erhöhtes Risiko für ein LGA-Geburtsgewicht und höhere C-Peptid-Werte im Nabelschnurblut (53, 54).

Frauen mit GDM haben langfristig ein erhöhtes postpartales Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Hypertonie, Dyslipidämie, subklinische Atherosklerose oder ein Metabolisches Syndrom (80-83). Insbesondere ist die Wahrscheinlichkeit, nach einer Schwangerschaft mit GDM an Typ-2-Diabetes zu erkranken, im Mittel um das 7-fache erhöht, was GDM zu einem der stärksten Risikofaktoren für diese Erkrankung macht (84). Sieben Jahre post partum zeigen sich im Mittel bei 26 % der Frauen mit GDM Veränderungen im Glukosemetabolismus in Form eines Prädiabetes und bei 37 % kommt es zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (85). Ein besonders hohes Risiko für einen Übergang zum manifesten Typ-2-Diabetes besteht bei präkonzeptionellem Übergewicht, nach Nüchtern-Blutzuckerwerten ≥ 100 mg/dl im oGTT und bei Steatosis hepatis (86, 87). Dieses Risiko kann durch Stillen und sportliche Aktivität gesenkt werden (88, 89). Ein großes Problem bleibt darin bestehen, die Frauen mit postpartal anhaltender Glukosetoleranzstörung zu identifizieren, da nur 30-40 % der Frauen, die einen GDM hatten, an einem 75-g-oGTT nach Entbindung teilnehmen (90, 91). Außerdem scheint der GDM einen Einfluss auf die Funktion und Struktur des Endothels zu haben und somit den ersten Schritt in Richtung Atherosklerose zu triggern (83). Frauen, die bereits in einer vorangegangenen Schwangerschaft an einem GDM litten, stehen unter einem hohen Wiederholungsrisiko (35-50 %) des GDM bei erneuter

Schwangerschaft (92). Zu den Langzeitfolgen bei Kindern nach intrauteriner Exposition gegenüber GDM gehören eine erhöhte Gewichtszunahme in der Kindheit, Übergewicht und Typ-2-Diabetes (Anhang Abbildung A1) (54, 93-96). Unklar bleibt, wie es pathophysiologisch in der Schwangerschaft zur „Programmierung“ dieses Risikoprofils kommt.

1.3 Zytokine

Als Zytokine bezeichnet man eine inhomogene Gruppe löslicher Proteine, die der Signalübertragung von der produzierenden Zelle auf Zielzellen dienen (97). Sie werden auch „Hormone“ des Immunsystems und der Inflammation genannt, da sie nahezu jeden biologischen Prozess von der embryonalen Entwicklung, über Krankheiten und Infektionen, bis hin zu Alterungsprozessen beeinflussen.

T-Helfer-Zellen, die unterteilt werden in Th1- und Th2-Zellen, sind die Hauptproduzenten der Zytokine (98). Sie können anhand ihrer funktionalen Eigenschaften, wie in Tabelle 4 dargestellt, in verschiedene Klassen differenziert werden (99). Die verschiedenen Zytokine bilden ein Netzwerk, wobei sie sich in ihren Funktionen überlappen und ergänzen (99). Der Gruppe der inflammatorischen Zytokine können TNF- α , Interleukin-1ra (IL-1ra), IL-1b und IL-6 zugeteilt werden (99). Auch die von Th1-Zellen sezernierten Zytokine Interferon- γ (IFN- γ), IL-2 und IL-12 haben eine überwiegend pro-inflammatorische Wirkung, die Th2-Zytokine IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 dagegen wirken überwiegend anti-inflammatorisch (98). Eine stark regulierte pro-inflammatorische Reaktion findet physiologisch zu Beginn der Schwangerschaft statt und spielt eine wichtige Rolle bei der Einnistung der Blastozyste im Endometrium (100). Charakteristisch für den Zeitpunkt der frühen Implantation ist ein Anstieg der Th1-Zellen (101). Diese erste Phase hält bis ins zweite Trimester an und geht über in ein anti-inflammatorisches Stadium (101). Hier wird eine Immunsuppression in Form eines Anstiegs der Th2-Zytokine beobachtet, die dazu dient, dass der wachsende Fetus nicht durch das Immunsystem der Mutter abgestoßen wird (102-104). In dem von Mor et al. als dritte immunologische Phase beschriebenen Zeitraum der Schwangerschaft rückt die bevorstehende Geburt in den Vordergrund, welche nur durch eine erneute Entzündungsreaktion ablaufen kann, dieses pro-inflammatorische Milieu des Uterus unterstützt die Entstehung von Wehen, die Austreibung des Kindes und Abstoßung der Plazenta (101).

Tabelle 4: Klassifikation der Zytokine nach ihrer Funktion (99).

Inflammatorische Zytokine	TNF- α , IL-1ra, IL-1b, IL-6
Th1-Zytokine	IFN- γ , IL-2, IL-12
Th2-Zytokine	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13
Wachstumsfaktoren	IL-7, IL-9, IL-15, G-CSF, GM-CSF, FGFbasic, VEGF, PDGF-BB
Chemokine	IL-8, MCP-1, IP-10, MIP-1 α , MIP-1b, RANTES, Eotaxin
Th17-Zytokine	IL-17

FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; IP-10, interferon- γ -induced protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP, macrophage inflammatory protein; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; RANTES, Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α ; Th, T-Helfer-Zelle; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Im Mausmodell wiesen Burke et al. nach, dass das Th1-Zytokin IFN- γ eine wichtige Signalwirkung in der Schwangerschaft hat, indem es die Spiralarterien dilatiert und somit eine bessere Perfusion der Plazenta ermöglicht (105). Dieses durch die Schwangerschaft zusätzlich gebildete IFN- γ wird zu 90 % von uterinen natürlichen Killerzellen produziert (106). Bei Störungen des Signalwegs, wie zum Beispiel zu niedrigen IFN- γ -Konzentrationen wurden Anomalien der Dezidua und der Spiralarterien beobachtet (106).

Dagegen bilden Chemokine eine Gruppe kleiner Proteine, die an G-Protein gekoppelte Rezeptoren binden und somit eine Zellmigration entlang von Konzentrationsgradienten auslösen (107). Dieser Klasse können die Zytokine IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interferon- γ -induced protein 10 (IP-10), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), MIP-1b und Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES) zugeordnet werden (99). Sie sind verantwortlich für die Anlockung von Leukozyten und anderen inflammatorischen Zellen zu Entzündungsquellen (108).

1.3.1 Pathophysiologie

Einige Studien stellten bereits deutliche Assoziationen zwischen der sogenannten „low-grade inflammation“ und metabolischen Erkrankungen, zu denen auch der GDM gehört, her (109-115). Diese „low-grade inflammation“, auch „Metainflammation“ genannt, ist eine schwache, subklinische Entzündung, die durch Metaboliten und Nährstoffe getriggert wird und sich durch eine veränderte Expression von Immunzellen in Richtung eines pro-inflammatorischen Milieus äußert (116, 117). Zudem steht sie im Zusammenhang mit einem reduzierten Grundumsatz und gesteigerter Insulinresistenz (117). In diesem auch das intrauterine Milieu beeinflussenden entzündlichen Prozess sieht man einen potenziellen Mechanismus für das

erhöhte Risiko der Nachkommen von Frauen mit GDM für metabolische Krankheiten im Erwachsenenalter (Abbildung 2) (31, 93, 118).

Das maternale Fettgewebe hat in der Schwangerschaft die Rolle eines essenziellen endokrinen Organs (22). Es stellt sicher, dass zum richtigen Zeitpunkt Energie gespeichert oder freigegeben wird (22). Fettgewebszellen sezernieren wichtige Regulatoren der neurohormonellen metabolischen Kontrolle wie das Leptin und Zytokine wie zum Beispiel IL-1 β , TNF- α und IL-6 (22). Weisberg et al. wiesen nach, dass es bei Adipositas zur Akkumulation von Fettgewebsmakrophagen im weißen Fettgewebe kommt und diese hauptverantwortlich für die vermehrte Expression von TNF- α und IL-6 sind (119). IL-6 bewirkt unter anderem eine Stimulation der Lipolyse und der hepatischen Sekretion von Triglyceriden (119). Pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6 werden somit sogar als Mitverursacher der metabolischen Dysregulation beim GDM diskutiert (120). Das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 ist positiv mit steigender Insulinresistenz assoziiert und kann sowohl in Frauen mit Typ-2-Diabetes als auch Frauen mit GDM in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden (118, 121, 122). Amirian et al. zeigten, dass das Zytokin IL-6 ein sowohl kosteneffektiver als auch leicht zugänglicher prädiktiver Marker für ein erhöhtes GDM-Risiko darstellt (123). Mehrere Studien zeigten erhöhte IL-6-Konzentrationen auch bei Menschen mit erhöhtem BMI und Körperfettanteil (122, 124-126). Der TNF- α -Spiegel ist bei Frauen mit GDM in der Spätschwangerschaft höher als bei normoglykämischen Frauen (118, 127). Eine experimentelle Untersuchung legt zugrunde, dass TNF- α die insulin-stimulierte Autophosphorylierung des Insulinrezeptors herabsetzt und somit die intrazelluläre Insulinsignalkaskade unterbricht (Abbildung 1) (26). Darüber hinaus konnte eine Korrelation zwischen steigenden TNF- α -Werten und der steigenden Insulinresistenz im Verlauf der normalen Schwangerschaft nachgewiesen werden (6).

Obwohl Zytokine nachgewiesenermaßen Einfluss auf die Insulinresistenz und somit auf die Entstehung von GDM haben, gibt es nur sehr begrenzte Informationen zu Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM. Atègbo et al. zeigten verminderte Konzentrationen der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 und erhöhte Konzentrationen an IL-2 und IFN- γ im Nabelschnurblut makrosomer Neugeborener von Frauen mit GDM im Vergleich zu Neugeborenen mit Normalgewicht (118).

Während der Schwangerschaft ist auch die Plazenta eine wichtige Quelle der Zytokinsekretion (127). In Plazenten von Frauen mit GDM wurden strukturelle und funktionelle Veränderungen, wie zum Beispiel eine erhöhte Messenger-Ribonukleinsäure

(mRNA)-Expression des pro-inflammatorischen Zytokins IL-6 und des Wachstumsfaktors IL-15, nachgewiesen (128-131). Lappas et al. untersuchten in einer experimentellen Studie Veränderungen in der Reaktion auf oxidativen Stress in Plazenten von Frauen mit GDM im Vergleich zur Kontrollgruppe (132). Bei gesunden Schwangeren zeigte sich als Antwort auf oxidativen Stress eine Hochregulierung von 13 der 16 in der Plazenta gemessenen Zytokine, jedoch kam es im Vergleich bei Frauen mit GDM nur bei drei von 16 Zytokinen zu einer Konzentrationserhöhung (132). Diese Mediatorfunktion in der Plazenta von Frauen mit GDM könnte zum Ziel haben, den heranwachsenden Feten vor oxidativem Stress und pro-inflammatorischen Zytokinen zu schützen und somit die Schwangerschaft aufrecht zu erhalten (116). In der plazentaeigenen Zytokinproduktion könnte auch die Ursache der unterschiedlichen Zytokin-Konzentrationen zwischen maternalem und fetalem Kreislauf bei Frauen mit GDM liegen. Kirwan et al. wiesen bereits 2002 nach, dass in vitro im Mittel 94 % des plazentären TNF- α an die maternale Seite und nur 6 % an die fetale Seite abgegeben werden (6). Für Informationen zu welchen Anteilen maternale Zytokine über die Plazenta an den fetalen Kreislauf abgegeben werden und zu welchen Anteilen sie von der Plazenta selbst sezerniert werden, bedarf es weiterer experimenteller Studien.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Maternale Inflammation ist mit der Entwicklung von GDM assoziiert und könnte eines der pathophysiologischen Bindeglieder zwischen GDM und einer künftigen metabolischen Erkrankung bei den Nachkommen darstellen (127, 133, 134). In den letzten Jahren zeigte sich bereits ein starkes Interesse an der Rolle der Inflammation bei der fetalen Prägung metabolischer Erkrankungen (31, 116). Während die Assoziationen zwischen maternalen inflammatorischen Zytokinen und GDM schon mehrfach beschrieben worden sind, haben sich bis heute nur wenige Studien mit dem Zytokinpiegel Neugeborener von Frauen mit GDM befasst. Zytokine lassen sich in verschiedene Klassen (Th1-/ Th2-/ Th17-Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren und inflammatorische Zytokine) einteilen, welche sich in ihren Funktionen überlappen und ergänzen. Auch das im Nabelschnurblut gemessene Insulin-Abspaltprodukt C-Peptid lässt Rückschlüsse auf die metabolische Gesundheit des Neugeborenen zu und steht, wenn erhöht, mit fetaler Dysglykämie in der späten Schwangerschaft im Zusammenhang. Die Analysen zwischen erhöhten C-Peptid-Werten und Zytokinen aus Nabelschnurblut stand bisher noch wenig im Fokus der Forschung. Für eine gezielte Prädiktion und eine effizientere Prävention von längerfristigen Veränderungen, die im Feten durch die intrauterine Exposition gegenüber GDM ausgelöst werden, fehlen bislang humane Daten zum Zytokinstatus des Neugeborenen bei Geburt.

Die Ziele der vorliegenden Dissertation sind:

1. Identifizierung möglicher Unterschiede in prä-, peri- und postpartalen Charakteristika zwischen Frauen mit GDM im Vergleich zu Frauen ohne GDM und ihren Neugeborenen.
2. Analyse von Zusammenhängen in einem umfangreichen Panel aus multiplen Zytokinen bei Neugeborenen von Frauen mit GDM im Vergleich zu Neugeborenen von Frauen ohne GDM.
3. Analyse von Zusammenhängen zwischen Zytokinen und dem C-Peptid im Nabelschnurblut als Marker der Insulinsekretion aus β -Zellen des Pankreas.

Hierzu wurden in einer prospektiven Humanstudie mit Verfügbarkeit von präanalytisch optimal bearbeitetem, qualitativ hochwertigem Probenmaterial und nach präziser Dokumentation vieler maternaler und kindlicher Einflussfaktoren Gruppenvergleiche, Regressions- und Korrelationsanalysen erstellt. Die Zytokinanalysen sind als explorativ zu werten und sollten als hypothesengenerierend verstanden werden.

2. Material und Methoden

Die Analysen dieser Promotion sind Teil der prospektiven GEDIVA-Studie (**G**estations**d**iabetes und **v**askuläre Erkrankungen), deren Design in Abbildung 3 erläutert wird. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit umfasst den schwarz markierten Bereich in der Abbildung. Im Folgenden wird der Studienablauf mit Rekrutierung, Probengewinnung bei Geburt und Erfragung sowie die Dokumentation wichtiger Informationen der Studienteilnehmerinnen detailliert erläutert.

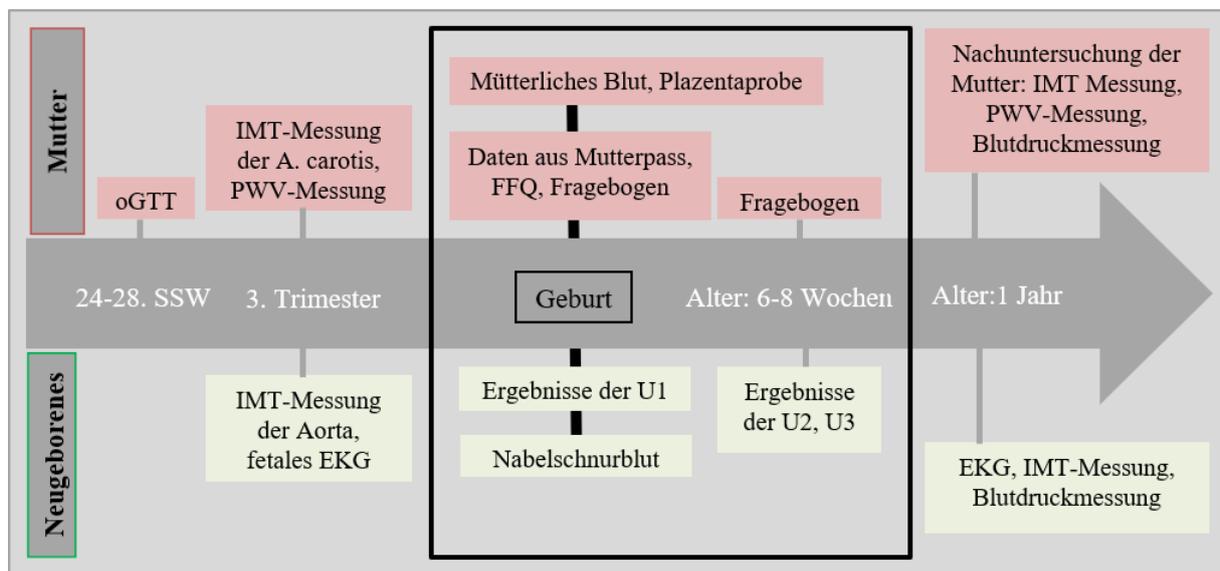


Abbildung 3: Prospektives Studiendesign der GEDIVA-Studie.

EKG, Elektrokardiogramm; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; FFQ, Food Frequency Questionnaire; IMT, Intima-Media-Dicke; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; PWV, Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity); U, Kindervorsorgeuntersuchungen; SSW, Schwangerschaftswoche.

2.1 Studiendesign

Die GEDIVA-Studie ist eine prospektive kontrollierte Beobachtungsstudie an einer Mutter-Kind-Kohorte in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM). Die Rekrutierung erfolgte von August 2016 bis Juli 2017 unter der Studienleitung von Frau Prof. Regina Ensenaer und wurde durch das Anna Boyksen Fellowship des Institute for Advanced Study (IAS) der TU München gefördert. Die Studie wurde in Kooperation mit Frau Prof. Renate Oberhoffer-Fritz, Frau PD Dr. med. habil. Annette Wacker-Gußmann und Frau Prof. Silvia Lobmaier durchgeführt. Teil dieser Promotion war die Erarbeitung eines Studienprotokolls und Etablierung des Ablaufs der Studie im Kreissaal. Die Durchführung der GEDIVA-Studie mit dem allgemeinen Ziel der

Untersuchung des Einflusses metabolischer Veränderungen auf die vaskuläre Gesundheit von Mutter und Kind prä- und postpartal wurde von der Ethikkommission der TU München genehmigt (Protokollnummer: 464/15s).

2.2 Studienpopulation

Alle schwangeren Frauen, die sich im Zeitraum der Rekrutierung in der Ambulanz des Mutter-Kind-Zentrums des Klinikums rechts der Isar München zur Geburtsanmeldung vorstellten, wurden berücksichtigt. Die Studienteilnehmerinnen (Studien- und Kontrollgruppe) mussten mindestens 18 Jahre alt sein und nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Inhalte und den genauen Ablauf der Studie ihre Einwilligung in schriftlicher Form erteilen (Anhang Tabelle A2). Einschlusskriterium war der Nachweis eines GDM (Studiengruppe) oder der Ausschluss dessen (Kontrollgruppe). Frauen mit einem manifesten Typ-1/2-Diabetes wurden von der Studie ausgeschlossen, schwere Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems oder der Niere von Mutter oder Fetus, Mehrlingsschwangerschaften, akute Allgemeinerkrankungen oder Infektionen führten ebenfalls zum Ausschluss. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit ohne Nachteil für die Patientinnen widerrufen werden.

2.3 Datenerhebung

Während des Aufenthaltes der Studienteilnehmerinnen im Kreissaal des Klinikums rechts der Isar der TU München wurden Kopien des Mutterpasses durch das Studienteam angefertigt, Informationen über mögliche perinatale Infektionen eingeholt, Ergebnisse der GDM-Testung notiert und ein Fragebogen sowie ein Food Frequency Questionnaire (FFQ) im Interview durchgegangen. Der Fragebogen war angelehnt an den der Studie zu Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) und an den Fragebogen der PEACHES-Kohorte (Programming of Enhanced Adiposity risk in CHildhood – Early Screening) der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Ensenaer (53, 54, 135, 136). Schnellstmöglich nach der Entbindung wurden Bioproben von Mutter und Neugeborenem gewonnen. Sechs bis acht Wochen nach der Entbindung wurden die Studienteilnehmerinnen erneut telefonisch, per Mail oder Post kontaktiert, um weitere Daten zum Verlauf der Entwicklung und Ernährung des Kindes zu erheben.

2.3.1 Pränatale Datenerhebung

GDM-Testung. Informationen über angewandte GDM-Testmethoden, Testdatum, SSW bei Testdatum, Blutentnahmemethode (venös oder kapillar) und Testergebnisse wurden dem Mutterpass und der Patientenakte entnommen. Fehlende Informationen wurden durch telefonische Kontaktaufnahme bei den Studienteilnehmerinnen und deren behandelnden Gynäkologinnen und Gynäkologen erfasst. Die vorliegenden Blutzuckerwerte der Testmethoden wurden durch das Studienteam nach der Leitlinie der DDG und der DGGG von 2018 (Tabelle 1; Abbildung 4) reevaluiert (1, 42, 137).

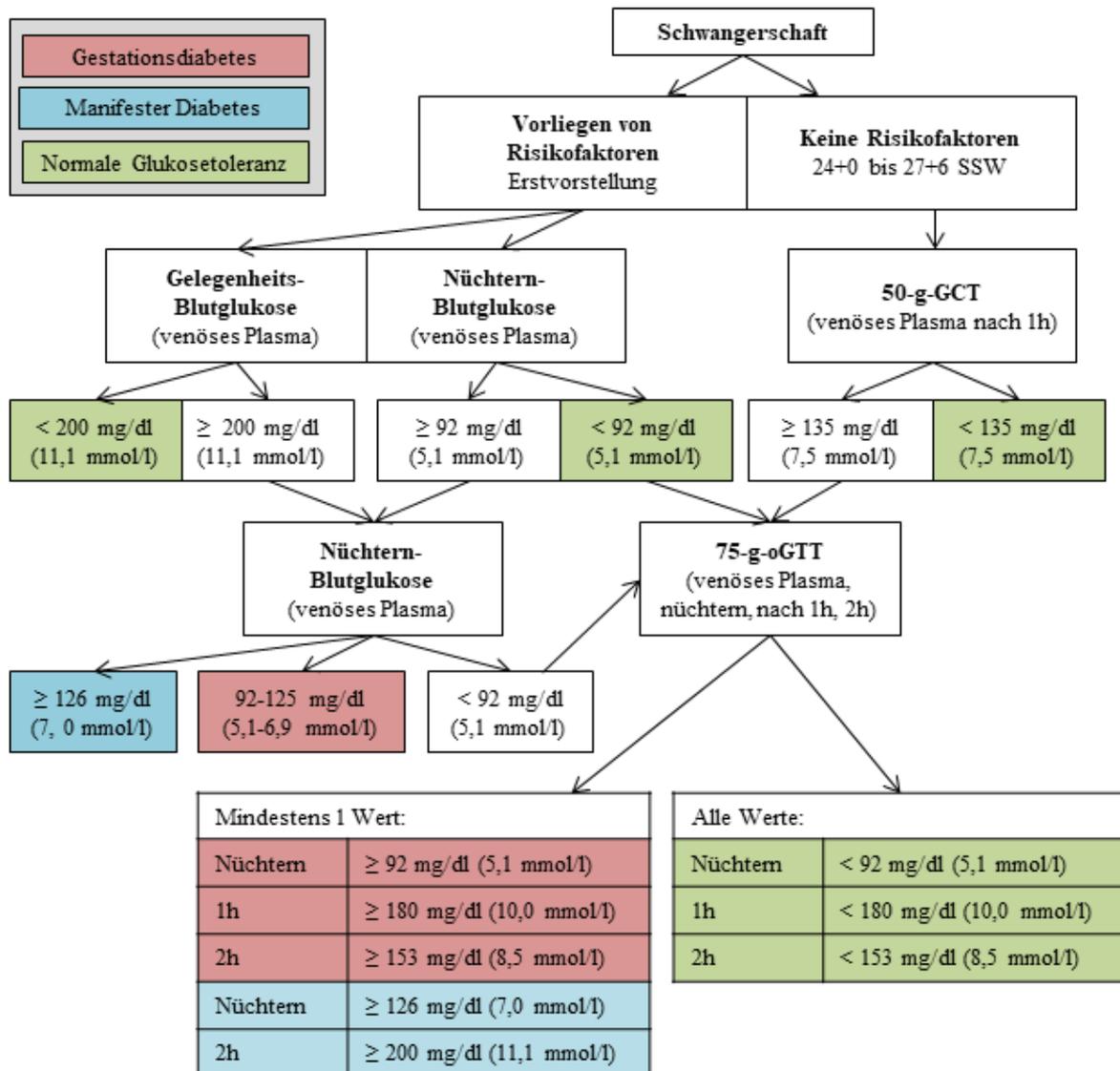


Abbildung 4: Diagnostik von Hyperglykämie in der Schwangerschaft auf Basis der S3-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“ (1).

GCT, Glucose Challenge Test; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; SSW, Schwangerschaftswoche.

Die Diagnose GDM wurde gestellt, sofern die Blutzuckerwerte der Studienteilnehmerinnen einen oder mehrere Grenzwerte der Leitlinie entsprachen oder diese überstiegen (Tabelle 1) (1). Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie zum Beispiel erhöhter prägravid BMI, maternales Alter ≥ 35 Jahre oder GDM in vorangegangenen Schwangerschaften (Tabelle 2), wurden auch Frauen eingeschlossen, die gemäß der Empfehlung der Leitlinie der DDG und DGGG von 2018, auch schon vor der 12+1. SSW positiv auf GDM getestet wurden (1, 138, 139).

Ein GDM wurde ausgeschlossen, sofern keine der drei Blutzuckermessungen des 75-g-oGTT die Grenzwerte erreichte oder überschritt (1). Wurde eine zweizeitige Testung durchgeführt mit positivem 50-g-GCT und negativem 75-g-oGTT, so wurde auch bei dieser Konstellation ein GDM ausgeschlossen (1). Frauen mit einem negativen 50-g-GCT zwischen 12+1 und 32+6 SSW wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

Therapie bei positiver GDM-Testung. Daten zur Therapie wurden bei den Studienteilnehmerinnen mit positiver GDM-Testung während ihres Aufenthalts im Klinikum rechts der Isar der TU München in Form eines Fragebogens erhoben. Dabei wurden Datum und SSW des Diagnosezeitpunkts sowie die Art der Therapie dokumentiert. Wahlweise konnten Diät oder Insulin angegeben werden und Mehrfachnennungen waren möglich. Falls Schwangere trotz GDM vom behandelnden Arzt oder Ärztin keine Therapie erhielten, wurde auch dies notiert. Bei bereits vorangegangener Schwangerschaft mit GDM wurden die Teilnehmerinnen ebenfalls um Informationen zu Diagnostik und Testergebnissen hierzu gebeten.

Maternaler BMI. Die Größe der Mutter sowie das erste in der Schwangerschaft gemessene Gewicht der Mutter sind dem Mutterpass entnommen worden. Wurde dies nach der 12+6 SSW erhoben, so wurde zur Berechnung des BMI das im Mutterpass angegebene oder bei der Frau persönlich erfragte prägravid Gewicht verwendet. Gerechnet wurde mit folgender Formel: $BMI = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe}^2 (m^2)}$ (61). Bei einem BMI von 18,5-24,9 kg/m² wurden die Studienteilnehmerinnen der Gruppe der Frauen mit Normalgewicht zugeteilt und bei niedrigeren BMI-Werten der Gruppe der Frauen mit Untergewicht (60). Studienteilnehmerinnen mit einem BMI zwischen 25-29,9 kg/m² wurden als übergewichtig, mit einem BMI ≥ 30 kg/m² als adipös klassifiziert (Tabelle 3) (60).

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Informationen zum ersten in der Schwangerschaft gemessenen Gewicht wurden dem Mutterpass entnommen. Die totale mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde als Differenz aus dem letzten und ersten im Gravidogramm notierten Gewicht berechnet. Das United States (US) Institute of Medicine (60) veröffentlichte 2009 Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft gestaffelt nach prägravidem BMI (Tabelle 3) (60). Aufgrund der damals noch spärlichen Datenlage zum Einfluss der maternalen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft auf die Entwicklung eines GDM wurde der Faktor GDM noch nicht berücksichtigt (60, 140). Eine Gewichtszunahme unterhalb der angegebenen Grenzwerte wird als „inadäquat“, eine Gewichtszunahme oberhalb der Richtwerte als „exzessiv“ bezeichnet.

Zeigte die Studienteilnehmerin eine Gewichtszunahme zwischen den angegebenen Grenzwerten wurde dies als „adäquate“ Gewichtszunahme bezeichnet.

Maternaler Blutdruck. Zur retrospektiven Beurteilung des Blutdrucks wurden die im Mutterpass notierten Blutdruckwerte im Verlauf der Schwangerschaft ausgewertet. Zur Diagnostik von vorbestehender chronischer Hypertonie und Gestationshypertonie wurden die Leitlinien der European Society of Cardiology und der DGGG herangezogen (141, 142). Die chronische Hypertonie, welche in 1-5 % der Schwangerschaften auftritt, basiert auf absoluten systolischen Blutdruckwerten ≥ 140 mmHg und diastolischen Werten ≥ 90 mmHg, gemessen in zwei unabhängigen Blutdruckmessungen vor der 20. SSW (142). Bei zwei unabhängigen Blutdruckmessungen mit Blutdruckwerten ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch nach der 20. SSW bei zuvor unauffälligen Blutdruckwerten kann eine Gestationshypertonie diagnostiziert werden (Anhang Tabelle A3) (142). Traten Blutdruckwerte über den Grenzwerten von ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch nur einmalig auf oder wurden die Grenzwerte nie überschritten, wurden die Studienteilnehmerin als normotensiv beurteilt (142).

Maternale Infektionen. Informationen über mögliche maternale Infektionen wurden dem Mutterpass und der Klinikakte der Studienteilnehmerinnen entnommen. Bei Unklarheiten wurden die zuständigen Ärztinnen und Ärzte befragt. Daten über das Vorliegen von mekoniumhaltigem Fruchtwasser und klinischen Zeichen einer Chorioamnionitis, wie Uterusschmerz, mütterlichem Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ und übelriechendem Fruchtwasser wurden erhoben. Auch ein Blasensprung länger als 18 Stunden vor Geburt des Neugeborenen und falls vorliegend das maternale C-reaktiven Protein (CRP) wurden dokumentiert. Beim Nachweis einer Infektion der Mutter mit B-Streptokokken wurde notiert, ob infolgedessen der Mutter präpartal eine Antibiotikatherapie verabreicht wurde. Jegliche intrapartale Antibiotikatherapie unabhängig von einer B-Streptokokkeninfektion wurde isoliert protokolliert.

Maternale chronische Erkrankungen. Informationen zum Vorliegen chronischer Erkrankungen wurden durch einen Fragebogen bei den Studienteilnehmerinnen direkt erfragt.

Ernährungsmuster während der Schwangerschaft. Die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmerinnen während der einzelnen Schwangerschaftstrimester wurden retrospektiv in persönlichen Interviews erfragt. Dabei kam ein validierter Food-Frequency-Fragebogen modifiziert nach Winkler et al. zum Einsatz, der zu diesem Zeitpunkt bereits in großen deutschen Studien an über 14000 Testpersonen angewandt wurde (143, 144). Die

Verzehrhäufigkeit von 25 verschiedenen Lebensmitteln wie Fleisch, Teigwaren und Obst wurde ohne Angabe von Nahrungsmittelmengen angegeben. Die Häufigkeit des Nahrungsmittelkonsums wurde von „1 = fast täglich“ bis „6 = nie“ gestaffelt angegeben. Eine Bewertung der Verzehrhäufigkeit mit 2 bedeutete eine optimale Ernährung mit diesem Lebensmittel, eine 1 entsprach einer normalen Verzehrhäufigkeit und eine 0 stand für eine suboptimale Verzehrhäufigkeit. Zur Auswertung dieser Angaben wurde ein kumulativer Ernährungsmusterindex durch das Studienteam angewandt (144). Dieser Index wurde als Summe aus 15 angegebenen Bewertungen der Verzehrhäufigkeiten verschiedener Nahrungsmittel gebildet (Tabelle 5). Diese 15 Nahrungsmittel basieren auf den Verzehrempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Je mehr Punkte die Frauen bei der Auswertung erreichten, umso näher waren ihre Ernährungsgewohnheiten an den Ernährungsempfehlungen während der Schwangerschaft. Die Ernährung während der gesamten Schwangerschaft wurde bei Punktzahlen in allen Trimestern von ≥ 16 als günstig und bei bereits einem Tertial mit < 13 Punkten als ungünstig beurteilt. Dazwischenliegende Ergebnisse entsprachen einer neutralen Ernährung. Der für die Schwangerschaft modifizierte Food-Frequency-Fragebogen nach Winkler et al. (144) zur trimesterspezifischen Anwendung wurde erstmals in der PEACHES- und GEDIVA-Kohorte eingesetzt.

Tabelle 5: Lebensmittelgruppen zur Bildung eines kumulativen Ernährungsmusterindex (144).

Lebensmittelgruppe	Verzehrhäufigkeit*					
	1	2	3	4	5	6
Fleisch	0	1	2	2	1	0
Wurst, Schinken	0	1	2	2	1	0
Fisch	1	2	2	1	0	0
Kartoffeln	2	1	0	0	0	0
Teigwaren	2	1	0	0	0	0
Reis	2	1	0	0	0	0
Salat, Gemüse (roh zubereitet)	2	1	0	0	0	0
Gemüse (gekocht)	2	1	0	0	0	0
Frisches Obst	2	1	0	0	0	0
Schokolade, Pralinen	0	0	1	1	2	2
Kuchen, Gebäck, Kekse	0	0	1	1	2	2
Salzige Knabbereien	0	0	1	1	2	2
Vollkorn-, Schwarz-, Knäckebrot	2	1	0	0	0	0
Haferflocken, Müsli, Cornflakes	2	2	1	1	0	0
Eier	0	1	2	2	2	2

* 1 = fast täglich; 2 = mehrmals die Woche; 3 = etwa einmal die Woche; 4 = mehrmals im Monat; 5 = einmal im Monat oder seltener; 6 = nie. Der trimesterspezifische Index entspricht der Summe aus den 15 angegebenen Bewertungen der Verzehrhäufigkeiten. Beurteilung der Ernährung bei Punktzahlen in allen Trimestern von ≥ 16 als günstig und bei bereits einem Tertial mit < 13 Punkten als ungünstig. Dazwischenliegende Ergebnisse entsprechen einer neutralen Ernährung.

Rauchverhalten. Im Rahmen der Fragebogenerhebung wurde auf das Rauchverhalten der Teilnehmerinnen der GEDIVA-Kohorte eingegangen. Das Rauchverhalten der Studienteilnehmerinnen vor der Schwangerschaft wurde erfragt. Auch das Rauchverhalten während der Schwangerschaft wurde für jedes Schwangerschaftstrimester gesondert erhoben. Mögliche Antwortmöglichkeiten waren: „Gar nicht“, „durchschnittlich eine Zigarette oder weniger pro Tag“ und „mehr als eine Zigarette pro Tag“. Wurde letzteres angekreuzt musste zusätzlich die durchschnittliche Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag pro Trimester angegeben werden.

Sozioökonomischer Status. Bei der Erfragung der Erwerbstätigkeit zur Beurteilung des sozioökonomischen Status standen folgende Angaben zur Wahl: Tätig als Hausfrau, Rentnerin, Studentin, arbeitssuchend, vorübergehende Freistellung, Teilzeit oder stundenweise Berufstätigkeit, voll berufstätig oder Auszubildende. Darüber hinaus erfragte das Studienteam im direkten Interview den höchsten Schul- oder Universitätsabschluss der Eltern. War die Schule ohne Schulabschluss beendet worden oder lag noch kein Schulabschluss vor, wurde auch dies notiert.

Zur Einteilung der GEDIVA-Kohorte nach sozioökonomischem Status verfahren wir nach dem Brandenburger Sozialindex nach Böhm et al. (145) wie folgt: der Sozialindex wurde durch das Studienteam additiv aus Erwerbstätigkeit (2-stufig) und höchstem Schulabschluss (3-stufig) beider Elternteile gebildet (Anhang Tabelle A4). Eine niedrige Schulbildung wurde im Brandenburger Sozialindex als fehlender Schulabschluss oder weniger als zehn vollendete Klassen, eine mittlere Schulbildung als 10 Klassen und eine hohe Schulbildung als mehr als 10 Klassen definiert. Die zwei Stufen der Erwerbstätigkeit wurden unterteilt in „nicht erwerbstätig“ und „erwerbstätig“ in Voll- oder Teilzeit. Bei fehlenden Daten von einem Elternteil wurden die Werte des anderen Elternteils doppelt gewertet (145). Ein hoher Sozialstatus wurde bei einer additiven Punktzahl von 9-10 erreicht. Der Gruppe des mittleren Sozialstatus wurden die Studienteilnehmerinnen bei 7-8 erreichten Punkten zugeteilt. Bei der kleinstmöglichen Summe von 4 Punkten bis zu einer Gesamtzahl von 6 Punkten erfolgte die Zuordnung zum niedrigen Sozialstatus.

2.3.2 Peripartale Datenerhebung

Peripartale Variablen. Aufbauend auf den Erkenntnissen der HAPO-Studie wurden folgende Informationen zum Geburtenhergang erhoben: Alter der Mutter bei Geburt des Kindes, Schwangerschaftsalter bei Geburt, Gravidität, Parität, Geburtsmodus mit der Unterscheidung von Spontangeburt, primärer/ sekundärer Sectio caesarea und Vakuum-Extraktion, medikamentöse Einleitung, Anästhesie unter der Geburt und Geburtsdauer.

Bioproben. Umgehend nach der Entbindung des Neugeborenen wurde Nabelschnurblut durch geschulte Hebammen oder das Studienteam in Röhrchen entnommen und diese wurden sofort invertiert. Mittels eines Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) Röhrchens mit Nabelschnurblut wurde im Labor des Klinikums rechts der Isar ein Differentialblutbild erstellt. Das Serumröhrchen mit Nabelschnurblut wurde für zehn Minuten bei 2550xg bei Raumtemperatur in einer Tischzentrifuge Hettich Universal 320 zentrifugiert und dann bei 4°C bis zur Weiterverarbeitung zwischengelagert. Die aliquotierten Nabelschnurserumproben schnellstmöglich bei -80°C tiefgefroren. Im Labor Becker & Kollegen (München) wurde im Nabelschnurserum das C-Peptid bestimmt. Hierfür wurde das Testprinzip des Lumineszenzimmunoassays am Analysensystem „Architect“ des Herstellers Abbott angewandt. Den Müttern wurde ebenfalls zum schnellstmöglichen Zeitpunkt nach der Geburt venöses Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte durch das von der zuständigen Hebamme gerufene Studienteam. Bei Entbindungen durch Sectio caesarea wurde das maternale Blut entweder vor oder nach der Entbindung gewonnen. Mit dem maternalen

Serumröhrchen wurde in gleicher Weise wie mit den kindlichen Proben verfahren. Aus dem mütterlichen, mit EDTA stabilisierten Vollblut wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit mit den Proben der PEACHES-Kohorte im Rahmen eines Gesamtprojektes im Labor Becker & Kollegen (München) der HbA1c-Wert bei Entbindung nach dem Testprinzip der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) mit dem Gerät Tosoh G8 HPLC Analyzer (Tosoh Bioscience) nach den Methoden des National Glycohemoglobin Standardization Programs bestimmt (53, 146). Darüber hinaus wurde im Labor des Klinikums rechts der Isar postpartal ein kleines maternales Blutbild erstellt, um durch den Abgleich von HbA1c- und Hämoglobin-Wert der Studienteilnehmerinnen eine hämolytische Anämie als Ursache für einen falsch niedrigen HbA1c-Wert ausschließen zu können (147).

Dauer der Probenbearbeitung. Die Zeitspanne zwischen Entbindung und Entnahme des Nabelschnurblutes, die Dauer bis zur Zentrifugation sowie die Dauer bis zur Lagerung bei 4°C und bei -80°C wurden auf die Minute genau schriftlich dokumentiert.

Zytokinprofil: In einer Subgruppe der GEDIVA-Kohorte wurde im Nabelschnurserum ein Zytokinprofil bestimmt. Um den Einfluss potentieller Confounder gering zu halten, wurden Studienteilnehmerinnen mit erhöhten CRP- und/ oder BMI-Werten, einem Gestationsalter \leq 37. SSW oder einer vorliegenden Chorioamnionitis aus den Analysen ausgeschlossen. Studienteilnehmerinnen, die bis Juli 2017 entbunden wurden, wurden in der Subgruppe berücksichtigt. Frauen mit GDM aus der Subgruppe wurden mittels „Matching“ nach Alter und präkonzeptionellem BMI mit Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe gepaart. Zur Quantifizierung der Zytokine wurde das Bio-Plex Pro Human Cytokine-27-plex-Kit (BioRad Laboratories, Biorad, Hercules; Vereinigte Staaten von Amerika (USA)) verwendet. 100µl Nabelschnur-Serum wurden in einem Verhältnis von 1:4 mit passendem Puffer verdünnt und alle Vorgaben des Herstellers befolgt. Alle Proben liefen auf einer einzigen Platte, um eine Inter-Assay-Variabilität auszuschließen. Die Zytokinlevel wurden nach dem Prinzip der Flowzytometrie mit dem Luminex® 100TM, Austin, USA, analysiert. Die Assay-Sensitivität ist vom jeweilig gemessenen Zytokin abhängig. Folgende 27 Zytokine wurden bestimmt (Tabelle 4): IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, basic fibroblast growth factor (FGF basic), granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), MIP-1 β , RANTES, transforming growth factor- α (TGF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF). Die Erstellung des Zytokinprofils im Labor erfolgte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von

Herrn Prof. Dr. Andreas Fritsche des Universitätsklinikum Tübingen. Nachfolgend zeigt Tabelle 6 die Grenzwerte der erhobenen Laborparameter von Mutter und Kind. Ensenaue et al. definierten maternale HbA1c-Werte bei Entbindung ab einer Obergrenze von 5,7 % als auffällig (53).

Tabelle 6: Grenzwerte für Laborparameter erhoben in der GEDIVA-Kohorte.

Maternaler HbA1c ¹ bei Entbindung	< 5,7 %
Maternales CRP bei Entbindung	< 1,5 mg/l
C-Peptid ² im Nabelschnurblut	< 0,94 µg/l

¹Umrechnung HbA1c% in mmol/mol: IFCC HbA1c-Einheit (mmol/mol) = [10,93 x DCCT/NGSP HbA1c-Einheit (%)] – 23,50. ²C-Peptid-Werte aus Nabelschnurblut von $\geq 0,94$ µg/l wurden als erhöht definiert (54). Umrechnung C-Peptids von µg/l in nmol/l: Multiplikation mit 0,331. C-Peptid, connecting peptide; CRP, C-reaktives Protein; HbA1c, Hämoglobin A1c.

Neugeborenenvorsorgeuntersuchungen. Die Ergebnisse der kindlichen U1-Vorsorgeuntersuchung, die sofort nach der Entbindung durchgeführt wird, wurden dem Geburtenprotokoll des Klinikums rechts der Isar entnommen (Anhang Tabelle A5). Hieraus wurden Informationen zu Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht des Neugeborenen sowie der Kopfumfang entnommen. Die Neugeborenen der GEDIVA-Kohorte wurden anhand ihres Geburtsgewichts, Geschlechts und Schwangerschaftsalters bei Geburt den in Tabelle 7 dargestellten Gruppen zugeteilt (72).

Die Ergebnisse der U2- und U3-Vorsorgeuntersuchung wurden circa sechs Wochen nach der Entbindung telefonisch, per Mail oder Post bei den Studienteilnehmerinnen erfragt. Die Mütter wurden gebeten, die Daten dem Kinderuntersuchungsheft zu entnehmen. Dabei wurde zusätzlich zu den bei der U1 notierten Daten auch besonderen Wert auf die Dokumentation von Auffälligkeiten beim Neugeborenen gelegt, die durch den behandelnden Kinderarzt oder Kinderärztin festgestellt wurden.

Tabelle 7: Einteilung der Neugeborenen der GEDIVA-Kohorte nach ihrem Geburtsgewicht (72).

Geburtsgewicht	Perzentilen
LGA	> 90. Perzentile
AGA	$\geq 10.$ Perzentile bis $\leq 90.$ Perzentile
SGA	< 10. Perzentile

AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age.

Ernährung des Neugeborenen. Die Studienteilnehmerinnen wurden bei der Kontaktaufnahme ca. sechs Wochen nach der Entbindung zur Ernährung ihrer Neugeborenen befragt. Für jede Lebenswoche wurde notiert, ob das Stillen voll, teilweise oder überhaupt nicht stattfand und ob dem Säugling industriell hergestellte Säuglingsmilch zugefüttert wurde.

2.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Ensenaueer mittels des Statistikprogramms R.3.3.1 durchgeführt. Die Analysen waren explorativ und sollten daher als hypothesengenerierend angesehen werden.

Um kontinuierliche Daten der Studien- und Kontrollgruppe zu vergleichen, wurde der t-Test angewandt. Zum Vergleich kategorialer Variablen wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Fisher-Test herangezogen. Kontinuierliche Variablen wurden durch Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, kategoriale Variablen in Prozent. Zur Beschreibung der unverbundenen, nicht-parametrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen, statistische Trends wurden im Zusammenhang mit den Zytokinanalysen ab p-Werten $< 0,1$ aufgeführt. Der Zusammenhang zwischen GDM und Zytokinen wurde durch eine lineare Regression überprüft. Für die Regressionsanalyse mit Zytokinen als abhängige Variable und GDM als unabhängige Variable wurden die nicht normalverteilten Daten logtransformiert. Die Regressionsmodelle wurden für Confounder adjustiert, die mit Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener assoziiert waren und den β -Schätzer um mindestens 10 % veränderten. Maternales Alter und präkonzeptioneller BMI wurden nicht als Confounder angesehen, da ein sorgsames „Matching“ der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte mit Zytokinprofil nach diesen Faktoren vorausgegangen war. Nach derselben Vorgehensweise wurde der Zusammenhang zwischen C-Peptid und Zytokinen überprüft. Zur Einschätzung der Korrelation zwischen Zytokinen und verschiedenen Charakteristika der Studienpopulation wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Innerhalb von 12 Monaten wurden insgesamt 140 Frauen rekrutiert. Nach Ausschluss von drei Studienteilnehmerinnen aufgrund eines manifesten Typ-2-Diabetes, einer maternalen Allgemeinerkrankung (chronische Nierenerkrankung) sowie eines Drop-outs flossen die Daten von insgesamt 137 Schwangeren in die Analyse des Einflusses prä- und perinataler Parameter auf das Zytokinprofil im Nabelschnurblut ein. Von diesen Frauen hatten 64 ein negatives GDM-Testergebnis (Kontrollgruppe) und 73 ein positives GDM-Testergebnis (Studiengruppe) (Abbildung 5).

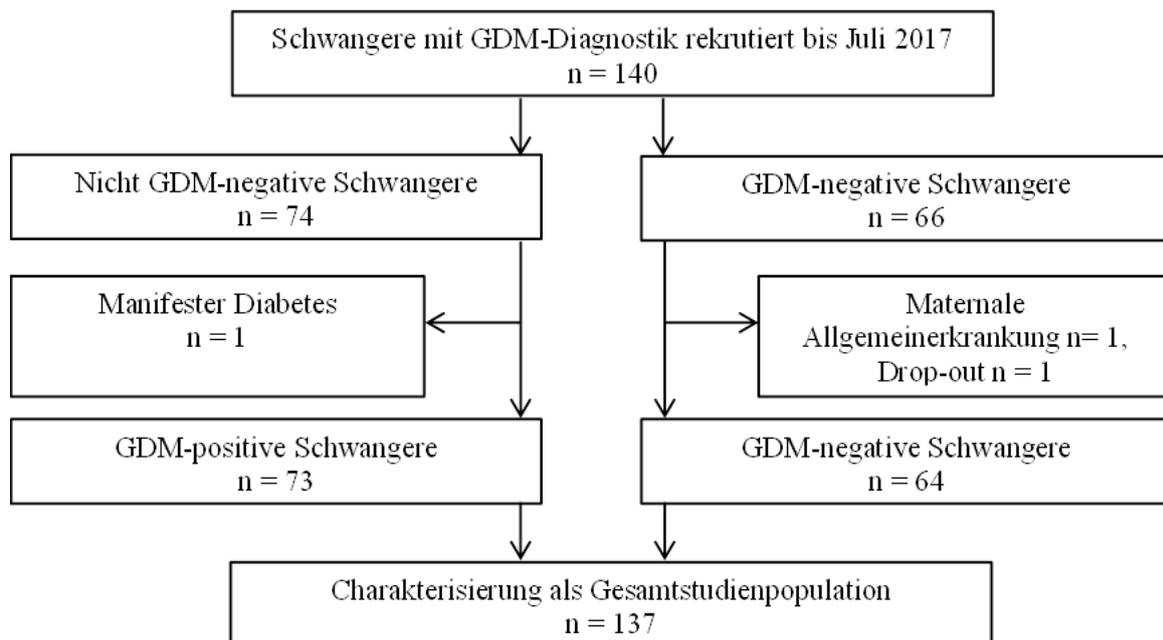


Abbildung 5: Flussdiagramm der Studienpopulation.

Frauen mit GDM (Studiengruppe) sowie Frauen ohne GDM (Kontrollgruppe) und deren Neugeborene wurden für die Analysen dieser für das Promotionsprojekt relevanten Gesamtstudienpopulation herangezogen. GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen.

3.1.1 Pränatale Parameter

Sofern nicht anders dargestellt, finden sich die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse zu den pränatalen Parametern in Tabelle 8.

Tabelle 8: Pränatale Parameter der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach Ergebnis der GDM-Testung.

Parameter	GDM-negativ (Kontrollgruppe) n = 64	GDM-positiv (Studiengruppe) n = 73
Maternaler BMI ¹ bei Konzeption [kg/m ²]	22,2 (2,6)	28,0 (6,8)
BMI-Gruppen nach WHO-Kriterien ²		
Untergewicht	3,1 (2)	1,4 (1)
Normalgewicht	82,8 (53)	42,5 (31)
Übergewicht	12,5 (8)	21,9 (16)
Adipositas	1,6 (1)	34,2 (25)
Totale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ³ [kg]	13,5 (3,9)	9,0 (5,4)
SSW erste Gewichtsmessung [Wochen]	9,0 (1,8)	9,9 (3,1)
SSW letzte Gewichtsmessung [Wochen]	39,3 (1,3)	38,7 (1,3)
Totale Gewichtszunahme nach IOM-Kriterien ⁴		
Inadäquat	37,5 (24)	47,9 (35)
Adäquat	35,9 (23)	30,1 (22)
Exzessiv	26,6 (17)	21,9 (16)
Ernährungsmuster während der Schwangerschaft ^{5*}		
Günstig	50,0 (32)	38,9 (28)
Neutral	35,9 (23)	38,9 (28)
Ungünstig	14,1 (9)	22,2 (16)
Rauchen während der Schwangerschaft ^{6*}	1,6 (1)	12,5 (9)
Sozioökonomischer Status ^{7*}		
Hoch	90,6 (58)	61,1 (44)
Mittel	7,8 (5)	22,2 (16)
Niedrig	1,6 (1)	16,7 (12)
Blutdruckstatus während der Schwangerschaft ⁸		
Keine Hypertonie	89,1 (57)	76,7 (56)
Chronische Hypertonie	3,1 (2)	9,6 (7)
Gestationshypertonie	7,8 (5)	13,7 (10)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. ¹BMI = Gewicht [kg]/Größe [m]², erstes in der Schwangerschaft gemessenes Gewicht ≤ 12+6 SSW, sonst berichtetes Gewicht vor der Schwangerschaft, welches im Mutterpass dokumentiert wurde. ²BMI-Gruppen nach WHO-Kriterien (61). ³Gewichtszunahme in der Schwangerschaft = zuletzt gemessenes Gewicht in der Schwangerschaft minus dem ersten in der Schwangerschaft gemessenen Gewicht. ⁴Gruppeneinteilung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Kriterien (60). ⁵Günstige Ernährung wird definiert als ≥ 16 Punkte in allen Schwangerschaftstrimestern, eine ungünstige Ernährung liegt bei mindestens einem Trimester-Ergebnis von ≤ 13 Punkten vor, wobei zwischenliegende Ergebnisse einer neutralen Ernährung entsprechen (144). ⁶Niemals geraucht definiert als keine gerauchten Zigaretten während aller Trimester, geraucht als ≥ 1 in der Schwangerschaft gerauchte Zigarette unabhängig vom Schwangerschaftstrimester. ⁷Sozioökonomischer Status erhoben nach Berechnung eines Sozialindex aus Schulbildung und Erwerbstätigkeit beider Elternteile (145). ⁸Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (141). *n (Studiengruppe) = 72. BMI, Body Mass Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; IOM, Institute of Medicine; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; SD, Standardabweichung; SSW, Schwangerschaftswoche; WHO, World Health Organization.

Maternaler BMI. Zu Beginn der Schwangerschaft hatten die 73 Frauen mit GDM aus der Studiengruppe einen mittleren BMI von $28,0 \text{ kg/m}^2$ und lagen somit im Bereich des Übergewichts. Die 64 Schwangeren der Kontrollgruppe dagegen hatten einen mittleren BMI von $22,2 \text{ kg/m}^2$ und unterschieden sich für diesen Parameter somit von dem der GDM-Studiengruppe ($p\text{-Wert} < 0,001$). Nach Bildung von BMI-Gruppen nach WHO-Kriterien lagen über die Hälfte der Frauen der GDM-Studiengruppe im Bereich von Übergewicht und Adipositas (Abbildung 6). Dagegen bewegten sich rund 14 % der Kontrollgruppe im Bereich $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Übergewicht und Adipositas; Tabelle 8). Normalgewicht wiederum war zu 43 % bei den Frauen der GDM-Studiengruppe und zu 83 % bei den Frauen der Kontrollgruppe vertreten.

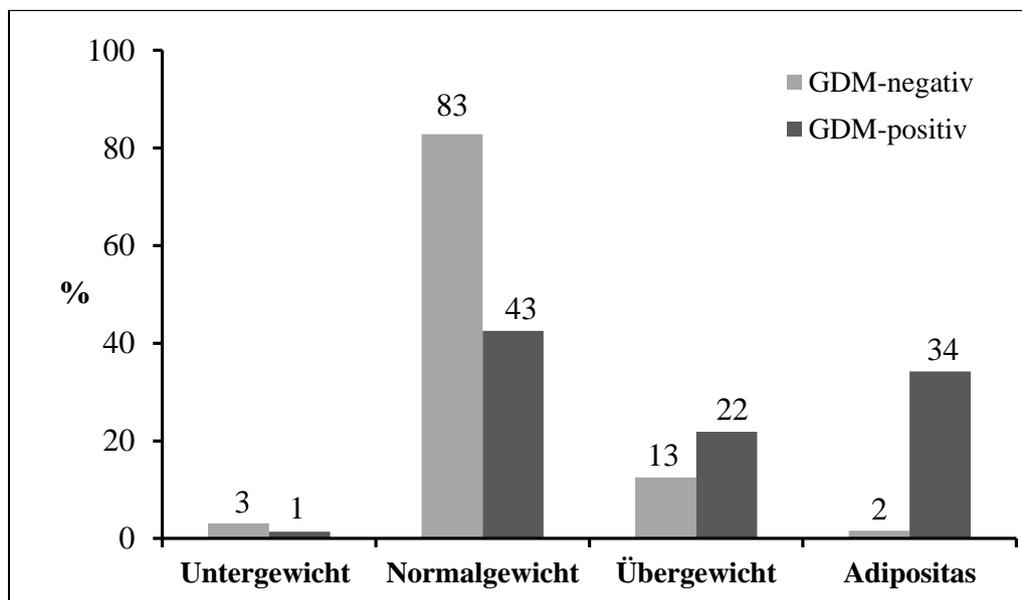


Abbildung 6: Einteilung der GEDIVA-Kohorte nach BMI (61).

GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen.

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Die totale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft unterschied sich zwischen Studien- und Kontrollgruppe (Tabelle 8). Frauen ohne GDM nahmen durchschnittlich $4,5 \text{ kg}$ mehr an Gewicht zu als Frauen mit GDM. Nach Berücksichtigung der IOM-Kriterien zeigten 26,6 % der Frauen aus der Kontrollgruppe eine exzessive totale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und 21,9 % der Frauen aus der GDM-Studiengruppe. Fast die Hälfte aller Frauen mit GDM unterschritt die BMI-abhängige IOM-Empfehlung zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Seltener (37,5 %) war die

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bei Frauen aus der Kontrollgruppe als inadäquat zu definieren.

Ernährungsmuster während der Schwangerschaft. In der Gruppe der Frauen mit GDM zeigten 39 % ein günstiges Ernährungsverhalten. Im Vergleich hierzu wurde das Ernährungsmuster von der Hälfte der Kontrollen als günstig eingeschätzt. Dabei zeigte sich jedoch kein statistischer Unterschied (p-Wert: 0,3).

Rauchen während der Schwangerschaft. Frauen mit GDM rauchten in der Schwangerschaft häufiger als Frauen ohne GDM (p-Wert: < 0,05). Die Frage, ob jemals in der Schwangerschaft geraucht wurde, bejahten etwa acht Mal häufiger schwangere Frauen mit GDM als Frauen ohne GDM.

Sozioökonomischer Status. Der sozioökonomische Status der GDM-Studiengruppe unterschied sich von dem der Kontrollgruppe (p-Wert: < 0,001). Bei 61 % der Frauen aus der GDM-Studiengruppe lag ein hoher sozioökonomischer Status vor, während er bei den Kontrollen deutlich höher lag (91 %). Insgesamt lag bei den Frauen mit GDM etwa 10 Mal häufiger ein niedriger sozioökonomischer Status vor.

Blutdruckstatus während der Schwangerschaft. In Bezug auf den Blutdruckstatus zeigten sich zwischen Frauen mit GDM und Kontrollen keine Unterschiede.

Wenn nicht anders dargestellt, finden sich die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse zur GDM-Testung in Tabelle 9. Die Durchführung der GDM-Testung erfolgte zwischen der 12+1 und 32+6 SSW (Median Gesamtpopulation: 25+1 SSW).

Glukosetoleranzstatus. Bereits in der Methodik der GDM-Testung (einzeitig mit oGTT versus zweizeitig mit GCT und oGTT) unterschieden sich Studien- und Kontrollgruppe voneinander. Es durchliefen im Mittel 41,1 % der Frauen mit GDM eine zweizeitige GDM-Testung und entsprechend 58,9 % eine einzeitige GDM-Testung mit der direkten Durchführung eines 75-g-oGTT. Im Gegensatz dazu unterzogen sich 77,4 % der Frauen der Kontrollgruppe einem 50-g-GCT als Vortest.

Die Blutglukosekonzentration beim GCT lag in der GDM-Studiengruppe höher als in der Kontrollgruppe (153,6 mg/dl versus 106,6 mg/dl) und wurde dort auch später in der Schwangerschaft durchgeführt (25,2 Wochen versus 24,7 Wochen). Alle drei gemessenen Blutglukosekonzentrationen des oGTTs lagen im Mittel in der GDM-Studiengruppe höher als in der Kontrollgruppe. Der Mittelwert der Nüchtern-Blutglukosekonzentration lag bei den

Frauen mit GDM bei 93,4 mg/dl und somit bereits über dem Grenzwert zur Diagnose eines GDM entsprechend der Leitlinie. Im Gegensatz dazu hatten die normoglykämischen Kontrollpatientinnen einen mittleren Nüchtern-Wert von 77,4 mg/dl.

Therapie bei GDM. Der größte Anteil der Frauen mit GDM hielt zur Therapie ausschließlich Diät (38,9 %) oder spritzte zusätzlich Insulin (37,5 %) (Tabelle 9 und Anhang Abbildung A2). Dagegen erhielten 12,5 % ausschließlich eine Insulintherapie, 11,1 % keine Therapie. In nahezu 17 % lag bei den Frauen mit GDM in der vorherigen Schwangerschaft ebenfalls ein GDM vor.

Tabelle 9: Parameter zur GDM-Testung und Therapie der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach GDM-Testergebnis.

Parameter	n	GDM-negativ (Kontrollgruppe)	n	GDM-positiv (Studiengruppe)
GDM-Testung ¹	62		73	
Zweizeitig		77,4 (48)		41,1 (30)
Einzeitig		22,6 (14)		58,9 (43)
Blutglukosekonzentration 50-g-GCT 1h [mg/dl]	47	106,6 (23,9)	30	153,6 (27,8)
SSW GCT [Wochen]		24,7 (1,4)		25,2 (1,5)
Blutglukosekonzentration 75-g-oGTT nüchtern [mg/dl]	19	77,4 (10,9)	73	93,4 (9,5)
Blutglukosekonzentration 75-g-oGTT 1h [mg/dl]	19	119,7 (26,6)	65	167,9 (34,1)
Blutglukosekonzentration 75-g-oGTT 2h [mg/dl]	15	101,4 (18,3)	63	135,1 (26,9)
SSW 75-g-oGTT [Wochen]	19	25,0 (3,6)	73	24,1 (5,7)
Therapie bei Frauen mit GDM			72	
Ausschließlich Diät		-		38,9 (28)
Diät und Insulin		-		37,5 (27)
Ausschließlich Insulin		-		12,5 (9)
Keine Therapie		-		11,1 (8)
GDM in vorheriger Schwangerschaft	0	0,0 (0)	71	16,9 (12)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. ¹Einzeitige Testmethode bestehend aus 75-g-oGTT, zweizeitige Testmethode aufgebaut auf 50-g-GCT, falls dieser auffällig ist, wird nachfolgend ein 75-g-oGTT durchgeführt. GCT, Glucose Challenge Test; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; SSW, Schwangerschaftswoche.

3.1.2 Peripartale Parameter

Dauer der Probenbearbeitung: Im Mittel wurde bei den Neugeborenen GDM-positiver Mütter nach 8 Minuten (Standardabweichung +/- 5 Minuten) Nabelschnurblut entnommen (Tabelle 10). Bei Kindern von Frauen ohne GDM im Mittel bereits nach 6 Minuten

(Standardabweichung +/- 4 Minuten). Von der Probenentnahme über die Verarbeitung bis zur Lagerung bei -80°C vergingen im Mittel bei der Studienkohorte 388 Minuten (Standardabweichung +/- 234 Minuten) und bei der Kontrollkohorte 403 Minuten (Standardabweichung +/- 278 Minuten).

Tabelle 10: Dauer der postpartalen Bearbeitung der Nabelschnurblutproben.

Zeitspanne [Minuten]	Entbindung bis Probenentnahme		Entbindung bis Zentrifugation		Entbindung bis Lagerung bei 4°C		Entbindung bis Lagerung bei -80°C	
	GDM- negativ	GDM- positiv	GDM- negativ	GDM- positiv	GDM- negativ	GDM- positiv	GDM- negativ	GDM- positiv
Mittelwerte (SD)	6 (4)	8 (5)	43 (15)	55 (55)	79 (154)	78 (63)	403 (278)	388 (234)
Median	5	3	27	28	47	48	289	307
Minimum	1	0	12	1	27	20	98	97
Maximum	15	25	67	322	642	332	960	948

GDM, Gestationsdiabetes mellitus; SD, Standardabweichung.

Folgende Ergebnisse beziehen sich, falls nicht anders gekennzeichnet, auf die Inhalte in Tabelle 11.

Maternales Alter. Hinsichtlich des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Entbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne GDM.

Gestationsalter bei Geburt. Frauen mit GDM wurden im Mittel früher als Frauen der Kontrollgruppe entbunden (39,1 SSW versus 39,7 SSW, p-Wert: < 0,01).

Parität und Gravidität. Im Hinblick auf die Parität ergaben sich Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe. Frauen mit GDM zeigten eine Tendenz dazu, häufiger mehrere Kinder geboren zu haben als die Kontrollgruppe (53,4 % versus 37,5 %, p-Wert: 0,062). Bezüglich der Gravidität zeigten sich signifikante Unterschiede: waren die Schwangeren mit GDM in 74,0 % der Fälle Multigravidae, Frauen der Kontrollgruppe dagegen nur in 54,7 % der Fälle (p-Wert: < 0,05).

Geburtsmodus. Den Geburtsmodus betreffend fanden sich zwischen Frauen mit und ohne GDM in der GEDIVA-Kohorte keine Differenzen.

HbA1c bei Entbindung. Im Mittel war der HbA1c-Wert bei Entbindung der GDM-Gruppe höher als der in der Kontrollgruppe (5,4 % versus 5,1 %, p-Wert: < 0,001). Auch wiesen Frauen mit GDM deutlich häufiger auffällige HbA1c-Werte $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Entbindung auf (20,8 % versus 1,8 %, p-Wert: < 0,001).

Maternale klinische Parameter in der Schwangerschaft. Frauen mit GDM hatten nahezu vierfach häufiger erhöhte CRP-Werte bei Entbindung als Kontrollpatientinnen (17,8 % versus 4,7 %, p-Wert: < 0,05).

Stillen. Differenzen zwischen normoglykämischen Frauen und Frauen mit auffälliger Glukosetoleranz in der Schwangerschaft zeigten sich auch beim Stillverhalten. Lediglich 55,7 % aller Frauen mit GDM stillten mindestens einen Monat lang voll, ohne Zufütterung von industriell hergestellter Säuglingsmilch, wohingegen dies in der Kontrollgruppe bei 75,0 % der Frauen der Fall war.

Kindliche Parameter. In Bezug auf die Geschlechtsverteilung der Gruppen zeigten sich keine Unterschiede. Das Geburtsgewicht Neugeborener von Frauen mit GDM lag im Mittel etwa 150 g unter dem Geburtsgewicht der Kontrollgruppe (p-Wert: < 0,05). Ein signifikanter p-Wert zeigte sich auch nach Einteilung in Geburtsgewichtsklassen nach Voigt et al. (Tabelle 11) (72). Fast jede 10. Frau mit GDM hatte ein Kind mit einem Geburtsgewicht klassifiziert als SGA, wohingegen in der Kontrollgruppe keines der Kinder ein SGA-Geburtsgewicht zu verzeichnen hatte.

Tabelle 11: Peripartale Parameter der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach Ergebnis der GDM-Testung.

Parameter	n	GDM-negativ (Kontrollgruppe)	n	GDM-positiv (Studiengruppe)
Maternales Alter bei Geburt [Jahre]	64	33,3 (4,1)	73	33,2 (4,5)
Gestationsalter bei Geburt [Wochen]	64	39,7 (1,1)	73	39,1 (1,2)
Mehrgebärend ¹	64	37,5 (24)	73	53,4 (39)
Multigravida ²	64	54,7 (35)	73	74,0 (54)
Geburtsmodus	64		73	
Spontangeburt		67,2 (43)		61,6 (45)
Vakuum-Extraktion		7,8 (5)		8,2 (6)
Primäre Sectio caesarea		14,1 (9)		15,1 (11)
Sekundäre Sectio caesarea		10,9 (7)		15,1 (11)
Blasensprung >18h vor Entbindung	64	26,6 (17)	73	38,4 (28)
Mekoniumhaltiges Fruchtwasser	64	9,4 (6)	73	5,5 (4)
Chorioamnionitis	64	0,0 (0)	73	1,4 (1)
Maternales CRP > 15mg/l	64	4,7 (3)	73	17,8 (13)
Intrapartale Antibiotikatherapie	64	37,5 (24)	73	49,3 (36)
Maternaler HbA1c bei Entbindung [%]	57	5,1 (0,3)	72	5,4 (0,3)
Maternaler HbA1c bei Entbindung $\geq 5,7$ % ³	57	1,8 (1)	72	20,8 (15)
Weibliches Geschlecht des Neugeborenen	64	57,8 (37)	73	52,1 (38)
Geburtsgewicht [g]	64	3490 (375)	73	3335 (427)
Geburtsgewicht Einteilung ⁴	64		73	
SGA		0,0 (0)		9,6 (7)
AGA		96,9 (62)		83,6 (61)
LGA		3,1 (2)		6,8 (5)
C-Peptid des Neugeborenen bei Entbindung [µg/l]	57	1,3 (0,7)	68	1,4 (0,9)
C-Peptid des Neugeborenen bei Entbindung ⁵ $\geq 0,94$ µg/l	57	70,2 (40)	68	66,2 (45)
Stillen ≥ 1 Monat ⁶	64	75,0 (48)	70	55,7 (39)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. ¹Erstgebärend wird definiert als Geburt eines lebenden Kindes, mehrgebärend als Geburt von mehr als einem lebenden Kind. ²Unigravida wird definiert als erste Schwangerschaft einer Frau, Multigravida als zwei oder mehr Schwangerschaften. ³Ein HbA1c-Wert von < 5,7 % (39 mmol/mol) wurde als normal, ein Wert von $\geq 5,7$ % als erhöht definiert (53). Um HbA1c % in mmol/mol zu konvertieren: IFCC HbA1c-Einheit (mmol/mol) = [10,93 x DCCT/NGSP HbA1c-Einheit (%)] - 23,50. ⁴Einteilung des Geburtsgewichts angepasst nach Geschlecht und Gestationsalter bei Geburt (72). SGA definiert als Geburtsgewicht < 10. Perzentile, AGA als ≥ 10 . bis ≤ 90 . Perzentile und LGA als Geburtsgewicht > 90. Perzentile. ⁵C-Peptid-Werte aus Nabelschnurblut von $\geq 0,94$ µg/l wurden als erhöht definiert (54). Um die Einheit des C-Peptids von µg/l in nmol/l zu konvertieren, muss die Zahl mit 0,331 multipliziert werden. ⁶Stillen ≥ 1 Monat wird definiert als ausschließliches Stillen für mindestens einen Monat ohne jegliche Zufütterung anderer Nahrungsmittel. Stillen < 1 Monat liegt vor, wenn überhaupt nicht gestillt wurde oder < 1 Monat gestillt wurde oder sobald jegliche Zufütterung anderer Nahrungsmittel erfolgte. AGA, appropriate for gestational age; C-Peptid, connecting peptide; CRP, C-reaktives Protein; DCCT/NGSP, Diabetes Control and Complications Trial/ National Glycohemoglobin Standardization Program; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; LGA, large for gestational age; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; SD, Standardabweichung; SGA, small for gestational age.

Geburtsgewicht stratifiziert nach Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Das Geburtsgewicht der Kinder von Frauen mit GDM mit einer nach IOM-Kriterien exzessiv definierten Gewichtszunahme war im Mittel höher als das Geburtsgewicht Neugeborener von

Frauen mit GDM mit adäquater Gewichtszunahme (Tabelle 12) (60). Im Vergleich der kategorialen Geburtsgewichte in SGA, appropriate for gestational age (AGA) und LGA-Geburtsgewicht bei Frauen mit GDM mit adäquater und inadäquater Gewichtszunahme fand sich ein Trend zu mehr Kindern mit SGA-Geburtsgewicht bei inadäquater Gewichtszunahme und mehr Kindern mit LGA-Geburtsgewicht bei adäquater Gewichtszunahme, jedoch kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,088) (72).

Tabelle 12: Geburtsgewicht Neugeborener von Frauen mit GDM stratifiziert nach Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (60)

Parameter	n	Adäquate Gewichtszunahme ¹	n	Inadäquate Gewichtszunahme ¹	n	Exzessive Gewichtszunahme ¹
Geburtsgewicht [g]	22	3338 (360)	35	3198 (438)	16	3451 (298)
Geburtsgewicht Einteilung ²	22		35		16	
SGA		4,5 (1)		17,1 (6)		0,0 (0)
AGA		86,4 (19)		82,9 (29)		81,3 (13)
LGA		9,1 (2)		0,0 (0)		18,8 (3)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. Dargestellt wird das Geburtsgewicht der Neugeborenen von Frauen mit GDM und adäquater Gewichtszunahme in der Schwangerschaft im Vergleich zu Frauen mit GDM und inadäquater Gewichtszunahme sowie von Frauen mit GDM und adäquater Gewichtszunahme im Vergleich zu Frauen mit GDM und exzessiver Gewichtszunahme. ¹Gruppeneinteilung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Kriterien (60). ²Einteilung des Geburtsgewichts angepasst nach Geschlecht und Gestationsalter bei Geburt (72). SGA definiert als Geburtsgewicht < 10. Perzentile, AGA als $\geq 10.$ bis $\leq 90.$ Perzentile und LGA als Geburtsgewicht > 90. Perzentile. AGA, appropriate for gestational age; DCCT/NGSP, Diabetes Control and Complications Trial/National Glycohemoglobin Standardization Program; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; LGA, large for gestational age; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; SD, Standardabweichung; SGA, small for gestational age.

3.2 Subgruppenanalyse

In einer Subgruppe der GEDIVA-Kohorte wurde im Nabelschnurserum ein Zytokinprofil bestimmt. Um den Einfluss potenzieller Confounder gering zu halten, wurden Studienteilnehmerinnen mit erhöhten maternalen/ kindlichen CRP-Werten, maternalen BMI-Werten ≥ 28 kg/m², einem Gestationsalter $\leq 37.$ SSW oder Entbindung nach Juli 2017 aus den Analysen ausgeschlossen (Abbildung 7). Frauen mit GDM aus der Subgruppe (Fälle) wurden nach maternalem Alter bei Geburt des Kindes und BMI zu Beginn der Schwangerschaft mit Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe gepaart. Zur Charakterisierung dieser Subgruppe bestehend aus jeweils 26 Mutter-Kind-Paaren in Studien- und Kontrollgruppe wurden prä- und peripartale Einflussgrößen sowie Parameter zur GDM-Testung und -Therapie verglichen (Tabelle A6-8).

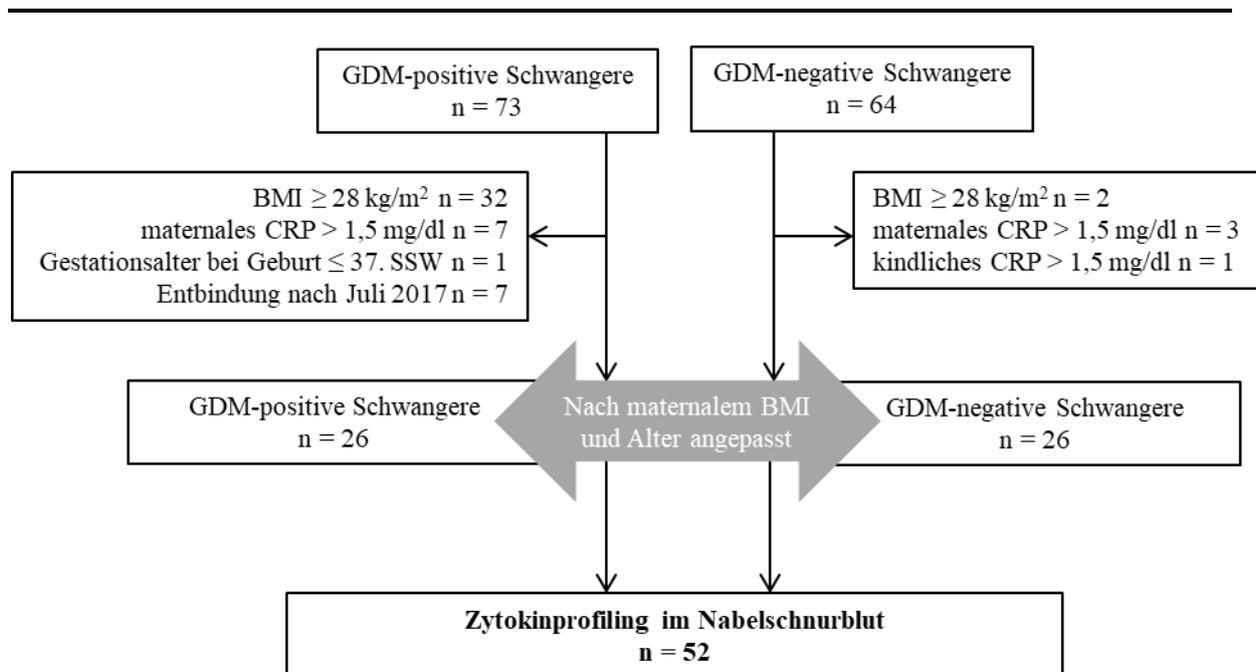


Abbildung 7: Flussdiagramm der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte.

Aus ausgewählten Nabelschnurproben Neugeborener von Frauen mit und ohne GDM, gepaart nach maternalem BMI zu Beginn der Schwangerschaft und maternalem Alter bei Entbindung, wurde ein Zytokinprofil angefertigt. Aus der Gruppe der GDM-positiven Schwangeren zeigte keines der Neugeborenen im Nabelschnurblut erhöhte CRP-Werte und musste somit aus den Analysen ausgeschlossen werden. BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; n, Anzahl; SSW, Schwangerschaftswochen.

3.2.1 Pränatale Parameter

Folgende Ergebnisse zu pränatalen Parametern beziehen sich auf Tabelle A6 und A7.

BMI. Nach Ausschluss aller Studienteilnehmerinnen mit einem BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ zu Beginn der Schwangerschaft hatte die GDM-positive Subgruppe mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut einen mittleren BMI von $23,3 \text{ kg/m}^2$. Frauen der GDM-positiven Subgruppe mit Zytokinprofil wurden entsprechend dem BMI mit Frauen aus der GDM-negativen Subgruppe gepaart.

Glukosetoleranzstatus. In der GDM-positiven Subgruppe mit Zytokinprofil wurde der 50-g-GCT im Mittel einige Tage später durchgeführt als in der GDM-positiven Subgruppe ohne Zytokinprofil (25,4 SSW versus 25,0 SSW, p-Wert $< 0,05$). Frauen der Kontrollgruppe mit Zytokinprofil erhielten den 75-g-oGTT im Mittel einige Tage später als Frauen der Kontrollgruppe ohne Zytokinprofil (24,4 SSW versus 24,0 SSW, p-Wert $< 0,05$). In der GDM-positiven Subgruppe mit Zytokinprofil lag die Nüchtern-Blutglukosekonzentration beim 75-g-oGTT niedriger als in der GDM-Studiengruppe ohne Zytokinprofil im Nabelschnurblut (92 mg/dl versus 96 mg/dl, p-Wert 0,01).

Therapie bei Frauen mit GDM. Es zeigten sich Unterschiede im Therapiemodus zwischen Frauen mit GDM mit und ohne Zytokinprofil im Nabelschnurblut (p-Wert < 0,01). Bei Studienteilnehmerinnen mit GDM mit Zytokinprofil war der Anteil an insulinpflichtigen Frauen im Vergleich zur Subgruppe der Frauen mit GDM ohne Zytokinprofil im Mittel niedriger (31 % versus 60 %). In der Gruppe der Frauen mit GDM mit Zytokinprofil waren dagegen im Mittel mehr rein diätetisch behandelte Schwangere (46 % versus 34 %).

Die übrigen pränatalen Parameter zeigten im Vergleich zwischen Frauen der Studien- und Kontrollgruppe mit und ohne Zytokinprofil im Nabelschnurblut keine Unterschiede.

3.2.2 Peripartale Parameter

Im Folgenden werden peripartale Parameter der Tabelle A8 beschrieben.

Maternales Alter. Hinsichtlich des maternalen Alters zum Zeitpunkt der Entbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Frauen mit GDM mit Zytokinprofil und Frauen ohne GDM mit Zytokinprofil aufgrund der Paarung nach Alter zum Zeitpunkt der Entbindung innerhalb der Subgruppe.

Maternale klinische Parameter in der Schwangerschaft. In der Subgruppe der Frauen mit GDM mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut waren im Vergleich zur Subgruppe der Frauen mit GDM ohne Zytokinprofil keine Frauen mit erhöhtem CRP bei Entbindung, da dies einer der Ausschlussfaktoren für die Subgruppenanalyse darstellt (0 versus 13 Frauen).

Stillen. In der Subgruppe der Frauen mit GDM mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut wurde im Vergleich zur Subgruppe der Frauen mit GDM ohne Zytokinprofil im Mittel häufiger mindestens 1 Monat voll gestillt ohne Zufütterung von industriell hergestellter Säuglingsmilch (77 % versus 40 %, p-Wert < 0,01 %).

Die übrigen peripartalen Parameter zeigten im Vergleich zwischen Frauen der Studien- und Kontrollgruppe mit und ohne Subgruppenanalyse im Nabelschnurblut keine Unterschiede.

Analysen von peripartalen Parametern der Subgruppe und GDM. Abbildung 8 stellt maternale und kindliche Parameter der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte dar, die in Zusammenhang mit der GDM-Diagnose gebracht wurden. Demnach nahmen Frauen mit GDM im Verlauf der Schwangerschaft im Vergleich zu Schwangeren der Kontrollgruppe im Mittel weniger Gewicht zu (A), dennoch zeigten sie bei Entbindung als Zeichen ihrer beeinträchtigten glykämischen Kontrolle im Mittel deutlich erhöhte HbA1c-Werte (B).

Neugeborene von Frauen mit GDM waren außerdem im Mittel leichter bei Geburt als Kinder der Kontrollgruppe (C).

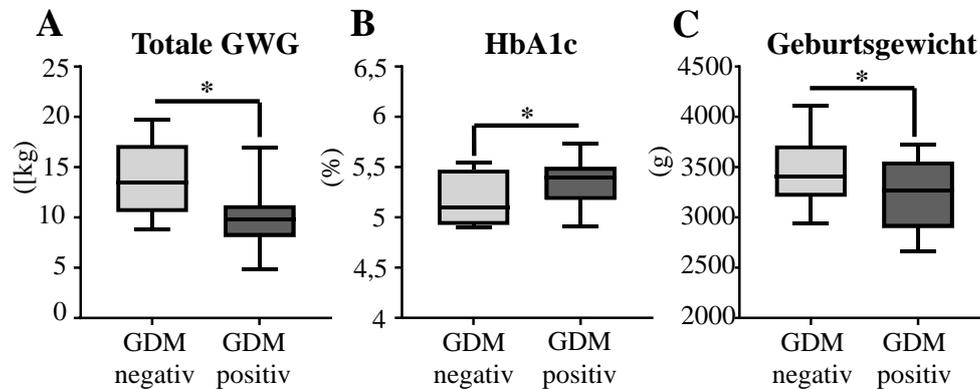


Abbildung 8: Zusammenhänge zwischen Parametern der Subgruppe und GDM.

*p-Wert < 0,05. Es wird die 10. bis 90. Perzentile und der Median dargestellt sowie Minimum und Maximum. GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GWG, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft („gestational weight gain“).

3.2.3 Zytokinprofil im Nabelschnurblut

In einer Subgruppe der GEDIVA-Kohorte aus jeweils 26 Mutter-Kind-Paaren mit und ohne GDM wurde im Nabelschnurserum aus somit insgesamt 52 Proben ein Zytokinprofil mit 27 Zytokinen bestimmt. Die logarithmische Verteilung der Zytokine im Nabelschnurblut ist in Abbildung 9 dargestellt. Konzentrationen unterhalb der Standardkurve wurden für die statistischen Analysen nicht berücksichtigt, was zu reduzierten Fallzahlen führte. Betroffen davon waren die Zytokine IL-5 (n = 51) und GM-CSF (n = 48). Die folgenden sieben Zytokine wurden aus den Analysen komplett ausgeschlossen, da mehr als 10 % der Konzentrationen unterhalb der Standardkurve lagen: IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, VEGF.

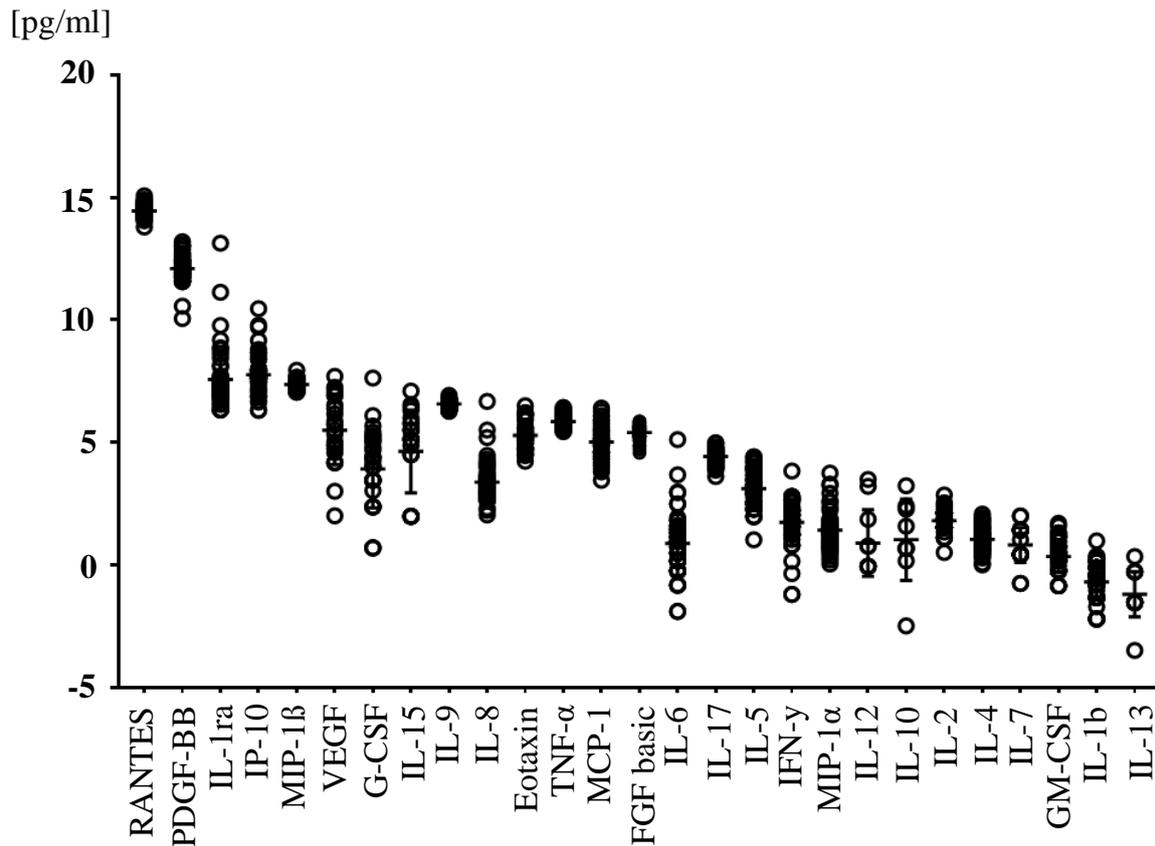


Abbildung 9: Logarithmische Verteilung der Zytokine im Nabelschnurblut Neugeborener der GEDIVA-Subgruppe.

Im Dot-Plot wird die logarithmische Verteilung der einzelnen Zytokinwerte und der Median angegeben. FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; IP-10, interferon- γ -induced protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP, macrophage inflammatory protein; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; RANTES, RANTES, Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α ; VEGF, vascular endothelial growth factor.

3.2.3.1 Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut

Nabelschnurserum Zytokin-Konzentrationen und GDM. Die Mittelwerte der Zytokine IL-4, IL-5, Eotaxin und MCP-1 lagen in der GDM-Studiengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (Tabelle 13). In einer Subgruppe der GEDIVA-Kohorte zeigten sich nach Ausschluss von Patientinnen mit den Einflussfaktoren Rauchen während der Schwangerschaft und peripartaler Antibiotikatherapie niedrigere Mittelwerte in folgenden Zytokinen im Nabelschnurblut bei Neugeborenen von Frauen mit Gestationsdiabetes im Vergleich zur Kontrollgruppe: IL-4, IL-5, IL-17, Eotaxin, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, PDGF-BB (Tabelle 13). Tendenzen, jedoch keine statistische Signifikanz für Unterschiede, wurden in den Zytokinen IL-2 und IL-6 nachgewiesen.

Tabelle 13: Vergleich der Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit und ohne GDM.

Zytokine ¹ [pg/ml]	Gesamte Subgruppe mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut		Subgruppe nach Ausschluss von Frauen, die während der Schwangerschaft rauchten oder eine peripartale Antibiotikatherapie erhielten	
	GDM-negativ (n=26)	GDM-positiv (n=26)	GDM-negativ (n=14)	GDM-positiv (n=14)
IL-2	3,97 (1,16)	3,36 (0,80)	4,34 (1,31)	3,52 (0,744)
IL-4	2,39 (0,81)	1,97 (0,64)	2,90 (0,74)	2,17 (0,76)
IL-5	11,40 (5,49)	8,08 (3,25)	14,01 (5,45)	8,81 (3,74)
IL-6	3,88 (6,66)	2,15 (2,39)	3,06 (2,18)	2,42 (3,11)
IL-17	22,88 (4,32)	21,10 (3,82)	25,31 (3,47)	21,88 (4,15)
Eotaxin	46,72 (18,75)	37,47 (14,70)	57,04 (18,63)	41,06 (18,34)
GM-CSF	1,62 (0,74)	1,22 (0,49)	1,95 (0,78)	1,33 (0,49)
IFN- γ	4,510 (2,655)	3,47 (1,77)	4,71 (1,75)	3,18 (1,52)
MCP-1	40,84 (17,85)	31,32 (15,01)	46,15 (19,55)	30,58 (13,86)
	4919,29	4455,16	5701,93	4242,46
PDGF-BB	(1698,22)	(1647,47)	(1758,96)	(1648,50)

Die Daten repräsentieren Mittelwerte (Standardabweichung). Fettdruck weist auf signifikante Unterschiede (p-Werte < 0,05) hin. Es wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. ¹Zytokine mit > 10 % der Werte unterhalb des Eichbereichs wurden aus den Analysen ausgeschlossen (IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, GCSF, VEGF). G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Univariate, lineare Regressionsanalyse. Die univariate, lineare Regression mit Zytokinen als Outcome und GDM-Diagnose als unabhängige Variable zeigte im Mittel niedrigere Konzentrationen der Zytokine IL-2, IL-4, IL-5, Eotaxin und MCP-1 im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Vergleich zu Kindern gesunder Kontrollen (Abbildung 10, Tabelle 14). Bei den restlichen Zytokinen wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt.

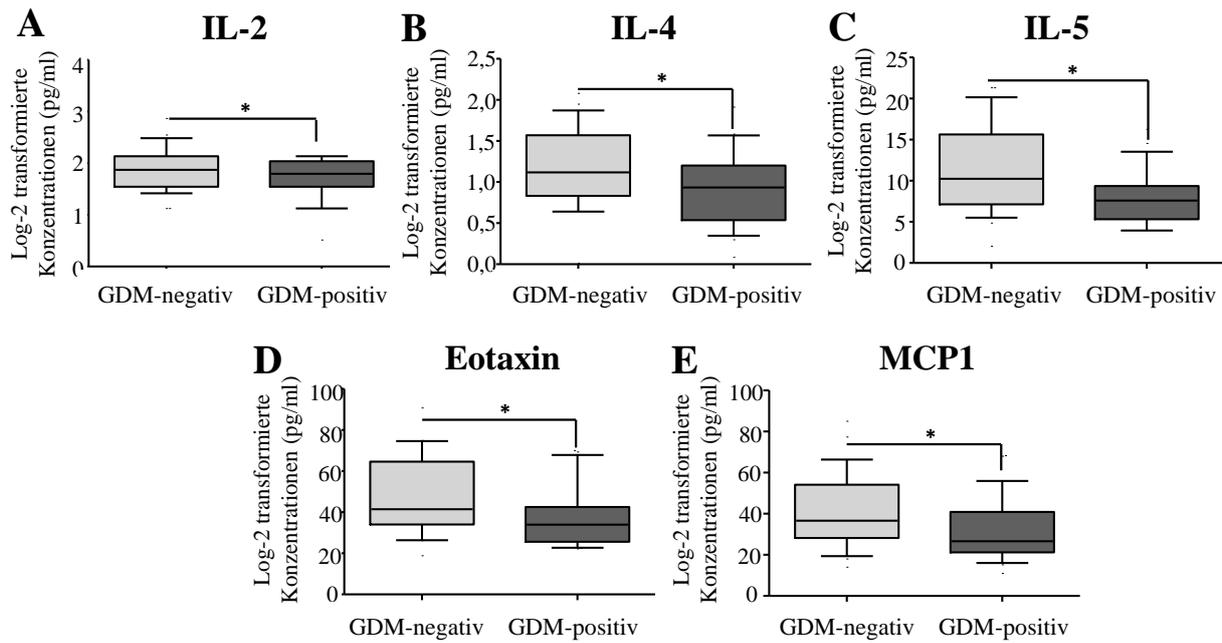


Abbildung 10: Zusammenhänge zwischen GDM und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.

*p-Wert < 0,05. Es wird die 10. bis 90. Perzentile und der Median sowie Minimum und Maximum der log₂ transformierten Konzentrationen der Zytokine IL-2, IL-4, IL-5, Eotaxin und MCP-1 im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt; n = 26 pro Gruppe.

Tabelle 14: Assoziationen zwischen GDM und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.

Referenz		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
		Univariat	Model 1 + mat. HbA1c bei Entbindung	Model 1 + Geburtsgewicht	Model 1 + Geschlecht	Model 1 + totale GWG
Zytokin ¹ [pg/ml]	GDM-negativ ² (n=26)	β	β	β	β	β
IL-1b	-0,56 (0,72)	-0,236	-0,214	-0,194	-0,230	-0,215
IL-1ra	7,59 (1,25)	-0,019	-0,079	-0,141	-0,034	0,168
IL-2	1,93 (0,41)	-0,228	-0,216	-0,181	-0,213	-0,180
IL-4	1,18 (0,49)	-0,233	-0,240	-0,203	-0,250	-0,238
IL-5	3,32 (0,80)	-0,418	-0,404	-0,338	-0,383	-0,338
IL-6	1,10 (1,49)	-0,428	-0,474	-0,474	-0,354	-0,243
IL-8	3,35 (0,63)	0,063	-0,090	0,044	0,078	0,178
IL-9	6,59 (0,17)	-0,037	-0,009	-0,038	-0,030	-0,035
IL-17	4,49 (0,29)	-0,114	-0,077	-0,087	-0,102	-0,098
Eotaxin	5,44 (0,57)	-0,304	-0,294	-0,239	-0,293	-0,249
FGFbasi c	5,40 (0,28)	0,027	0,039	0,046	0,032	0,017
GM-CSF	0,54 (0,68)	-0,371	-0,390	-0,331	-0,345	-0,344
IFN- γ	1,97 (0,79)	-0,441	-0,376	-0,518	-0,383	-0,336
IP10	7,86 (0,87)	-0,171	-0,265	-0,276	-0,203	-0,155
MCP-1	5,22 (0,65)	-0,392	-0,295	-0,430	-0,366	-0,356
MIP1a	1,44 (0,70)	-0,019	-0,048	0,052	0,008	0,039
PDGF- BB	12,18 (0,54)	-0,151	-0,203	-0,088	-0,143	-0,037
MIP-1b	7,37 (0,21)	-0,012	0,011	0,019	-0,003	0,023
RANTES	14,48 (0,27)	-0,056	-0,069	-0,010	-0,053	0,018

TNF- α	5,87 (0,25)	-0,024	-0,014	-0,006	-0,017	0,003
---------------	----------------	--------	--------	--------	--------	-------

Fettdruck weist auf signifikante Unterschiede (p-Werte < 0,05) hin; dargestellt sind Mittelwerte für β . ¹Zytokine mit > 10 % der Werte unterhalb des Eichbereichs wurden aus den Analysen ausgeschlossen (IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, VEGF). ²Für die Regressionsanalyse mit Zytokinen als abhängige Variable und GDM als unabhängige Variable wurden die nicht normalverteilten Daten logtransformiert, sie repräsentieren Mittelwerte (Standardabweichung). β , Regressionskoeffizient; FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; GWG, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (“gestational weight gain”); IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; IP-10, interferon- γ -induced protein 10; mat., maternal; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP, macrophage inflammatory protein; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; RANTES, Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted; SD, Standardabweichung; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α ; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Multivariate lineare Regressionsanalyse. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf Tabelle 14. Nach Adjustierung für maternalen HbA1c bei Entbindung verschwand der Zusammenhang. Es zeigten sich lediglich Tendenzen zwischen GDM und den Zytokinen IL-2, IL-4, IL-5, Eotaxin und GM-CSF, die bei Neugeborenen von Frauen mit GDM tendenziell niedrigere Konzentrationen zu haben scheinen. Nach Adjustierung für das Geburtsgewicht und das Geschlecht blieb das Chemokin MCP-1 im Nabelschnurblut Neugeborener von Müttern mit GDM erniedrigt im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Nach Adjustierung für die totale Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft verschwand der Zusammenhang. Hier zeigten sich ebenfalls lediglich Trends zu niedrigeren Konzentrationen der Zytokine IL-4 und MCP-1 in Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Vergleich zu Neugeborenen metabolisch gesunder Frauen.

3.2.3.2 Korrelationsanalysen

Korrelationsanalyse der GDM-positiven Studienkohorte mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut. Die nachfolgend erläuterten Ergebnisse beziehen sich auf Abbildung 11. In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der totalen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bei Frauen mit GDM und ihrem Ernährungsmusterindex des FFQ (je mehr Punkte die Frauen erreichten, umso näher waren ihre Ernährungsgewohnheiten an den Ernährungsempfehlungen während der Schwangerschaft). Zwischen dem Geburtsgewicht und Gestationsalter von Neugeborenen, die gegenüber GDM exponiert waren, ließ sich eine schwache positive Korrelation nachweisen (cor: 0,4, p-Wert: 0,034). Das Geburtsgewicht der Neugeborenen von Frauen mit GDM korrelierte negativ mit dem maternalen HbA1c-Wert bei Entbindung (cor: -0,4, p-Wert: 0,045). Das Gestationsalter der GDM-exponierten Neugeborenen bei Geburt zeigte einen moderaten positiven Zusammenhang mit dem Th2-Zytokin IL-4, welches wiederum eine

negative Korrelation mit dem C-Peptid aus Nabelschnurblut aufwies (cor: -0,4, p-Wert: 0,042).. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter der Neugeborenen von Frauen mit GDM bei Geburt und MCP-1 nachgewiesen werden.

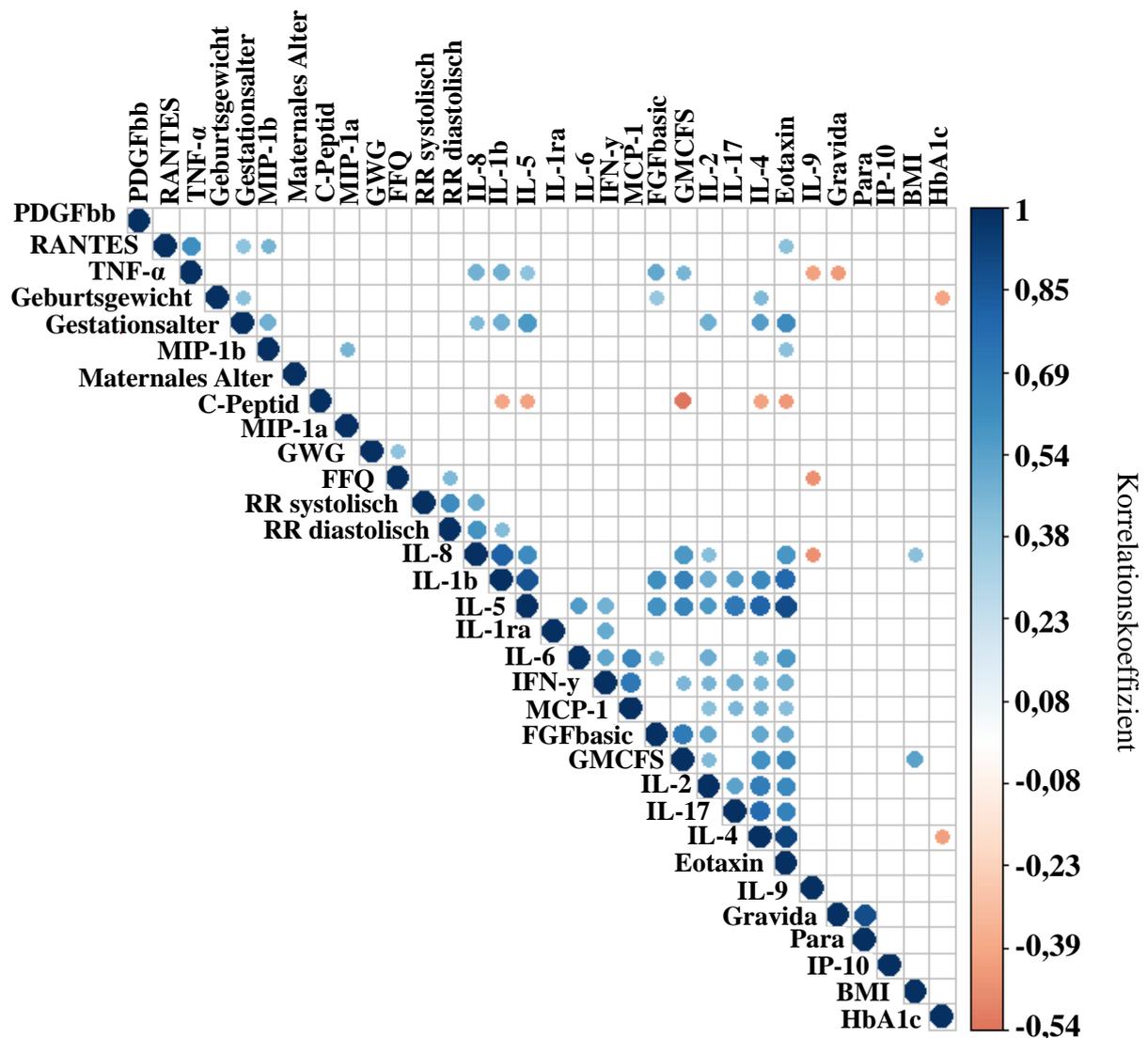


Abbildung 11: Einschätzung des linearen Zusammenhangs zwischen Zytokinen und klinischer Charakteristika der GDM-positiven Studienkohorte mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut.

Die Daten repräsentieren den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Zytokine mit > 10 % der Werte unterhalb des Eichbereichs wurden aus den Analysen ausgeschlossen (IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, VEGF). N = 26. FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; Gravida, Multigravida; GWG, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ("gestational weight gain"); IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; IP-10, interferon- γ -induced protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP, macrophage inflammatory protein; Para, Multipara; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; RANTES, Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α ; VEGF, vascular endothelial growthfactor.

3.2.3.3 Zusammenhänge zwischen C-Peptid und Zytokinen

Univariate, lineare Regressionsanalyse. Die univariate, lineare Regression mit Zytokinen als Outcome und kategorialem C-Peptid als unabhängige Variable zeigte im Mittel niedrigere

Konzentrationen in den Zytokinen IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-6, Eotaxin, FGFbasic, GM-CSF und IFN- γ im Nabelschnurblut Neugeborener mit C-Peptid-Werten oberhalb des Grenzwertes im Vergleich zu Kindern mit unauffälligem C-Peptid (Tabelle 15, Abbildung 12). Die Zytokine IL-2, IL-8 und PDGF-BB zeigten einen Trend zu niedrigeren Konzentrationen, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

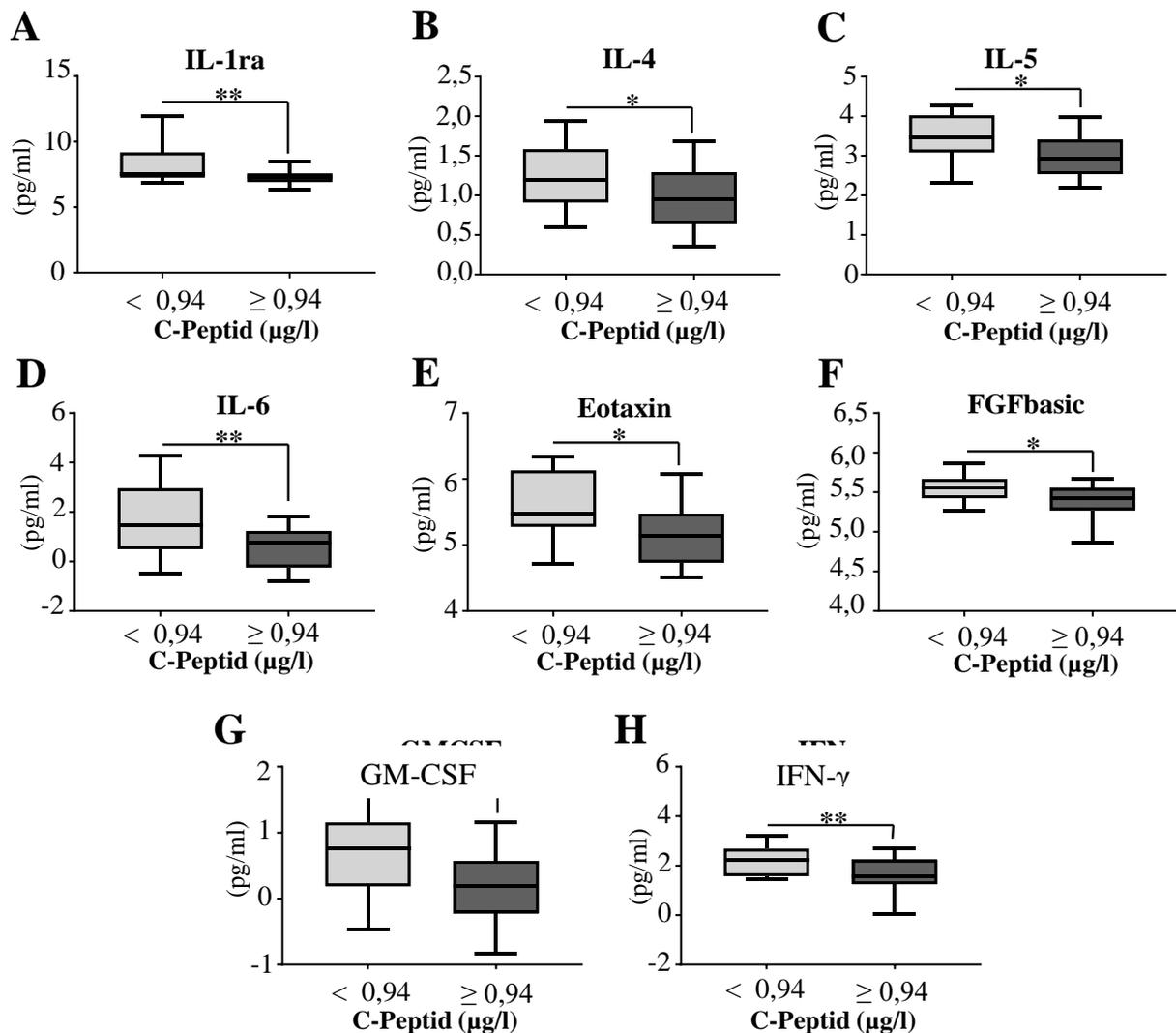


Abbildung 12: Assoziation zwischen C-Peptid und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.

*p-Wert < 0,05, **p-Wert < 0,01. Es wird die 10. - 90. Perzentile, Median sowie Minimum und Maximum der logtransformierten Konzentrationen der Zytokine IL-1ra IL-4, IL-5, IL-6, Eotaxin und FGFbasic, GM-CSF und IFN- γ im Nabelschnurblut Neugeborener mit C-Peptid-Werten über dem Grenzwert von 0,94 $\mu\text{g/l}$ versus Neugeborener mit C-Peptid-Werten unterhalb des Grenzwerts dargestellt (54). C-Peptid, connecting peptide; FGF, fibroblast growth factor; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin.

Tabelle 15: Assoziation zwischen C-Peptid und Zytokinen im Nabelschnurblut Neugeborener.

Referenz		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
		univariat	Model 1 + Geburtsgewicht	Model 1 + intrapartale Antibiotika- therapie	Model 1 + Geburtsgewicht + intrapartale Antibiotika- therapie
Zytokin ¹ [pg/ml]	C-Peptid normal ² [µg/l] ³ (n=15)	β	β	β	β
IL-1ra	8,29 (1,74)	-0,988	-0,931	-1,013	-0,954
IL-2	1,97 (0,37)	-0,224	-0,317	-0,191	-0,288
IL-4	1,26 (0,44)	-0,296	-0,409	-0,215	-0,320
IL-5	3,44 (0,63)	-0,472	-0,641	-0,401	-0,569
IL-6	1,69 (1,52)	-1,148	-1,238	-1,183	-1,296
IL-8	3,68 (1,05)	-0,430	-0,439	-0,436	-0,447
IL-17	4,51 (0,25)	-0,120	-0,170	-0,088	-0,136
Eotaxin	5,60 (0,54)	-0,430	-0,550	-0,340	-0,451
FGFbasic	5,54 (0,20)	-0,194	-0,233	-0,185	-0,228
GM-CSF	0,64 (0,67)	-0,421	-0,541	-0,339	-0,455
IFN-γ	2,29 (0,65)	-0,789	-0,824	-0,846	-0,904
PDGF- BB	12,31 (0,44)	-0,299	-0,399	-0,278	-0,387
TNF-α	5,94 (0,27)	-0,116	-0,151	-0,093	-0,126

Fettdruck weist auf signifikante Unterschiede (p -Werte $< 0,05$) hin; dargestellt sind Mittelwerte für β . ¹Zytokine mit > 10 % der Werte unterhalb des Eichbereichs wurden aus den Analysen ausgeschlossen (IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, VEGF). ²Für die Regressionsanalyse mit Zytokinen als abhängige Variable und kategoriales C-Peptid als unabhängige Variable wurden die nicht normalverteilten Daten logtransformiert, sie repräsentieren Mittelwerte (Standardabweichung). Ein C-Peptid Wert aus Nabelschnurblut von $\geq 0,94$ µg/l wurde als erhöht angesehen (54). ³Umrechnung µg/l in nmol/l Multiplikation mit 0,331. β , Regressionskoeffizient; C-Peptid, connecting peptide; FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α ; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Multivariate lineare Regressionsanalyse. Nach Adjustierung für das Geburtsgewicht der Neugeborenen zeigten die Zytokine IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, Eotaxin, FGFbasic, GM-CSF, IFN- γ und PDGF-BB, wie in Tabelle 15, Model 2 dargestellt, Unterschiede zwischen Neugeborenen mit normwertigen und erhöhten C-Peptid-Werten unabhängig vom GDM-Status ihrer Mütter. Auch nach Adjustierung für die beiden potentiellen Confounder

Geburtsgewicht der Neugeborenen und intrapartale Antibiotikatherapie (Tabelle 15, Model 4) blieb der signifikante Unterschied dieser Zytokine erhalten. Nach Adjustierung für eine intrapartale Antibiotikatherapie der Schwangeren zeigten die Zytokine IL-1ra, IL-6, Eotaxin, FGFbasic, und IFN- γ , wie in Tabelle 15, Model 3 dargestellt, Unterschiede zwischen Neugeborenen mit normwertigen und erhöhten C-Peptid-Werten unabhängig vom GDM-Status ihrer Mütter.

Zusammenhänge zwischen C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut und Geburtsgewicht. In der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte, in der ein Zytokinprofil im Nabelschnurblut durchgeführt wurde, zeigten sich Unterschiede im Geburtsgewicht zwischen Neugeborenen mit erhöhten Nabelschnur C-Peptid-Werten im Vergleich zu Neugeborenen mit normalen C-Peptid-Werten. Dies wird in Abbildung 13 dargestellt.

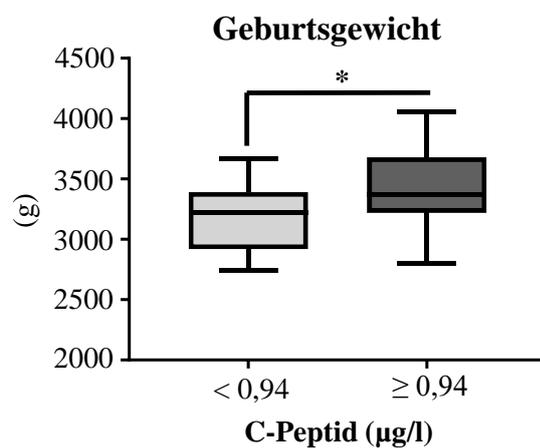


Abbildung 13: Vergleich des Geburtsgewichts im Nabelschnurblut der Neugeborenen stratifiziert nach C-Peptid-Wert.

*p-Wert < 0,05. Es wird die 10. – 90. Perzentile, Median sowie Minimum und Maximum des Geburtsgewichts dargestellt. C-Peptid-Werte aus Nabelschnurblut von $\geq 0,94$ µg/l wurden als erhöht definiert (54). n = 52. C-Peptid, connecting peptide.

4. Diskussion

In Zeiten zunehmender Adipositas-Epidemie und steigender GDM-Inzidenz war es der Beitrag der GEDIVA-Studie, die Auswirkungen eines GDM auf die Zytokine im Nabelschnurblut und mögliche Zusammenhänge mit Charakteristika der Frauen mit GDM zu untersuchen. Die GEDIVA-Studie zeigte unter anderem, dass Frauen mit GDM im Mittel häufiger in der Schwangerschaft rauchten, weniger Gewicht zunahmen, früher entbunden wurden und bei Geburt höhere HbA1c-Werte aufwiesen als Frauen ohne GDM. Zudem waren die Neugeborenen der Frauen mit GDM bei Geburt im Mittel leichter als die Kinder von Müttern ohne GDM. Verminderte Konzentrationen von Zytokinen verschiedener funktioneller Klassen wie dem Th1-Zytokin IFN- γ , den Th2-Zytokinen IL-4 und IL-5 und den Chemokinen Eotaxin und MCP-1 im Nabelschnurblut von Neugeborenen von Frauen mit GDM lassen zudem vermuten, dass ein GDM einen supprimierenden Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen im Blut des Neugeborenen haben könnte. Dieser supprimierende Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut konnte auch bei Neugeborenen mit Hyperinsulinämie bei Geburt (hohe C-Peptid-Werte im Nabelschnurblut), unabhängig vom GDM-Status ihrer Mütter, im Vergleich zu Kindern mit normalen C-Peptid-Konzentrationen nachgewiesen werden. Ein solcher inverser Zusammenhang zwischen GDM und verschiedenen Zytokinkonzentrationen bei Geburt, beziehungsweise C-Peptid- und Zytokinkonzentrationen bei Geburt könnte abhängig von der Zytokinklasse verschiedene Ursachen haben und wird im Folgenden genauer diskutiert. Insgesamt ist anzumerken, dass die Zytokinanalysen rein explorativen Charakter haben. Sie sollten deshalb als hypothesengenerierend betrachtet werden.

4.1 Pränatale Parameter

Maternaler BMI. Adipositas stellt ein gravierendes Gesundheitsproblem dar, von dem bis zu 40 % der Frauen im gebärfähigen Alter in den USA betroffen sind (152). In Deutschland zeigten 2022 43,8 % der Schwangeren einen BMI $\geq 25,0$ kg/m² (Übergewicht und Adipositas) (3). Dies wird auch bei der Kohorte der GEDIVA-Studie deutlich, bei welcher der mittlere prägravide BMI mit 25,3 kg/m² im Bereich „Übergewicht“ lag (61). In der GDM-Studiengruppe wurden 21,9 % in der Gruppe mit Übergewicht und 34,2 % in der Gruppe mit Adipositas zugeordnet. Im Vergleich dazu hatten 12,5 % Frauen der Kontrollgruppe Übergewicht und nur 1,6 % Adipositas.

Dieser Zusammenhang zwischen erhöhtem maternalen BMI und der Entwicklung eines GDM stimmt mit den Ergebnissen vieler Studien überein. Bei Frauen mit Übergewicht war das Risiko zur Entwicklung eines GDM im Mittel etwa doppelt so hoch wie bei Frauen mit Normalgewicht und bei Frauen mit Adipositas war es sogar bis zu 7,8-fach erhöht (153-155). Nach Adjustierung für verschiedene potentielle Confounder zeigte sich bei erhöhtem maternalen BMI ein konsistent erhöhtes Risiko für die Entstehung eines GDM (153). Für jeden Anstieg des BMI um 1 kg/m^2 ließ sich ein Anstieg der Prävalenz des GDM um 0,92 % (95%-KI 0,73-1,10) erkennen (153). Najafi et al. wiesen in einer Metaanalyse bei Frauen mit Übergewicht oder Adipositas ein mittleres Risiko von 23 % nach (95%-KI 20,2-25,9) während einer Schwangerschaft einen GDM zu entwickeln (156). Als eine der Ursachen für diesen Zusammenhang wird die physiologisch steigende Insulinresistenz in der Schwangerschaft angesehen, die bei Übergewicht und Adipositas zusätzlich verstärkt wird (9, 157). Ebenso scheinen sowohl die „low-grade inflammation“ als auch das maternale Fettgewebe eine wichtige Rolle für die Entstehung der verminderten Insulinsensitivität bei Adipositas zu spielen (117, 158). Die dysregulierte endokrine Funktion des Fettgewebes gilt als ein Bindeglied zwischen Übergewicht, Insulinresistenz, GDM und Typ-2-Diabetes (120).

Bei Adipositas kommt es zu einer Akkumulation von Fettgewebsmakrophagen im weißen Fettgewebe, welche als Hauptverantwortliche für die Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ und IL-6 angesehen werden (22, 119). Im venösen Blut von Frauen mit GDM ließen sich zudem erhöhte Konzentrationen der Adipokine Chemerin und Leptin nachweisen (120). Letzteres wird in der Schwangerschaft bei vollen Nährstoffspeichern sowohl von Adipozyten des Fettgewebes als auch von der Plazenta sezerniert und wirkt sich neben dem Sättigungsgefühl auch auf den Aminosäuretransport in der Plazenta aus (22, 159). Bei Frauen mit GDM kommt es aufgrund der Insulinresistenz zu einer Leptinresistenz der Plazenta und damit einhergehend zur vermehrten Ausschüttung von Leptin, wodurch es zu einer gesteigerten Aufnahme von Aminosäuren in den fetalen Kreislauf und zu fetaler Makrosomie kommt (22, 159, 160). Fetale Makrosomie steht wiederum in Assoziation mit dem erhöhten Risiko peripartaler Komplikationen wie der Schulterdystokie mit Verletzung des Armplexus, Asphyxie und fetaler Mekonium-Aspiration (161-163). Bereits im Kindesalter steigt bei ehemaligen Neugeborenen mit Makrosomie das Risiko für Adipositas, und auch im Erwachsenenalter bleibt das Risiko zur Entwicklung für das Metabolische Syndrom erhöht (164).

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. In der GEDIVA-Kohorte wiesen rund 30 % der Frauen mit GDM und 36 % der Kontrollen eine gemäß den IOM-Kriterien adäquate Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auf. Viecceli et al. zeigten in einer Metaanalyse eine Prävalenzrate von adäquater Gewichtszunahme bei Frauen mit GDM im Mittel in Höhe von 34 %, die somit vergleichbar ist (165). Bei rund der Hälfte (48 %) der Studienteilnehmerinnen mit GDM der GEDIVA-Studie konnte eine inadäquate Gewichtszunahme während der Schwangerschaft gezeigt werden. Sie nahmen mit durchschnittlich 9 kg weniger Gewicht zu als die Kontrollpatientinnen mit im Mittel 13,5 kg. In einer Fall-Kontroll-Studie wiesen Čwiek et al. bei Frauen mit GDM einen Anteil von inadäquater Gewichtszunahme in der Schwangerschaft von 38 % und eine mittlere Gewichtszunahme von 11,5 kg nach (166). Frauen der Kontrollgruppe dieser Kohorte nahmen im Mittel 13,9 kg in der Schwangerschaft zu.

Eine multizentrische retrospektive Studie zeigte auf, dass eine inadäquate Gewichtszunahme nach IOM-Kriterien mit einem niedrigen Risiko für Kaiserschnittentbindungen, Makrosomien und LGA-Geburtsgewicht assoziiert ist und besonders in Risikogruppen wie Frauen mit Adipositas oder Schwangeren mit GDM zu vorteilhaften Schwangerschaftsergebnissen führen kann (167). Gleichzeitig stellt es, ähnlich dem mütterlichen Untergewicht, einen Risikofaktor für ein SGA-Geburtsgewicht des Neugeborenen dar (168). Dies lässt sich auch in der GEDIVA-Kohorte erkennen. Frauen mit GDM mit inadäquater Gewichtszunahme brachten überproportional viele Neugeborene mit SGA-Geburtsgewicht zur Welt. In der GDM-Studiengruppe zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Kinder mit SGA-Geburtsgewicht (10 % versus 0 %). Bezüglich der Langzeitfolgen einer inadäquaten Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ergab eine Studie von Ensenaer et al. weder positive noch negative Auswirkungen auf das Gewicht und die abdominelle Fettverteilung von Kindern bei Schuleintritt (169). Die deutlich niedrigere durchschnittliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in der GEDIVA GDM-Studiengruppe könnte darin begründet sein, dass 76 % der Frauen mit GDM in Folge dieser Diagnose ihre Ernährung umgestellt hatten.

Weiter überschritten in der GEDIVA-Kohorte 22 % der Frauen mit GDM und 27 % der Kontrollen die IOM-Grenzwerte für eine exzessive Gewichtszunahme. Andere Studien kamen auf vergleichbare und teilweise höhere Prävalenzen für Frauen mit GDM von bis zu 57 % (167, 170). Eine mögliche Ursache der hier gezeigten niedrigeren Prävalenz exzessiver

Gewichtszunahme könnte im erhöhten Anteil von Frauen mit GDM mit hohem sozioökonomischem Status liegen.

Vor allem bei prägravidem Adipositas gilt eine hohe Gewichtszunahme in der Schwangerschaft als Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM (155). Mögliche Ursache dafür ist, dass sich gerade zu Beginn der Schwangerschaft die maternale Gewichtszunahme disproportional viel aus Fettgewebe zusammensetzt, was wiederum die zunehmende Insulinresistenz beeinflusst (140). Besteht bereits vor der Schwangerschaft, zum Beispiel bei Adipositas, eine leichte Insulinresistenz kann es nun zur Erschöpfung der β -Zellen des Pankreas kommen (21, 140). Andere Studien wiesen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hoher gravider Gewichtszunahme und abnormer Glukosetoleranz nach (171-174). Eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, prägravidem Übergewicht und das Vorliegen von GDM gelten sowohl unabhängig voneinander als auch additiv als Hochrisikofaktoren für ein negatives maternales und neonatales Schwangerschaftsoutcome (53, 93, 167, 169, 175). Demnach ist eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft assoziiert mit Schwangerschaftshypertonie und Kaiserschnittentbindung bei der Mutter sowie mit einem erhöhten Risiko für LGA-Geburtsgewicht, Makrosomie, niedrigeren Apgar-Scores beim Kind und höherer Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren (168, 170, 176, 177). In der GEDIVA-Studienkohorte wurde bei Schwangeren mit exzessiver Gewichtszunahme jedoch kein höherer Anteil an LGA-Neugeborenen und auch keine erhöhte Rate an Gestationshypertonie nachgewiesen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der vergleichsweise niedrigeren Fallzahl der GEDIVA-Kohorte liegen.

Ernährungsmuster während der Schwangerschaft. Eine ausgewogene Ernährung ist das Fundament der Behandlung eines jeden GDM (1). Sie basiert auf der bewussten Aufnahme von Kohlenhydraten mit dem Ziel einer Balance des Blutzuckerspiegels und der Vermeidung von Ketose und Hyper- sowie Hypoglykämie (1, 178). In der GEDIVA-Studie zeigten Frauen mit GDM im retrospektiv erhobenen FFQ keine Unterschiede zur Ernährung der Kontrollgruppe.

Demgegenüber stehen Kohortenstudien, bei denen bestimmte Ernährungsfaktoren stark mit einem erhöhten GDM-Risiko in Verbindung gebracht wurden (179, 180). So zeigte sich bei Frauen einer iranischen Studienkohorte mit „westlichem“ Ernährungsmuster, charakterisiert durch eine hohe Aufnahme von Süßigkeiten, salzigen Snacks, Eiern und rotem Fleisch, ein höheres Risiko in der Schwangerschaft einen GDM zu entwickeln, als bei Frauen mit

geringem Konsum dieser Nahrungsmittel (180). Letztere bevorzugten dabei einen hohen Konsum von Gemüse, Früchten, Nüssen, Fisch und Geflügel (180).

Eine Kohortenstudie aus Spanien bewertete den prägravidem Fleischverzehr und die Eisenaufnahme anhand eines validierten semi-quantitativen FFQ mit 136 aufgeführten Nahrungsmitteln (181). Es zeigte sich eine Assoziation zwischen dem totalen Fleischverzehr und der Entwicklung eines GDM mit einer besonders hohen Assoziation bei Verzehr von rotem Fleisch (OR 2,37, 95%-KI 1,49-3,78) und industriell verarbeitetem Fleisch (OR 2,01, 95%-KI 1,26-3,21) (181). Rotes und industriell verarbeitetes Fleisch ist reich an gesättigten Fettsäuren, Nitrosaminen und Hämeisen, welche mit β -Zell-Schäden des Pankreas, Insulinresistenz, oxidativem Stress und der Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine in Zusammenhang gebracht werden (66, 180, 182, 183). Auch die Hämeisen-Aufnahme zeigte eine Assoziation mit der Entwicklung eines GDM (OR 2,21, 95%-KI 1,37-3,58) (181). Im Rattenmodell wurde nachgewiesen, dass eine frühe Exposition gegenüber Nitrosaminen in den ersten 8 Lebenswochen eine kritische Rolle in der Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes spielt (184).

Die Ursachen für die von der GEDIVA-Studie abweichenden Studienergebnisse könnten in den verschiedenen Ernährungsgewohnheiten der jeweiligen kulturellen Studienumgebungen begründet sein, in den unterschiedlichen Fallzahlen sowie in der unterschiedlichen Zusammensetzung der FFQs (147 erfragte Lebensmittel im FFQ von Sedaghat et al. versus 25 Lebensmittel im FFQ der GEDIVA-Studie) (180).

Rauchen während der Schwangerschaft. Obwohl einige Studien bereits zeigten, dass Tabakrauch mit Insulinresistenz positiv assoziiert ist, gibt es noch wenige Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Rauchen und GDM (185-188).

In der GEDIVA-Studie wurden das Rauchverhalten während der einzelnen Schwangerschaftstrimester und die jeweilige Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag ermittelt. Frauen mit GDM gaben dabei im Mittel häufiger an, mindestens eine Zigarette während ihrer Schwangerschaft geraucht zu haben als die gesunde Kontrollgruppe (12,5 % versus 1,6 %).

In zwei weiteren Untersuchungen konnte ein ähnliches Rauchverhalten wie das in der GEDIVA-Kohorte gezeigt werden, welches sich mit 15,2 % bzw. 11,6 % bei Frauen mit GDM von dem normoglykämischer Schwangerer (8,7 % bzw. 6,9 %) unterschied (71, 189). Kim et al. wiesen darüber hinaus nach, dass Frauen mit GDM, die bereits vor der Schwangerschaft geraucht hatten, ein höheres Risiko haben, im Laufe der Schwangerschaft

eine Insulintherapie zu benötigen (190). In einer Studie von Morales-Suárez-Varela et al. zeigte sich nach Adjustierung für den maternalen BMI und das maternale Alter eine Assoziation zwischen der Entwicklung eines GDM und Rauchen des Partners oder der Partnerin in der Schwangerschaft (OR 1,66, 95%-KI 1,01-2,77) und Rauchen beider (OR 1,82, 95%-KI 1,15-2,89) (191). Der ursächliche Zusammenhang zwischen Rauchen und GDM bleibt jedoch unklar. In Industrieländern rauchen Menschen mit gefestigtem sozialem Umfeld und geregelterem Einkommen seltener als Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status (192). Das Einstellen von Tabakkonsum wird mit verstärkter Gewichtszunahme in Zusammenhang gebracht (193). Letztere ist mit einem erhöhten GDM-Risiko assoziiert (1).

Ein Teil der veröffentlichten Studien evaluierte das Rauchverhalten lediglich durch eine Ja/Nein-Frage zum Zeitpunkt der Geburt, wodurch Frauen, die erst nach Schwangerschaftsfeststellung mit dem Rauchen aufhörten und deren Feten somit noch am Anfang ihrer Entwicklung unter Tabakeinfluss standen, nicht identifiziert wurden (71, 189). Durch dieses Vorgehen der Studien bei der Erfragung des Rauchverhaltens könnte es somit zu einem Informations-Bias gekommen sein, was eine Limitierung dieser Studienergebnisse darstellt. Eine andere Studie evaluierte, ähnlich wie in der GEDIVA-Studie (gerauchte Zigaretten trimesterspezifisch seit Beginn der Schwangerschaft), die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und die Veränderungen des Rauchverhaltens seit der letzten Periodenblutung (194). Der Vergleich der Studienergebnisse zum Einflussfaktor Rauchen bei GDM ist durch die verschiedenen Herangehensweisen bei der Erhebung des Rauchverhaltens nur eingeschränkt möglich. Somit bedarf es weiterer Studien mit gut definierten, objektiven Messungen zur Klärung des Einflusses von Tabakkonsum auf die Entwicklung des GDM.

Sozioökonomischer Status. In der GEDIVA-Studie zeigten sich beim sozioökonomischen Status Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe (145). Ein hoher sozioökonomischer Status lag bei den Frauen mit GDM seltener vor als bei der Kontrollgruppe (61 % versus 91 %).

Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Studien. Basierend auf einem nach den IADPSG-Kriterien diagnostizierten GDM verglich eine 2017 veröffentlichte Studie den Bildungsstatus einer chinesischen Kohorte, in der postpartal Informationen zu sozioökonomischen Faktoren wie Ausbildung und Haushaltseinkommen pro Jahr erfragt wurden (195). Studienteilnehmerinnen mit hohem Bildungsstatus zeigten dabei ein reduziertes Risiko, in der Schwangerschaft einen GDM zu entwickeln (OR 0,62, 95%-KI 0,50-0,76) (195). Es ist hervorzuheben, dass auch nach Adjustierung für potentielle

Confounder wie Rauchen vor der Schwangerschaft, prägravidem Alkoholkonsum und geringe körperliche Aktivität das Risiko für die Entwicklung eines GDM für Frauen mit Schulabschluss im Vergleich zu Frauen ohne Schulabschluss kleiner ist (OR 0,65, 95%-KI 0,51-0,83) (195). Eine Fall-Kontroll-Studie aus Italien und eine niederländische populationsbasierte Kohortenstudie unterstützen den Zusammenhang zwischen niedrigem Bildungsstatus und hohem GDM-Risiko (196, 197). Bouthoorn et al. zeigten nach Adjustierung für Ethnizität, Alter, Diabetes in der Familienanamnese und Parität, dass Frauen in der niedrigsten von vier Bildungsstufen dreimal häufiger an GDM erkrankten als Frauen aus der höchsten Stufe (OR 3,07, 95%-KI 1,37-6,89) (197). Mögliche grundlegende Mechanismen dieser Assoziation könnten in einem ungesunden Lebensstil (Rauchen, Alkohol, geringe körperliche Aktivität, Übergewicht) sowie in einem höheren Stresslevel bei Frauen mit niedrigerem Bildungsstatus liegen (195, 198-202).

Der Vergleich verschiedener Studien zum sozioökonomischen Status wird durch unterschiedliche Definitionen erschwert und ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Trotz dieser unterschiedlichen Methodik lassen multiple Studien (sowie auch die GEDIVA-Studie) bei Frauen mit GDM einen niedrigeren sozioökonomischen Status erkennen, was unsere Ergebnisse weiter bestärkt (195-197). Daneben ist ein niedriger sozioökonomischer Status bereits als alleinstehender Faktor mit einem höheren Risiko für Übergewicht assoziiert, wodurch auch das Risiko für GDM erhöht wird (200).

Maternales C-reaktives Protein. CRP, ein Akute-Phase-Protein, ist ein sensitiver Marker für Inflammation und zeigt sich bei verschiedenen Pathomechanismen wie Insulinresistenz, Hyperglykämie und Typ-2-Diabetes erhöht (203-205). In der Schwangerschaft wurden erhöhte CRP-Werte mit maternaler Dysglykämie in Assoziation gebracht (206). Auch in der GEDIVA-Kohorte zeigen sich bei Frauen mit GDM in der Schwangerschaft im Mittel häufiger erhöhte CRP-Werte bei Entbindung (CRP > 15 mg/l) als in der normoglykämischen Kontrollgruppe. Zu diesem Ergebnis kamen auch Yu et al. (207). Eine mögliche Ursache für diesen Zusammenhang ist, dass der ständige Einfluss inflammatorischer Prozesse und Proteine, wie dem CRP, sukzessive die β -Zell-Funktion und Insulinsensitivität herabsetzt (208). Die daraus resultierende ineffektive Glukoseregulation und darauffolgenden Dysglykämien können noch Monate bis Jahre nach der Schwangerschaft Folgen haben, zum Beispiel in Form der Entwicklung des Metabolischen Syndroms (208). Sifnaios et al. wiesen bei Frauen mit GDM im letzten Schwangerschaftstrimester sowie 6 Monate postpartum im Vergleich zu Frauen der Kontrollgruppe höhere CRP-Werte nach (209). Qiu et al. stellten in

einer amerikanischen prospektiven Kohortenstudie mit GDM-Diagnostik nach NDDG-Kriterien ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und GDM fest (210). Nach Adjustierung für den maternalen prägraviden BMI, Diabetes in der Familienanamnese und erstgebärende Frauen blieb dieser Zusammenhang erhalten (210). In einer anderen Studie ging dieser Zusammenhang nach Adjustierung für den BMI verloren (211).

GDM-Test Parameter. In der GEDIVA-Kohorte lagen die Blutzuckerwerte des 50-g-GCT bei Frauen mit GDM erwartungsgemäß im Mittel höher als bei den Kontrollen und mit durchschnittlich 154 mg/dl nach deutscher Leitlinie deutlich im GDM-positiven Bereich. In der Fachliteratur finden sich keine direkt vergleichbaren Zahlen, die ebenfalls auf der GDM-Diagnostik nach Grenzwerten aus der evidenzbasierten Leitlinie der DDG basieren. In zwei Studien wurden die Testergebnisse nach der Carpenter und Coustan-Methode verglichen, bei der auf einen auffälligen 50-g-GCT ein 100-g-oGTT folgt (212, 213). Der Mittelwert der Frauen mit GDM lag in den Studien beim GCT bei 174 mg/dl beziehungsweise 164 mg/dl (212, 213). Eine dritte Studie nach den Carpenter und Coustan-Kriterien zeigte ähnliche Ergebnisse (GCT = 166 mg/dl) (214).

In der GEDIVA-Studie unterzogen sich 59 % der Frauen mit einem GDM und 23 % der Kontrollen der einzeitigen GDM-Testung durch den direkten 75-g-oGTT. Da in der deutschen Leitlinie angeraten wird, dass beim Vorliegen mindestens eines GDM-Risikofaktors direkt ein 75-g-oGTT durchgeführt wird, lässt sich dieser Unterschied durch die höhere Rate an Risikofaktoren in der GDM-Studiengruppe erklären (1). Adipositas war als starker Prädispositionsfaktor bei 34 % der Frauen mit GDM im Vergleich zu 2 % bei den Kontrollen häufiger nachzuweisen.

Das Vorliegen eines GDM in vorhergehenden Schwangerschaften wird ebenfalls als ein starker Risikofaktor mit der erneuten Entstehung eines GDM in Verbindung gebracht (im Mittel etwa 13-24 fach erhöhtes Risiko) (215, 216). Die Frauen mit GDM der GEDIVA-Studie zeigten in 17 % der Fälle einen GDM in vorherigen Schwangerschaften, wohingegen keine der Frauen der Kontrollgruppe bereits zuvor einen GDM entwickelt hatte. In einer 2014 veröffentlichten Studie an 113 Frauen hatten 9 % der Frauen mit GDM in vorherigen Schwangerschaften auch einen GDM (217).

Test- und Diagnosekriterien des GDM sind weltweit inkonsistent. Manche Leitlinien empfehlen nur Frauen mit Risikofaktoren zu screenen, andere bevorzugen die zweizeitige Testung oder befürworten eine Diagnostik in definierten Schwangerschaftswochen (39, 218-

220). Bezüglich der verabreichten Glukosemenge und Blutglukose-Grenzwerte herrscht Uneinigkeit, was den Vergleich der verschiedenen Studien erschwert (39, 218, 219, 221). Die US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) beschlossen 2013 am zweizeitigen Vorgehen der GDM-Diagnostik festzuhalten (222). Obwohl die FIGO und NIH große Vorteile für Patientenversorgung und Forschung durch eine international einheitliche GDM-Testung sahen, blieben Zweifel an den Vorteilen der neuen IADPSG-Kriterien (44, 222-224). Durch den erwarteten zwei- bis dreifachen Anstieg der Häufigkeit des GDM würden hohe Kosten für das Gesundheitssystem entstehen und darüber hinaus zweifelten sie daran, ob die Schwangeren mit einer milden Form des GDM überhaupt von einer Therapie profitieren würden (222). Agarwal et al. beschrieben 2012 einen Anstieg der Kosten für die GDM-Diagnostik bei Einführung der IADPSG-Kriterien um 42 % (39, 225). Eine andere Studie wies in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse der Diagnostik nach IADPSG-Leitlinie zwar höhere Kosten für das Gesundheitssystem nach, aber auch eine höhere Kosten-Effektivität (226). In einer weiteren Kosten-Effektivitäts-Analyse wurden sogar Einsparungen durch die strengere Überwachung von Schwangeren mit mildem GDM, besonders durch niedrigere Raten an Kaiserschnitten und weniger Kosten durch Komplikationen beim Neugeborenen, nachgewiesen (227).

Therapie bei GDM. Ein großer Anteil der Frauen mit GDM (50 %) in der GEDIVA-Kohorte erhielt eine Insulintherapie.

In der Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group wurden nur 20 % der Frauen mit GDM mit Insulin therapiert, in einer Kohorte von Landon et al. nur 8 % (58, 228). In einer großen Metaanalyse ergab sich ein Anteil von 36 %, zudem zeigten sich Zusammenhänge zwischen maternalem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, Typ-2-Diabetes in der Familienanamnese und GDM in vorangegangenen Schwangerschaften und einer Insulintherapie (229).

Mögliche Ursachen dieser deutlichen prozentualen Unterschiede könnten in der Studienkohorte liegen. Ford et al. zeigten in einer retrospektiven Kohortenstudie an 2048 Frauen mit GDM, dass folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko einer Insulintherapie assoziiert sind: erhöhter Nüchternblutzucker, Kind mit LGA-Geburtsgewicht in der Anamnese, GDM in vorausgehender Schwangerschaft und Frauen südasiatischer Ethnizität (230). Der Mittelwert der Nüchtern-Blutglukosekonzentration der Frauen mit GDM in der GEDIVA-Kohorte lag bei 93,4 mg/dl und somit bereits über dem Grenzwert von 92 mg/dl.

Fast jede fünfte Frau der GDM-Studienkohorte gab an, bereits in einer vorhergehenden Schwangerschaft die Diagnose eines GDM erhalten zu haben.

4.2 Peripartale Parameter

Gestationsalter. Frauen mit GDM der GEDIVA-Kohorte wurden im Mittel früher als Frauen der Kontrollgruppe entbunden (39,1 Schwangerschaftswochen versus 39,7 Schwangerschaftswochen). Das deckt sich mit den Ergebnissen der Atlantic D.I.P. Kohorte (71). Hier lag das Gestationsalter der Frauen mit GDM bei Entbindung unter dem der Frauen mit normaler Glukosetoleranz (39. SSW versus 40. SSW) (71). In der HAPO-Studie konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen erhöhten 1- und 2-Stundenwerten des oGTT und steigenden Raten an Frühgeburten vor der 37. SSW nachgewiesen werden (41). Duran et al. zeigten 2014 in einer großen prospektiven Studie dagegen keinen Unterschied im Gestationsalter bei Entbindung zwischen Studien- und Kontrollgruppe (227).

Ein möglicher Grund für das niedrigere Gestationsalter bei Frauen mit GDM in der GEDIVA-Studie könnte in der allgemeinen Empfehlung der Leitlinie in Deutschland liegen, Frauen mit einem insulinpflichtigen GDM nicht den errechneten Termin überschreiten zu lassen und individuell in der 38. - 40. SSW die Geburt einzuleiten (1). Darüber hinaus könnte eine mögliche Ursache für die früheren Entbindungszeitpunkte auch in den höheren Anteilen an LGA-Geburtsgewichten der GDM-Studiengruppe der GEDIVA-Kohorte liegen. Bei Schwangeren mit sonographisch sehr groß geschätzten Feten steigt das Risiko für eine Sectio caesarea (231). Ab einem geschätzten Gewicht von 4500 g sollte eine primäre Sectio caesarea empfohlen werden, die bei Frauen mit GDM in der Regel zwei Wochen vor dem errechneten Termin durchgeführt wird (1).

Geburtsgewicht. Im Mittel wogen die Neugeborenen von Müttern mit GDM 3335 g bei Geburt und waren damit im Mittel um 155 g leichter als die Neugeborenen der Kontrollgruppe. Außerdem zeigten sich nach Beurteilung des Geburtsgewichtes nach Voigt et al. abhängig von Geschlecht des Neugeborenen und Gestationsalter bei Geburt Unterschiede zwischen den Studiengruppen (72). Wie bereits in einigen Studien beschrieben, lag der prozentuelle Anteil der LGA-Geburten in der GDM-Gruppe höher (7 % versus 3 %), aber in der GEDIVA-Kohorte zeigten sich vermehrt Kinder mit SGA-Geburtsgewicht in der GDM-Studiengruppe (10 % versus 0 %) (227, 232).

Duran et al. fanden in Bezug auf das mediane Geburtsgewicht der Neugeborenen zwar keine Signifikanz, aber es zeigte sich eine Tendenz zu mehr Neugeborenen mit LGA-Geburtsgewicht in der GDM-Gruppe (4,8 % versus 3,2 %, p-Wert: 0,041) (227). Cheung et al.

wiesen bei 16 % der Kinder von Frauen mit GDM ein LGA-Geburtsgewicht nach, doppelt so viele wie in der Kontrollgruppe (232). In dieser retrospektiven australischen Studie lag das Geburtsgewicht Neugeborener von Frauen mit GDM höher als bei Neugeborenen von Frauen mit normaler Glukosetoleranz (3441 g versus 3326 g), was gegenteilig zu den Ergebnissen der GEDIVA-Studie ist (232). Kintiraki et al. fanden hinsichtlich des Geburtsgewichts keine Unterschiede zwischen Frauen mit GDM und Kontrollen (233).

Bezüglich der Prävalenz von Neugeborenen mit SGA-Geburtsgewicht von Frauen mit GDM wurden inhomogene Ergebnisse beobachtet (227, 232-234). Duran et al. wiesen sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe SGA-Geburtsgewichte von rund 7 % nach (227). In einer großen Kohorte wurden in der GDM-Gruppe 10 % und bei den Kontrollen 13 % SGA-Geburten und damit kein Unterschied nachgewiesen (232).

Die erhöhte Anzahl an SGA-Geburtsgewicht in der GDM-Studiengruppe der GEDIVA-Kohorte steht im Gegensatz zur Pedersen-Hypothese, die besagt, dass Neugeborene, die während der Schwangerschaft einer maternalen Hyperglykämie ausgesetzt sind, mit höherer Wahrscheinlichkeit makrosom werden (19). Grundlage dieses Zusammenhangs ist der höhere transplazentäre Übergang von Glukose der Mutter auf den heranwachsenden Feten (20, 235). Es kommt zur „fetalen Überernährung“ (20). Metzger et al. beschrieben 2007, dass eine „Übertherapie“ der Frauen mit GDM zu anhaltend niedrigen maternalen Glukosewerten und zu SGA-Geburten führen kann (21). Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des GDM in Deutschland aufbauend auf den Kriterien der IADPSG und der HAPO-Studie auch milde Formen der Glukoseintoleranz aufdeckt. Durch die sehr strikte Einhaltung einer Diät durch die Frauen mit mildem GDM und/oder die Einleitung einer Insulin-Therapie bei diesen milden Formen des GDM könnten sich die hohen Anteile der Frauen mit inadäquater Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, das im Mittel niedrigere Geburtsgewicht und der erhöhte Anteil an SGA-Neugeborenen erklären lassen (236, 237). Besonders in diesen milden Krankheitsfällen erscheint die Reproduzierbarkeit des GCT und oGTT schwierig, weshalb unter anderem Visser et al. vor Überdiagnostik und Übertherapie warnen (1, 47, 238-240).

Die adäquate Entwicklung des Feten ist abhängig von einer ausreichenden, aber dennoch nicht übermäßigen Glukosezufuhr. Besondere Herausforderung der Therapie eines GDM stellt die Balance zwischen Insulinresistenz, Hyper- und Hypoglykämie dar. Die Studienergebnisse der GEDIVA-Studie legen deutlich offen, dass trotz großer Fortschritte in Diagnostik und Therapie in Deutschland weitere Verbesserungen in der Behandlung von

Frauen mit GDM angestrebt werden sollten. Möglicher Ansatzpunkt wären personalisierte Therapiepläne, die regelmäßige Blutzucker-Tagesprofile, individuell angepasste Ernährungspläne, Gewichtsziele und Bewegungstherapien umfassen. Dabei sollte eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkologie/Geburtsmedizin und Diabetologie angestrebt werden.

HbA1c bei Entbindung. Bei Entbindung lag der maternale HbA1c bei Frauen mit GDM im Mittel höher als bei gesunden Kontrollen (5,4 % versus 5,1 %). Frauen mit GDM hatten auch mehr als elfmal häufiger HbA1c-Werte über dem Grenzwert von $\geq 5,7$ % als die Kontrollgruppe (20,8 % versus 1,8 %).

In der deutschen Mutter-Kind-Kohorte PEACHES untersuchten Ensenaer et al. den HbA1c-Wert bei Entbindung bei Frauen mit Adipositas mit und ohne GDM (53, 54, 135). In einer Subgruppenanalyse überschritten 43 % der Frauen mit GDM den Grenzwert, aber nur 27 % der Frauen der Kontrollgruppe (135). Weiter konnte gezeigt werden, dass der durchschnittliche HbA1c-Wert von Kontrollpatientinnen mit Normalgewicht bei 5,4 % lag (53). Eine mögliche Ursache für diese höheren Anteile könnte im höheren mittleren BMI der PEACHES-Kohorte in Vergleich zur GEDIVA-Kohorte liegen (GDM-positiv: 36 kg/m² versus 28 kg/m², GDM-negativ: 36 kg/m² versus 22 kg/m²). In der PEACHES-Kohorte konnte außerdem bei Müttern mit Adipositas und bei Entbindung erhöhten HbA1c-Werten $\geq 5,7$ % ein dreifach erhöhtes Risiko für ein LGA-Geburtsgewicht ihrer Neugeborenen und ein erhöhtes mittleres Geburtsgewicht festgestellt werden (53). Gomes et al. stellten in einer Analyse der PEACHES-Kohorte fest, dass Frauen mit Adipositas und ohne GDM, aber erhöhtem HbA1c-Wert bei Entbindung ein vierfach erhöhtes Risiko für einen späteren Prädiabetes oder Diabetes zeigten im Vergleich zu Frauen mit Adipositas, ohne GDM und normwertigem HbA1c-Wert bei Geburt (absolutes Risiko 43,2 % versus 10,5 %) (54).

Gewichtsstaus Mutter-Kind. Die Untersuchung der Charakteristika von Mutter-Kind-Paaren der GEDIVA-Kohorte ergab bei Frauen mit GDM im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine im Mittel niedrigere gravide Gewichtszunahme (9,0 kg versus 13,5 kg). In der GDM-Studiengruppe zeigten fast die Hälfte der Frauen (48 %) eine inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Damit verbunden war ein Anteil von fast 10 % an Neugeborenen mit SGA-Geburtsgewicht (im Vergleich zu 0 % in der Kontrollgruppe). Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob es zu einer Übertherapie von Frauen mit GDM in Form von zu geringer Nährstoffzufuhr durch strikte Diät oder verstärkter Insulintherapie kam (21). Die dennoch erhöhten maternalen HbA1c-Werte der Frauen mit GDM, die den glykämischen Status des

letzten Schwangerschaftstrimesters widerspiegeln, scheinen dieser These entgegenzustehen. Die Klärung der Frage, wie GDM-Therapien die Blutzuckerkontrolle der Mutter verbessern können, ohne das Wachstum des Feten und das Gestationsalter bei Geburt negativ zu beeinflussen, könnte einen interessanten Ansatzpunkt für weitere klinische Studien darstellen. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie wurde im Gegensatz zur GEDIVA-Studie bei nur 30 % der Frauen mit GDM eine gravide Gewichtszunahme unterhalb der Empfehlungen des IOM vermerkt (241). Dagegen zeigten 38 % eine exzessive Gewichtszunahme (241). Als Effekte dieser übermäßigen Gewichtszunahme wurde bei Frauen mit GDM ein erhöhtes Risiko für Insulintherapie (OR 1,7, 95%-KI 1,5-2,0), Sectio caesarea (OR 1,4, 95%-KI 1,2-1,7), Makrosomie (OR 2,9, 95%-KI 2,1-3,9) und LGA-Geburtsgewicht (OR 2,0, 95%-KI 1,6-2,5) festgestellt (241). Eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zeigte in dieser Studie eine inverse Assoziation mit SGA-Geburtsgewicht der Neugeborenen von Frauen mit GDM (OR 0,6, 95%-KI 0,4-0,8) (241).

Stillen. Einen Monat postpartum stillten 75 % der Kontrollen und 56 % der Frauen mit GDM voll, ohne industriell hergestellte Säuglingsmilch zuzufüttern, was auf eine erfolgreiche Stillinitiierung hinweist.

Die Ergebnisse verschiedener Studien stimmen mit diesen Resultaten überein, dass Frauen mit GDM ihre Kinder kürzer stillen als metabolisch gesunde Mütter (242-245). Manerkar et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass Frauen mit GDM häufiger im Krankenhaus Säuglingsmilch zufütterten (OR 1,36, 95%-KI 1,22-1,51), kürzer stillten (standardisierte Mittelwertdifferenz $-0,19$, 95%-KI $(-0,26)$ - $(-0,12)$) und eine Muttermilch mit niedrigerem Proteingehalt (standardisierte Mittelwertdifferenz $-0,36$, 95%-KI $(-0,68)$ - $(-0,04)$) produzierten (245). Schäfer-Graf et al. zeigten eine durchschnittliche Stilldauer der Frauen mit GDM von 4,0 Monaten (24 % stillten ≤ 3 Monate) und wiesen eine negative Korrelation zwischen Stilldauer und prägravidem maternalen BMI nach (246). Eine mögliche Erklärung dazu lieferten Beobachtungsstudien von Frauen mit Typ-1-Diabetes, die häufigere Separierungen von Mutter und Kind nach der Geburt durch das höhere Vorkommen von Kaiserschnitten und kindlichen sowie maternalen peripartalen Komplikationen beobachteten (247-251). Außerdem ließ sich bei Frauen mit Typ-1-Diabetes vermehrt eine verzögerte Laktation und vermehrte Probleme der Neugeborenen mit dem Saugen an der Brust nachweisen, die sich wiederum negativ auf die häufig unter postnataler Hypoglykämie leidenden Neugeborenen von Frauen mit Diabetes auswirken (251, 252). Ensenaer et al wiesen nach, dass Frauen mit Adipositas häufiger kürzer als einen Monat stillten als Frauen

mit Normalgewicht (62 % versus 37 %) (53). Die verminderte Laktationsleistung von Frauen mit Adipositas könnte diverse Ursachen haben, wie die höhere Frühgeburtlichkeit der Neugeborenen und somit eine noch nicht adäquate Milchbildung bei der Mutter, psychosoziale Faktoren sowie hormonelle Veränderungen (253-256). Die Beurteilung dieser Studienergebnisse und deren Vergleich mit anderen Studien werden durch die verschiedenen Definitionen des Still-Begriffes erschwert. Obwohl verschiedene Definitionen zur Anwendung kommen, zeigen sich in zahlreichen Studien zu Stillen und kindlichem Übergewicht ähnliche Ergebnisse (257-260). Nichtsdestotrotz kennt man die genauen Zusammenhänge zwischen der Exposition in utero gegenüber GDM, kürzerer Stilldauer und dem erhöhten Übergewichtsrisiko des Kindes noch nicht.

4.3 Zytokinprofil im Nabelschnurblut

Die Schwangerschaft ist durch physiologische Veränderungen des inflammatorischen Zustands geprägt. Zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und normalen Entwicklung des Feten sind pro- und anti-inflammatorische Zytokine von großer Bedeutung. Beim Vergleich der Zytokine im Nabelschnurblut Neugeborener von Müttern mit versus ohne GDM in einer Subgruppe der GEDIVA-Kohorte mit „matching“ dieser Frauen nach Alter und BMI, um die Einflüsse potentiell wichtiger Confounder-Faktoren möglichst gering zu halten, zeigten sich im Mittel niedrigere Konzentrationen der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und der Chemokine Eotaxin und MCP-1 in der GDM-Studiengruppe. Das Th1-Zytokin IL-2 zeigte einen Trend zu im Mittel niedrigeren Konzentrationen.

Zum Ausschluss einer Stichprobenverzerrung durch die ungleiche Zusammensetzung zwischen der Gesamtkohorte und der Subgruppe mit Zytokinprofil wurden prä- und peripartale Einflussgrößen sowie Parameter zur GDM-Testung und -Therapie verglichen. Somit kann ein Selektions-Bias weitgehend ausgeschlossen werden.

In einer Subgruppe dieser Frauen nach Ausschluss von Studienteilnehmerinnen, die während der Schwangerschaft rauchten oder eine peripartale Antibiotikatherapie erhielten, waren zusätzlich im Mittel die Wachstumsfaktoren GM-CSF und PDGF-BB, das Th1-Zytokin IFN- γ und das Th17-Zytokin IL-17 in der GDM-Studiengruppe niedriger als bei der Kontrollgruppe. Das Th1-Zytokin IL-2 und das inflammatorische Zytokin IL-6 zeigten in dieser Subgruppe lediglich Trends zu im Mittel niedrigeren Konzentrationen. Im Folgenden werden beispielhaft einzelne dieser Zytokine verschiedener Zytokinklassen diskutiert.

Diese Messungen erfolgten nach maximaler Optimierung der präanalytischen, analytischen und postanalytischen Abläufe nach einem definierten Standard Operating Procedure. aus qualitativ sehr hochwertigem und unter optimalen Voraussetzungen gewonnenem Probenmaterial. Die präzise, standardisierte Nabelschnurblutentnahme durch geschulte Mitarbeiter, zeitlich rasche Bearbeitung der Probe im Labor und sofortige Lagerung bei -80°C ermöglichten es, kontinuierlich die außerordentlich hohe Qualität des Probenmaterials zu gewährleisten. In den meisten anderen Studien war diese hohe Qualität im Probenmaterial nicht gegeben.

Im letzten Jahrzehnt wurden zahlreiche Publikationen veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen Zytokinen und GDM untersuchten, jedoch lieferten sie sehr inhomogene Ergebnisse (261-263). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters, GDM-Test-Kriterien, verwendeter Proben (Serum, Plasma), Messmethoden (Flowzytometrie, Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)) und Adjustierungen für potentielle Confounder-Faktoren wie Rauchen, BMI oder maternales Alter vorlagen (261). Zudem standen oftmals lediglich die maternalen Zytokine im Fokus der Forschung, dabei könnten grundlegende Kenntnisse über Zytokine im Nabelschnurblut zu einem besseren Verständnis und möglicherweise zu einer Vorhersage von Auswirkungen eines GDM auf die Entwicklung der Kinder und gegebenenfalls zukünftig zur gezielten Prädiktion und Prävention beitragen.

4.3.1 Inflammatorische Zytokine

Der funktionellen Gruppe der inflammatorischen Zytokine ordnet man unter anderen die Zytokine TNF- α , IL-1 α , IL-1 β und IL-6 zu (99). Auch andere Zytokine können neben ihren anderen Hauptfunktionen auch pro-inflammatorische Wirkungen haben.

Interleukin-6. IL-6 gehört zur Zytokin-Untergruppe der Interleukine, deren Hauptaufgabe in der Regulation des Immunsystems liegt. Sie wurden aufsteigend nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung nummeriert. Über die prozentualen Anteile des maternalen IL-6 das über die Plazentaschranke ins Nabelschnurblut gelangt ist wenig bekannt. Eine positive fetomaternale Korrelation der IL-6 Konzentrationen im Nabelschnurblut und postpartalem maternalen Blut ist vorbeschrieben (264).

In der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte nach Ausschluss von Frauen, die während der Schwangerschaft rauchten oder eine peripartale Antibiotikatherapie erhielten, zeigte das IL-6 im Mittel eine Tendenz zu niedrigeren Konzentrationen im Nabelschnurblut von

Neugeborenen, deren Mütter GDM hatten, im Vergleich zu Neugeborenen metabolisch gesunder Mütter. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Ategbro et al. (118). Sie wiesen im Nabelschnurblut makrosomer Neugeborener von Frauen mit GDM niedrigere Konzentrationen von IL-6 im Vergleich zu Neugeborenen der Kontrollgruppe nach (118). Im venösen Blut der Mütter mit GDM zeigte sich die IL-6-Konzentrationen erhöht (118). Auch bei Huang et al. zeigten Frauen mit GDM bei Entbindung und in ihren Plazentas im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte IL-6-Konzentrationen (265). Stirn et al. zeigten trotz kleiner Kohortengröße ($n = 12$) eine erhöhte mRNA-Expression von IL-6 in Trophoblasten der Plazenta von Frauen mit Gestationsdiabetes (129). Im Gegensatz dazu zeigten Vasilakos et al. an einer Kohorte mit 47 Neugeborenen von Frauen mit GDM und 57 Neugeborenen metabolisch gesunder Frauen keine Zusammenhänge zwischen IL-6 und GDM (263). Sie wiesen einen zweifachen Anstieg des IL-6 bei maternaler Chorioamnionitis nach (263). In der GEDIVA-Kohorte stellte eine akute maternale Infektionserkrankung, wie die Chorioamnionitis, ein Ausschlusskriterium für die Zytokinanalysen dar.

Die Beteiligung von IL-6 an der Pathophysiologie von Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Adipositas und Lipidstoffwechselerkrankungen ist vorbeschrieben (118, 122). IL-6 induziert eine Akute-Phase-Reaktion, bei der es zu einer Freisetzung von CRP aus der Leber kommt (266). CRP wiederum aktiviert das Komplementsystem, wodurch eine Reaktionskaskade des unspezifischen Immunsystems ausgelöst wird. Es kommt zur Polarisierung von spezifischen Makrophagen an der maternal-fetalen Grenzfläche, wobei IL-6 vor allem ein Marker der pro-inflammatorischen Makrophagen des M1-Phänotyps darstellt (265). Ein niedrigeres IL-6 im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM könnte somit eine Schutzfunktion beziehungsweise nicht-responsive Dysfunktion der Plazenta bei maternaler Inflammation durch GDM darstellen.

4.3.2 Th2-Zytokine

CD4⁺-T-Lymphozyten sind Zellen des spezifischen Immunsystems und lassen sich unterteilen in Th1- und Th2-Zellen. Die Hauptfunktion der Th2-Zellen ist die Unterstützung des Immunsystems bei der Bekämpfung von extrazellulären Parasiten. Dabei produzieren sie unter anderem folgende Zytokine: IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 (99).

Interleukin-5. IL-5 stellt eine zentrale Schaltstelle der Eosinophilen dar, da IL-5 die Migration der Eosinophilen aus dem Knochenmark ins periphere Blut initiiert (Abbildung 14) (267). Sie sind von hoher Bedeutung für das angeborene und erworbene Immunsystem und mit einer Vielzahl von Krankheiten des atopischen Formenkreises assoziiert (268).

mit GDM und 14 Neugeborenen metabolisch gesunder Mütter zeigten sich trotz der begrenzten Kohortengröße im Mittel Unterschiede in den Konzentrationen von IL-5 sowie bei den Zytokinen IL-4, IL-17, Eotaxin, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1 und PDGF-BB. Keski-Nisula et al. wiesen eine Assoziation zwischen der niedrigeren IL-5-Produktion und maternalem Rauchen in der Schwangerschaft nach (269). Tsunoda et al. zeigten ebenfalls niedrigere Serumkonzentrationen der Zytokine IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ und GM-CSF bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen zum Zeitpunkt der Entbindung (271). Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung eines multiplen linearen Regressionsmodells für Alter, Ethnizität und Asthma-Status der Mütter erhalten (271).

Interessanterweise teilt sich IL-5 die β -Untereinheit seines Rezeptors (Csf2r β) mit GM-CSF und unterstreicht damit ihre komplementäre Rolle in Bezug auf Entzündungen des Atemtrakts (272). In der Korrelationsanalyse der GDM-Studiengruppe sowie der gesunden Kontrollgruppe der GEDIVA-Kohorte zeigte sich ebenfalls eine positive Korrelation zwischen IL-5 und GM-CSF aus Nabelschnurblut. GM-CSF ist gleichermaßen wie IL-5 sowohl im Mausmodell als auch in Humanstudien nachweislich mit Übergewicht assoziiert und kann zur Neutrophilie der Lunge führen (273).

Der Verlust von IL-5 im Fettgewebe von Mäusen mit Adipositas wurde mit einer gesteigerten Insulinresistenz in Verbindung gebracht (274, 275). Mögliche Ursache dieses Zusammenhangs ist, dass es bei Adipositas zu einer geringeren Anzahl Eosinophiler des Fettgewebes kommt, wodurch es zur verminderten Induktion der anti-inflammatorischen Makrophagen des M2-Phänotyps kommt, was wiederum typischerweise mit einer verminderten Ausschüttung von IL-4, IL-5 und IL-13 im Fettgewebe einhergeht (274-277). Ein ähnlicher pathophysiologischer Zusammenhang zwischen niedrigen IL-5-Konzentrationen bei Neugeborenen von Frauen mit GDM und negativen metabolischen Langzeitfolgen wäre denkbar und muss in weiteren Studien aufgeklärt werden.

Interleukin-4. IL-4 ist ein anti-inflammatorisches Th2-Zytokin und hinsichtlich seines unterstützenden Einflusses auf die Differenzierung von unreifen T-Zellen in Th2-Zellen bekannt (278).

Die IL-4-Konzentration in der Subgruppe der GEDIVA-Studie im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM lag im Mittel unter der Konzentration der Kontrollgruppe. Nach Ausschluss von Raucherinnen und Frauen, die während der Geburt Antibiotika erhielten, verstärkte sich dieser Unterschied.

Atego et al. wiesen in einer Studienkohorte von 59 makrosomen Neugeborenen von Frauen mit GDM keine Veränderungen des IL-4 im Nabelschnur-Serum im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach (118). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der GEDIVA-Studie. Die Vergleichbarkeit ist durch das Einschlusskriterium der Makrosomie bei Neugeborenen von Frauen mit GDM bei Atego et al. stark eingeschränkt. Seck et al. analysierten mittels quantitativer Echtzeit-PCR die mRNA-Expression inflammatorischer Marker von T-Zellen (279). In der Expression von IL-4 zeigten sich im Nabelschnurblut der Neugeborenen von Frauen mit GDM und Neugeborenen der Kontrollgruppe keine Unterschiede (279).

Experimentelle Studien zeigten darüber hinaus, dass verminderte Konzentrationen von IL-4 das Auftreten von Diabetes in der Schwangerschaft von Mäusen und Ratten begünstigt (280, 281). Wood et al. berichteten von einer verminderten Expression von IL-4 in Vorläuferzellen der T-Lymphozyten diabetischer Mäuse (282). Genaue molekulare Zusammenhänge zwischen niedrigen IL-4-Konzentrationen bei Schwangeren und ihren Neugeborenen sowie der Entwicklung eines diabetischen Stoffwechsellmilieus bleiben vorerst unklar.

4.3.3 Chemokine

Die Chemokine bilden eine Familie multifunktionaler Moleküle, die an embryonalen Entwicklungsprozessen wie Zelladhäsion und -migration beteiligt sind (108). Das gravidale Mikromilieu des Uterus entsteht unter anderem durch die veränderte Expression und Sekretion von Chemokinen und trägt durch interzelluläre Kommunikation zum Fortbestand der normalen Schwangerschaft bei.

Eotaxin. Eotaxin wurde ursprünglich bei einer Studie zur Identifizierung von Molekülen für allergeninduzierte Eosinophilie der Lunge entdeckt (267, 283). Es wird von einer Reihe verschiedener Zellen wie zum Beispiel Epithelzellen, Fibroblasten, Makrophagen und Eosinophilen produziert und gehört zur Zytokin-Subgruppe der Chemokine (267).

In der GEDIVA-Studie zeigte Eotaxin in den Neugeborenen von Frauen mit GDM im Mittel niedrigere Konzentrationen als in den Neugeborenen gesunder Kontrollen. In der Subgruppe der Frauen mit GDM nach Ausschluss von Frauen, die in der Schwangerschaft rauchten oder peripartal eine Antibiotikatherapie erhielten, verstärkte sich dieser Unterschied.

In einer amerikanischen Studie wurden die Auswirkungen von Übergewicht auf Eotaxin untersucht (284). Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Adipositas und hohen Eotaxinkonzentrationen in Maus- sowie Humanstudien, die sich bei Gewichtsverlust aber wieder reduzierten (284). Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die im Mittel geringere

gravide Gewichtszunahme bei Frauen mit GDM der GEDIVA-Studie mit der geringeren mittleren Konzentration des Eotaxins im Nabelschnurblut der Neugeborenen assoziiert ist. Gegen diese Hypothese spricht, dass in der Korrelationsanalyse keine Zusammenhänge zwischen Eotaxin und der Gewichtszunahme oder dem Geburtsgewicht hergestellt wurden. Die Korrelationsanalyse zeigte lediglich eine positive Korrelation des Chemokins mit anderen Zytokinen und dem Gestationsalter bei Geburt. Mit steigendem Gestationsalter konnten somit auch steigende Eotaxinkonzentrationen nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit sind keine vergleichbaren Studien bekannt, die die Ergebnisse der GEDIVA-Kohorte widerlegen oder stützen könnten.

Monozyten chemotaktisches Protein-1. Das pro-inflammatorische MCP-1 wird von einer Vielzahl von Zellen produziert (285). Seine Freisetzung wird durch oxidativen Stress sowie andere Zytokine und Wachstumsfaktoren induziert. Es ist vor allem an der Regulierung der Migration und Infiltration von Monozyten, T-Gedächtniszellen und natürlichen Killerzellen pro-inflammatorisch beteiligt und stellt eine wichtige Komponente des Immunsystems zur Abwehr von Viren dar.

In der GEDIVA-Studie zeigten sich im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Mittel niedrigere MCP-1-Werte als in der Kontrollgruppe. Nach Adjustierung für das Geburtsgewicht und das Geschlecht blieb MCP-1 im Nabelschnurblut Neugeborener von Müttern mit GDM jeweils erniedrigt im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen MCP-1 und dem Gestationsalter der Neugeborenen bei Entbindung in der Korrelationsanalyse festgestellt werden.

Eine 2016 veröffentlichte Studie untersuchte im Nabelschnurblut von 135 Neugeborenen den Zusammenhang zwischen Chemokinen und neonatalen Komplikationen (99). Die Konzentrationen der Chemokine MCP-1 und MIP-1 α lagen bei Reifgeborenen niedriger als bei Frühgeborenen, die vor der 32. SSW entbunden wurden (99). Hohe Konzentrationen dieser Zytokine wurden wiederum mit intrauteriner Inflammation und Frühgeburt in Verbindung gebracht (99). Otsubo et al. stellten die Hypothese eines Zusammenhangs beider Faktoren auf: pro-inflammatorische Zytokine stehen in Assoziation mit intrauteriner Inflammation, durch diese kommt es zur verfrühten Induktion von Wehen und zur vorzeitigen Entbindung mit erhöhten Raten an perinatalen Komplikationen (99). In der GEDIVA-Kohorte zeigten Neugeborene von Frauen mit GDM trotz im Mittel etwas niedrigeren Gestationsalters bei Geburt (Kontrollgruppe: 39,7 SSW versus GDM: 39,1 SSW) und im Mittel erhöhten maternalen inflammatorischen Werten bei Geburt (maternales CRP > 15mg/l in der

Kontrollgruppe: 5 % versus Frauen mit GDM: 18 %) niedrigere MCP-1-Werte. Die mögliche Ursache der unterschiedlichen Studienergebnisse könnte in einem starken Selektionsbias bestehen. Die Nabelschnurproben der Kohorte von Otsubo et al. wurden bei Neugeborenen auf der neonatalen Intensivstation entnommen, wo hypothetisiert werden kann, dass häufiger neonatale Komplikationen mit einhergehender Inflammation nachgewiesen werden können als bei Neugeborenen, die nicht intensivmedizinischer Behandlung bedurften (99).

Kanda et al. wiesen im Mausmodell einen Zusammenhang zwischen hoher MCP-1-Expression im Fettgewebe und erhöhter Insulinresistenz in den Mäusen nach (286). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen unserer Humanstudie. Kinder, die unter dem Einfluss von maternaler Insulinresistenz ausgetragen wurden, haben ein erhöhtes Langzeitrisiko, selbst eine Insulinresistenz zu entwickeln, obwohl in der GEDIA-Studie im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Mittel niedrigere MCP-1-Werte als in der Kontrollgruppe nachgewiesen wurden (287).

4.3.4 Th1-Zytokine

Th1-Zellen haben als Teil des spezifischen Immunsystems die Hauptfunktion in der Bekämpfung von intrazellulären Pathogenen. Dabei sezernieren sie vor allem die Zytokine IFN- γ , IL-2 und IL-12.

In den letzten Jahren bestand ein hohes Interesse an der Erforschung der Rolle der Inflammation als Vermittler der Programmierung metabolischer Krankheiten im Mutterleib als Folge ungünstiger intrauteriner Bedingungen (116). In der GEDIVA-Kohorte wurde dieses Thema ebenfalls untersucht.

Interferon- γ . Interferone zeigen antitumorale, antifibrotische, immunregulatorische und antivirale Eigenschaften (288). IFN- γ wird unter anderem von aktivierten Lymphozyten und während der Schwangerschaft auch von mononukleären Zellen der Dezidua sezerniert (289, 290).

In der GEDIVA-Subgruppe zeigten sich nach Ausschluss von Frauen, die in der Schwangerschaft rauchten oder während der Geburt eine Antibiotikatherapie erhielten, im Mittel niedrigere IFN- γ -Werte beim Vergleich im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM mit denen der Kontrollgruppe. In der multivariaten linearen Regressionsanalyse ließ sich nach Adjustierung für den Confounder Geburtsgewicht eine Tendenz zu im Mittel niedrigeren IFN- γ Werten nachweisen.

Tsunoda et al. wiesen bei Frauen, die in der Schwangerschaft rauchten, niedrigere IFN- γ -Werte als bei Nichtraucherinnen nach (271). Auch die Frauen mit GDM der GEDIVA-Kohorte gaben achtmal häufiger an, in der Schwangerschaft geraucht zu haben als Schwangere der Kontrollgruppe. Zudem spricht für den positiven Effekt von Rauchen auf die Konzentration des Th1-Zytokin IFN- γ , dass erst nach Ausschluss von Frauen, die in der Schwangerschaft rauchten oder während der Geburt eine Antibiotikatherapie erhielten niedrigere IFN- γ -Werte im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit GDM im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachgewiesen wurden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die die immunsuppressive Wirkung von Zigarettenrauch untersucht haben (291-293). Aufgrund der Mediatorfunktion der Plazentaschranke und der plazenta-eigenen Zytokinproduktion entspricht der maternale Inflammationsstatus nicht dem kindlichen Inflammationsstatus. Zur Einordnung der Studienergebnisse der GEDIVA-Kohorte bedarf es weiterer Untersuchungen zur Konzentration von IFN- γ im Nabelschnurblut sowie im maternalen Blut, um besser einschätzen zu können, zu welchen Anteilen maternales IFN- γ in den fetalen Kreislauf übergeht.

4.3.5 Zusammenhänge zwischen C-Peptid und Zytokinen im Nabelschnurblut

Die Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas kann durch den Labormarker C-Peptid, ein Abspaltprodukt des Proinsulins, erfasst werden. Erhöhte Konzentrationen des im Nabelschnurblut gemessenen C-Peptids sind mit einer Dysglykämie in der späten Schwangerschaft assoziiert. Daten von Gomes et al. lassen vermuten, dass Kinder von Frauen mit Adipositas und metabolischen Störungen in den letzten Wochen ihrer Schwangerschaft postnatal schneller Gewicht zunehmen und sich Übergewicht und Adipositas im Leben früher manifestieren (54).

In der GEDIVA-Studie zeigten sich in der Gruppe von Neugeborenen mit C-Peptid-Werten $\geq 0,94 \mu\text{g/l}$ im Vergleich zu Neugeborenen mit Werten unterhalb des Grenzwertes im Mittel niedrigere Zytokinkonzentrationen. Die pro-inflammatorischen Zytokine IL-1ra und IL-6, die Th1- und Th2-Zytokine IFN- γ und IL-4, IL-5 und die Chemokine und Wachstumsfaktoren Eotaxin, FGFbasic und GM-CSF lagen in der Gruppe der Neugeborenen mit Hyperinsulinämie bei Geburt (erhöhten C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut) im Mittel niedriger. In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine schwache negative Korrelation zwischen C-Peptid der Kontrollgruppe und den Zytokinen IL-1b, IL-4, IL-5, GM-CSF und Eotaxin (Anhang Abbildung A4).

Eine indische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut und dem Geschlecht der Neugeborenen und stellte fest, dass Jungen niedrigere C-Peptid-Konzentrationen zeigten, obwohl diese schwerer waren als Mädchen (294). Da Insulin einen intrauterinen Wachstumsfaktor darstellt, weist das geringere Geburtsgewicht in Kombination mit den höheren C-Peptid-Werten auf eine bei weiblichen Feten gesteigerte intrauterine Insulinresistenz hin (294).

In der internationalen HAPO-Studie konnte man starke, kontinuierliche Assoziationen zwischen den maternalen Glukosewerten des 75-g-oGTT in der Schwangerschaft und erhöhten C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut nachweisen (fetale Hyperinsulinämie) (41). Desoye und Nolan stellten die Hypothese auf, dass es durch den fetalen Hyperinsulinismus bei maternaler Hyperglykämie getriggert durch die somit entstehenden verminderten fetalen Blutglukosekonzentrationen und den erhöhten Glukose-Gradienten zwischen maternalem und fetalem Anteil der Plazenta zu einem sogenannten „fetoplacental glucose steal phenomenon“ kommen würde (295, 296). Kennzeichen des fetalen Hyperinsulinismus ist die diabetische Fetopathie mit möglichen Folgen wie exzessiver fetaler Fettgewebs-Aggregation und LGA-Geburtsgewicht sowie postpartaler Hypoglykämie durch die stark beschleunigte fetale Glukoseaufnahme ins Gewebe (295, 297). In einer Studie an Kindern mit Typ-1-Diabetes wurde ähnlich den Daten der GEDIVA-Studie eine inverse Korrelation zwischen IL-6 und C-Peptid festgestellt (298). In einer iranischen Kohorte wurde gezeigt, dass Neugeborene von Frauen mit GDM sowie makrosome Neugeborene höhere C-Peptid-Werte haben als Neugeborene der Kontrollgruppe (299). Kadakia et al. wiesen nach, dass unter anderem auch Triglyceride und Ketonkörper im Nabelschnurblut eine negative Assoziation mit C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut hatten (300). Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung für den maternalen BMI und maternale Nüchternblutglukosewerte (Blutentnahmen wurden im Mittel in der 28. SSW im Rahmen der HAPO-Studie durchgeführt) bestehen (300). Als Erklärungsansatz sahen Kadakia et al. externe Einflüsse auf das heranwachsende Kind wie Ernährung und daraus resultierende Insulinsekretion sowie sportliche Betätigung, die diese inverse Beziehung im Laufe der Adoleszenz umkehren (300). In der HAPO Follow-up Study wurde eine positive Assoziation zwischen den C-Peptid-Werten im Nabelschnurblut und kindlichem BMI (durchschnittlich 6 Jahre alt), Körperfettmasse, prozentualer Körperfettanteil und Hautfaltendicke nachgewiesen (301).

Nur wenige bereits existierende Studien untersuchten Zusammenhänge zwischen C-Peptid aus Nabelschnurblut und maternalen metabolischen Markern oder fetalen Parametern. (294, 299-

302). Die Assoziation zwischen C-Peptid und Zytokinen aus Nabelschnurblut stand bisher nicht im Fokus der Forschung. Es bedarf weiterer Studien, um diese Zusammenhänge zwischen metabolischen Markern und Veränderungen im Zytokinprofil im Nabelschnurblut besser verstehen zu können.

4.4 Stärken und Limitierungen

Die GEDIVA-Studie ermöglicht durch das gut definierte, prospektive Studiendesign mit der Erhebung einer Vielzahl von Parametern diverse statistische Analysen einschließlich Assoziationsanalysen mittels Regressionsmodellen und Adjustierung mittels potentieller Confounder. Eine weitere Stärke der Studie ist die Messung aus qualitativ hochwertigem, unter optimalen Voraussetzungen gewonnenem Probenmaterial und die präzise Dokumentation vieler maternaler und kindlicher Einflussfaktoren. Die wichtigste Stärke dieser Studie liegt in der maximalen Optimierung der präanalytischen, analytischen und postanalytischen Abläufe nach einem definierten Standard Operating Procedure. Die nachvollziehbare Dokumentation der Abläufe bei Geburt, standardisierte Nabelschnurblutentnahme durch geschulte Mitarbeiter, zeitlich rasche Bearbeitung der Probe im Labor und sofortige Lagerung bei -80°C ermöglichten es, kontinuierlich die außerordentlich hohe Qualität des Probenmaterials zu gewährleisten. Die maternalen Blutparameter (HbA1c und CRP bei Entbindung) und die der Neugeborenen (C-Peptid) wurden in einem Labor zentral gemessen und ausgewertet, um die analytische Variabilität möglichst klein zu halten. In den meisten anderen Studien war dies nicht gegeben.

Für die Subgruppe zur Messung eines Zytokinprofils von 27 Zytokinen im Nabelschnurblut wurden Studienteilnehmerinnen aus den Analysen ausgeschlossen, bei denen erhöhte Zytokin-Konzentrationen aufgrund anderer Faktoren, wie erhöhtes maternales CRP, erhöhter maternaler BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$, Gestationsalter ≤ 37 . SSW oder eine Chorioamnionitis auftraten. Dadurch wurde eine Minimierung von verzerrenden Effekten erreicht. Darüber hinaus wurden die Frauen mit GDM nach Alter und BMI mit Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe gepaart („matching“), um die Einflüsse potentiell wichtiger Confounder-Faktoren möglichst gering zu halten.

Die hohe Reliabilität der Daten basiert darauf, dass der Großteil der Studiendaten direkt aus Primärquellen wie der Patientenakte, dem Geburtsbericht oder dem Mutterpass entnommen wurden und nicht retrospektiv erfragt wurden. Der maternale BMI wurde aus dem ersten in der Schwangerschaft gemessenen Gewicht berechnet, um die Verzerrung bei einer Befragung durch mögliche soziale Erwünschtheit und einen Recall-Bias, das heißt eine Fehleinschätzung durch nicht korrekte Erinnerung, möglichst gering zu halten (303). Informationen zum maternalen Rauchverhalten in der Schwangerschaft, FFQ, sozioökonomischen Status, GDM-Therapie und GDM in vorherigen Schwangerschaften wurden durch zwei geschulte Mitarbeiterinnen erhoben. Der Interviewer-Bias konnte dadurch minimiert werden. Die

Ergebnisse der GDM-Diagnostik wurden retrospektiv nach der aktuellen Leitlinie der DGGG und DDG reevaluiert und damit die klinischen Diagnosen für eine größere Exaktheit überprüft (1). Keine Studienteilnehmerin musste aufgrund unvollständiger Datensätze aus den Analysen ausgeschlossen werden. Bei lediglich 2 % der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen kam es im Verlauf der Studie zu einem Drop-out. Zudem wiesen wir nach, dass es zu keiner Stichprobenverzerrung durch eine ungleiche Zusammensetzung zwischen der Gesamtkohorte und der Subgruppe mit Zytokinprofil kam. Somit kann ein Selektions-Bias weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der GEDIVA-Kohorte zeigten trotz kleiner Fallzahl (n=137) bei einigen klinischen Parametern hohe Übereinstimmungen mit Studien, in denen höhere Zahlen an Studienteilnehmerinnen untersucht wurden. Unter anderem stimmte das niedrigere Gestationsalter bei Neugeborenen von Frauen mit GDM mit den Ergebnissen der Atlantic D.I.P.-Studie (n=3.248) und der internationalen HAPO-Studie (n=25.505) überein (41, 71).

Folgende Limitierungen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse der GEDIVA-Studie beachtet werden: die Verzehrhäufigkeit von 25 verschiedenen Lebensmitteln während jedes Schwangerschaftstrimesters wurde retrospektiv im persönlichen Interview während des postpartalen Krankenhausaufenthaltes erfragt und dokumentiert. Diese Fragen wurden allein aus dem Gedächtnis der Frauen beantwortet, wodurch es zu einem Recall-Bias und einer möglichen Unter- oder Überschätzung gekommen sein könnte. Jedoch wurde sehr zeitnah befragt.

Die Studie wurde monozentrisch in einem Universitätsklinikum in München durchgeführt, und Studienteilnehmerinnen verschiedener Ethnien haben teilgenommen. Der Einfluss der Ethnizität auf das Zytokinprofil der Neugeborenen konnte aufgrund der kleinen Fallzahl nicht untersucht werden. Durch das Studiendesign der GEDIVA-Kohorte ist ein Response-Bias, also eine Verzerrung durch Einverständnis einer bestimmten Personengruppe zur Teilnahme an der Studie, nicht auszuschließen. In dieser Selektion könnte eine mögliche Ursache für den höheren Anteil an Schwangeren mit hohem sozioökonomischen Status in der Kontrollgruppe im Vergleich zur GDM-Studiengruppe liegen, da die Teilnahme-Rate in Studiengruppen aufgrund des Krankheitsverständnisses allgemein höher als in Kontrollgruppen ist.

Die kleine Kohortengröße der Subgruppe, die die Kriterien für das Zytokinprofil im Nabelschnurblut erfüllt hat, stellt eine weitere Limitierung dar. Dadurch war eine Adjustierung für lediglich eine begrenzte Anzahl an Confoundern möglich und die Analysen sind als explorativ und hypothesengenerierend zu werten. Auch wurde keine Korrektur für

multiples Testen vorgenommen. Die Ergebnisse benötigen eine Konfirmation über weitere Studien im Nabelschnurblut.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Weltweit steigende Prävalenzen von GDM, die ursächlich auf höhere Anteile von Frauen mit Übergewicht und Adipositas im fortpflanzungsfähigen Alter sowie ein höheres Durchschnittsalter bei Entbindung zurückzuführen sind, bekräftigen die große Relevanz der Erforschung der Konsequenzen eines GDM. Die negativen Auswirkungen eines GDM auf die metabolische Gesundheit von zwei Generationen unterstreichen die Notwendigkeit zur weiterführenden Forschung in diesem Bereich. Ein mögliches Bindeglied zwischen chronischer, maternaler Hyperglykämie und fetaler Prägung liegt in der Veränderung inflammatorischer Signalwege bei Mutter und Kind. Ein Ansatzpunkt aktueller Studien stellt die Analyse inflammatorischer Zytokine bei Frauen mit GDM dar (261, 304-306). Die Auswirkungen eines GDM auf das Zytokinprofil Neugeborener sollten aber gleichermaßen im Fokus künftiger Studien stehen, um die bestehenden Wissenslücken zu schließen.

Analysen der prospektiven GEDIVA-Studie lassen vermuten, dass die maternale „low-grade inflammation“ und damit einhergehende maternale metabolische Veränderungen sich auch auf die Zytokine IL-2, IL-4, IL-5, Eotaxin und MCP-1 im Nabelschnurblut auswirken. Die verminderten Konzentrationen könnten eine Schutzfunktion der Plazentaschranke vor intrauteriner Inflammation oder eine „nicht-responsive“ Dysfunktion, also ein Nichtansprechen auf einen äußeren Reiz, des Immunsystems des Neugeborenen darstellen. Der zu erzielende Effekt dieser Veränderung könnte darin liegen, den heranwachsenden Feten vor negativen äußeren Einflüssen des maternalen Stoffwechsels zu schützen. Eine verminderte Konzentration dieser Zytokine im maternalen Blut, Nabelschnurblut und im Mausmodell wurde ebenfalls mit Insulinresistenz, Diabetes, Gewichtsverlust und Rauchen in Verbindung gebracht (271, 274, 275, 280, 281, 284).

Kinder von Frauen mit GDM haben ein hohes Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt selbst metabolische Störungen wie Übergewicht und Typ-2-Diabetes zu entwickeln (93-95, 307). Unklar bleibt weiterhin, wie es pathophysiologisch in der fetalen und neonatalen Phase zur „(Fehl-) Programmierung“ dieser metabolischen Störungen kommt. Es bedarf großer prospektiver, longitudinaler Validierungsstudien, um die Bedeutung der Zytokine als ein mögliches mechanistisches Bindeglied zwischen maternalem GDM, fetaler Programmierung und späteren metabolischen Störungen bei den Kindern zu klären. Aufbauend auf neuen

Erkenntnissen könnten transgenerationale Präventionsmaßnahmen auf der Basis möglicherweise prädiktiver „Zytokin-Marker“ bei Geburt entwickelt und bei „Hochrisiko“-Kindern eine Verbesserung der metabolischen Gesundheit bereits vor der Manifestation metabolischer Erkrankungen erreicht werden. Dadurch könnten bereits entwickelte Prädiktionsmodelle für die Früherkennung einer übermäßigen Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren, wie das von Gomes et al. basierend auf der PEACHES-Kohorte, erweitert werden (177).

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-008.html> (Zugriff am 16.04.2023) 2018.
2. Meregaglia M, Dainelli L, Banks H, Benedetto C, Detzel P, Fattore G. The short-term economic burden of gestational diabetes mellitus in Italy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):58.
3. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 - Geburtshilfe Verfügbar: <https://iqtig.org/qs-verfahren/peri/#analysis46> (Zugriff am 16.04.2023) 2021
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 10th Edition 2021 Verfügbar: <https://diabetesatlas.org/data/en/indicators/14/> (Zugriff am 16.04.2023) 2021
5. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel-Recommended Criteria -The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-8.
6. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-13.
7. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *Journal of Diabetes Research*. 2019;eCollection.
8. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(5 Suppl 2):1674-83.
9. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
10. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010;53(10):2167-76.
11. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(4):903-16.
12. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. β -Cell Adaptation in Pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18 Suppl 1:63-70.
13. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101-14.
14. Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, Cetin I. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta*. 2003;24(4):343-7.
15. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(5):643-51.
16. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(1):47-51.
17. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herreral E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*. 1996;37(2):299-308.
18. Hadden D, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). *Diabetologia*. 1989;32(8):625.
19. Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nord Med*. 1952;47(30):1049.
20. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):479-87.

21. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:251-60.
22. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):E3342.
23. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Jr., Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 2015;64(2):327-34.
24. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-81.
25. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2306-11.
26. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(11):4854-8.
27. Dalfra MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:602477.
28. Kleinberger JW, Maloney KA, Pollin TL. The Genetic Architecture of Diabetes in Pregnancy: Implications for Clinical Practice. *Am J Perinatol*. 2016;33(13):1319-26.
29. Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56(5):1481-5.
30. Brüll V, Hucklenbruch-Rother E, Ensenauer R. Programmierung von kindlichem Übergewicht durch perinatale Überflusssituation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2015;164(2):99-105.
31. Block T, El-Osta A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. *Atherosclerosis*. 2017;266:31-40.
32. Shen H, Liu X, Chen Y, He B, Cheng W. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(12):e013509.
33. Knopp RH, Chapman M, Bergelin R, Wahl PW, Warth MR, Irvine S. Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*. 1980;3(3):416-20.
34. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:246-50.
35. Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. Verfügbar: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf (Zugriff am 16.04.2023) 2017.
36. Mishra S, Rao CR, Shetty A. Trends in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:5489015.
37. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
38. Knopp RH. John B. O'Sullivan a pioneer in the study of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):943-4.
39. Brown FM, Wyckoff J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):85.
40. McMillin JM, Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Blood Glucose in Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3 ed. Boston Butterworths; 1990.
41. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991-2002.
42. 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.

43. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Verfügbar: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975> (Zugriff am 16.04.2023) 2013.
44. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015;131 Suppl 3:173-211.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) Anlage 6 – Merkblatt: Test auf Schwangerschaftsdiabetes. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/170/> (Zugriff am 16.04.2023) 2016.
46. van Leeuwen M, Louwse MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB, et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG*. 2012;119(4):393-401.
47. Goldberg RJ, Ye C, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, et al. Circadian variation in the response to the glucose challenge test in pregnancy: implications for screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1578-84.
48. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose. *World J Diabetes*. 2016;7(14):279-89.
49. Buhling KJ, Elze L, Henrich W, Starr E, Stein U, Siebert G, et al. The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;113(2):145-8.
50. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes a reappraisal of HbA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(12):1159-63.
51. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574-80.
52. Nielsen L, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen M, Jensen D, et al. HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1200-1.
53. Ensenauer R, Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, Zwafink C, Anzill S, et al. Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *Clin Chem*. 2015;61(11):1381-90.
54. Gomes D, von Kries R, Delius M, Mansmann U, Nast M, Stubert M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(10):e1002681.
55. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med*. 2011;40(1):11-7.
56. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:61-78.
57. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020;12(10):3050.
58. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, William SJ, Jeffries WS, et al. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.
59. O'Reilly MW, Avalos G, Denny MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):953-9.
60. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Rasmussen KM, Yaktine AL. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines* National Research Council of the National Academies. Washington, DC: National Academies Press (US); 2009.

61. World Health Organisation. Physical status: the use and interpretation of antropometry. WHO Technical Report Series. Verfügbar: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003> (Zugriff am 16.04.2023) 1995.
62. Davenport MH, Mottola MF, McManus R, Gratton R. A walking intervention improves capillary glucose control in women with gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008;33(3):511-7.
63. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A Prospective Study of Pregravid Physical Activity and Sedentary Behaviors in Relation to the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):543-8.
64. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6151.
65. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2013;47(10):630-6.
66. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2604-13.
67. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res*. 2017;184:101-7.
68. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1044-7.
69. Butler NR, Goldstein H, Ross EM. Cigarette smoking in pregnancy: Its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br Med J*. 1972;2(5806):127-30.
70. Kleinwechter H, Schafer-Graf U, Buhner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association (DDG) and the German Association for Gynaecology and Obstetrics (DGOG). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):395-405.
71. Bogdanet D, Egan AM, Reddin C, Kgosidialwa O, Kirwan B, Carmody L, et al. ATLANTIC DIP: Insulin Therapy for Women With IADPSG-Diagnosed Gestational Diabetes Mellitus. Does It Work? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):849-57.
72. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, et al. New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2014;218:210-7.
73. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2022;10(1).
74. Bhat M, N RK, Sarma SP, Menon S, V SC, S GK. Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):91-6. .
75. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008;8:31.
76. Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*. 2010;27(4):436-41.
77. Xiong X, Saunders L, Wang F, Demianczuk N. Gestational diabetes mellitus prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001;75(3):221-8.
78. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9987):2600-5.
79. Di Bernardo S, Mivelaz Y, Epure AM, Vial Y, Simeoni U, Bovet P, et al. Assessing the consequences of gestational diabetes mellitus on offspring's cardiovascular health: MySweetHeart Cohort study protocol, Switzerland. *BMJ Open*. 2017;7(11):e016972.
80. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012;125(11):1367-80.

81. Li J-W, He S-Y, Liu P, Luo L, Zhao L, Xiao Y-B. Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(32).
82. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2078-83.
83. Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, Lapolla A. Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:2070926.
84. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
85. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care.* 2004 27(5):1194-9.
86. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1248-54.
87. Bozkurt L, Gobl CS, Tura A, Chmelik M, Prikoszovich T, Kosi L, et al. Fatty liver index predicts further metabolic deteriorations in women with previous gestational diabetes. *PLoS One.* 2012;7(2):e32710.
88. 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.
89. 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):e2875.
90. Hung TH, Chuang YC, Chu FC, Huang L, Shaw SW, Hsieh TT, et al. Risk factors for abnormal postpartum glycemic states in women diagnosed with gestational diabetes by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *J Diabetes Investig.* 2021;12(5):859-68.
91. Greiner GG, Viehmann A, Linnenkamp U, Wilm S, Leve V, Neuenschwander M, et al. Study protocol for a mixed methods exploratory investigation of aftercare services for gestational diabetes in women to develop a new patient-centred model in Germany: the GestDiNa_basic study. *BMJ Open.* 2021;11(8):e046048.
92. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2014;31(3):292-301.
93. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenaer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med.* 2013;30(12):1449-56.
94. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1745-50.
95. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008;31(2):340-6.
96. Ott R, Pawlow X, Weiss A, Hofelich A, Herbst M, Hummel N, et al. Intergenerational Metabolomic Analysis of Mothers with a History of Gestational Diabetes Mellitus and Their Offspring. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24).
97. Dinarello CA. Historical Review of Cytokines. *Eur J Immunol.* 2007;37 Suppl 1:34-45.
98. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *The BMJ.* 2000;321(7258):424.
99. Otsubo Y, Hashimoto K, Kanbe T, Sumi M, Moriuchi H. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation. *PLoS One.* 2017;12(5):e0175082.
100. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2012;144(6):661-8.
101. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221(1):80-7.

102. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007;29(2):95-113.
103. Wegmann T, Lin H, Guilbert L, Mosmann T. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today.* 1993;14(7):353-6.
104. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Romagnani S, Le Bouteiller P. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):9.
105. Burke SD, Barrette VF, Gravel J, Carter AL, Hatta K, Zhang J, et al. Uterine NK cells, spiral artery modification and the regulation of blood pressure during mouse pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):472-81.
106. Ashkar AA, Croy BA. Functions of uterine natural killer cells are mediated by interferon gamma production during murine pregnancy. *Semin Immunol.* 2001;13(4):235-41.
107. Fernandez E, Lolis E. Structure, Function, and Inhibition of Chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:469-99.
108. Du MR, Wang SC, Li DJ. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(5):438-48.
109. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
110. Wellen KE. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111-9.
111. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-801.
112. Zak P, Soucek M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes. *Physiol Res.* 2019;68(3):395-408.
113. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal.* 2014;2014:926932.
114. Mitchell AM, Porter K, Christian LM. Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychol.* 2018;37(2):114-24.
115. Dosch NC, Guslits EF, Weber MB, Murray SE, Ha B, Coe CL, et al. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood. *J Pediatr.* 2016;172:20-8.
116. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(7):709-15.
117. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45.
118. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(10):4137-43.
119. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
120. Tsiotra PC, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis SA, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2018;101:157-66.
121. Bastard JP, Maachi M, van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose Tissue IL-6 Content Correlates with Resistance to Insulin Activation of Glucose Uptake both in Vivo and in Vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(5):2084-9.
122. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4196-200.
123. Amirian A, Mahani MB, Abdi F. Role of interleukin-6 (IL-6) in predicting gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(4):407-16.
124. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3338-42.

125. Morisset AS, Dube MC, Cote JA, Robitaille J, Weisnagel SJ, Tchernof A. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(5):524-30.
126. Morisset AS, Huot C, Legare D, Tchernof A. Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(7):1487-92.
127. Lopez-Tinoco C, Roca M, Fernandez-Deudero A, Garcia-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine.* 2012;58(1):14-9.
128. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes.* 2003;52(12):2951-8.
129. Stirn L, Kovarova M, Perschbacher S, Michlmaier R, Fritsche L, Siegel-Axel D, et al. BMI-Independent Effects of Gestational Diabetes on Human Placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3299-309.
130. Li J, Li Y, Zhou X, Wei L, Zhang J, Zhu S, et al. Upregulation of IL-15 in the placenta alters trophoblasts behavior contributing to gestational diabetes mellitus. *Cell Biosci.* 2021;11(1):33.
131. Keckstein S, Pritz S, Amann N, Meister S, Beyer S, Jegen M, et al. Sex Specific Expression of Interleukin 7, 8 and 15 in Placentas of Women with Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8026.
132. Lappas M, Mitton A, Permezel M. In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J Endocrinol.* 2010;204(1):75-84.
133. Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen Smirnakis K, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and Glucose Intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27(1):21-7.
134. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1199-205.
135. Ensenauer R, Gmach J, Nehring I, Von Kries R. Increased hemoglobin A(1c) in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clin Chem.* 2012;58(7):1152-4.
136. von Kries R, Ensenauer R, Beyerlein A, Amann-Gassner U, Hauner H, Schaffrath Rosario A. Gestational weight gain and overweight in children: Results from the cross-sectional German KiGGS study *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(1):45-52.
137. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes *Diabetes Care.* 2017;40 Suppl. 1.
138. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoelt B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia are leading causes of complications during pregnancy. *Early Hum Dev.* 2012;88(3):179-84.
139. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. S3-Leitlinie Adipositas und Schwangerschaft. 1. Auflage <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-081.html> (Zugriff am 16.04.2023) 2018.
140. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):597-604.
141. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html> (Zugriff 16.04.2023) 2019.
142. European Society of Cardiology, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147-97.
143. Winkler G, Döring A. Validation of a short qualitative food frequency list used in several German large scale surveys. *Z Ernährungswiss.* 1998;37:234-41.
144. Winkler G, Schwertner B, Döring A. Kurzmethoden zur Charakterisierung des Ernährungsmusters: Einsatz und Auswertung eines Food-Frequency-Fragebogens. *Ernährungs-Umschau.* 1995;42 Heft B.

145. Böhm A, Ellsasser G, Ludecke K. The Brandenburg social index: a tool for health and social reporting at regional and communal levels in the analysis of data of school beginners. *Gesundheitswesen*. 2007;69(10):555-9.
146. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The National Glycohemoglobin Standardization Program A five year progress report. *Clin Chem Lab Med*. 2001;47(11):1985-92.
147. Sacks DB, John WG. Interpretation of Hemoglobin A1c Values. *JAMA*. 2014;311(22):2271-2.
148. Yousefzadeh G, Shokoohi M, Hojat H, Eftekhari N, Enhesari A, Sheikhvatan M. Increased Carotid Artery Intima-Media Thickness in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Tehran Heart Cent*. 2012;7(4):156-9.
149. Romero R EJ, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11.
150. Bantlig F, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus preliminary report. *CMAJ*. 1922.
151. French BM, Sendil S, Sepuru KM, Ranek J, Burdorf L, Harris D, et al. Interleukin-8 mediates neutrophil-endothelial interactions in pig-to-human xenogeneic models. *Xenotransplantation*. 2018;25(2):e12385.
152. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief 360*. 2020:1-8.
153. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10(2):194-203.
154. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070-6.
155. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergstrom A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG*. 2019;126(8):984-95.
156. Najafi F, Hasani J, Izadi N, Hashemi-Nazari S-S, Namvar Z, Shamsi H, et al. Risk of gestational diabetes mellitus by pre-pregnancy body mass index: A systematic review and meta-analysis *Diabetes Metab Syndr*. 2021;14(4).
157. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S262-8.
158. Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, Furler SM, Denyer GS, Charlesworth JA, et al. Inflammation, insulin resistance, and adiposity a study of first-degree relatives of type 2 diabetic subject. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2033-40.
159. Pérez-Pérez A, Maymó JL, Gambino YP, Guadix P, Dueñas JL, Varone CL, et al. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: possible role of leptin. *Horm Metab Res* 2013;45(6):436-42.
160. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab*. 2015;41(5):393-400.
161. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang G, Magann EF, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):332-46.
162. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):308-18.
163. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998;197(2):476-80.
164. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598.
165. Viecceli C, Remonti LR, Hirakata VN, Mastella LS, Gnielka V, Oppermann ML, et al. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2017;18(5):567-80.

166. Cwiek D, Lubkowska A, Zimny M, Szymoniak K, Sipak-Szmigiel O. Weight Gain during and after Pregnancy in Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Preliminary Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19).
167. Gante I, Amaral N, Dores J, Almeida MC. Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:249.
168. Liu Y, Dai W, Dai X, Li Z. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy: a 13-year study of 292,568 cases in China. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):905-11.
169. Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, Fenske N, Hauner H, Nennstiel-Ratzel U, et al. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):505-12.
170. Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):212-9.
171. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Stuebe AM, Kleinman KP, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):61 e1-7.
172. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS, Suchindran C. The relationship between pregnancy weight gain and glucose tolerance status among black and white women in central North Carolina. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1629-35.
173. Tovar A, Must A, Bermudez OI, Hyatt RR, Chasan-Taber L. The impact of gestational weight gain and diet on abnormal glucose tolerance during pregnancy in Hispanic women. *Matern Child Health J*. 2009;13(4):520-30.
174. Qi Y, Sun X, Tan J, Zhang G, Chen M, Xiong Y, et al. Excessive gestational weight gain in the first and second trimester is a risk factor for gestational diabetes mellitus among women pregnant with singletons: A repeated measures analysis. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1651-60.
175. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):737-44.
176. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, Myatt L, Roberts JM, Spong CY, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1227-33.
177. Gomes D, Le L, Perschbacher S, Haas NA, Netz H, Hasbargen U, et al. Predicting the earliest deviation in weight gain in the course towards manifest overweight in offspring exposed to obesity in pregnancy: a longitudinal cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):156.
178. Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, Alvarez MC, Arce MA, Rodriguez K, et al. Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2233-8.
179. Meinila J, Valkama A, Koivusalo SB, Stach-Lempinen B, Rono K, Lindstrom J, et al. Is improvement in the Healthy Food Intake Index (HFII) related to a lower risk for gestational diabetes? *Br J Nutr*. 2017;117(8):1103-9.
180. Sedaghat F, Akhoondan M, Ehteshami M, Aghamohammadi V, Ghanei N, Mirmiran P, et al. Maternal Dietary Patterns and Gestational Diabetes Risk: A Case-Control Study. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5173926.
181. Mari-Sanchis A, Diaz-Jurado G, Basterra-Gortari FJ, de la Fuente-Arrillaga C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Association between pre-pregnancy consumption of meat, iron intake, and the risk of gestational diabetes: the SUN project. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):939-49.
182. Schoenaker D, Mishra G, Callaway L, Soedamah-Muthu S. The Role of Energy, Nutrients, Foods, and Dietary Patterns in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(1):16-23.
183. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, Bowers K, Rich-Edwards J, Rosner B, et al. Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):289-95.
184. Tong M, Longato L, de la Monte SM. Early limited nitrosamine exposures exacerbate high fat diet-mediated type 2 diabetes and neurodegeneration. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:4.

185. Li Z, Xu W, Su Y, Gao K, Chen Y, Ma L, et al. Nicotine induces insulin resistance via downregulation of Nrf2 in cardiomyocyte. *Mol Cell Endocrinol* 2019;495:110507.
186. Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, Kerege A, Playdon M, Samek AM, et al. Novel and Reversible Mechanisms of Smoking-Induced Insulin Resistance in Humans. *Diabetes*. 2012;61(12):3156-66.
187. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-64.
188. Jeong SH, Joo HJ, Kwon J, Park EC. Association Between Smoking Behavior and Insulin Resistance Using Triglyceride-Glucose Index Among South Korean Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4531-e41.
189. Hummel M, Baumgarten A, Hummel S, König S, Ziegler AG. Rauchverhalten während der Schwangerschaft bei Frauen mit Typ-1-Diabetes oder Gestationsdiabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(21):1153-8.
190. Kim MK, Han K, You SY, Kwon HS, Yoon KH, Lee SH. Prepregnancy smoking and the risk of gestational diabetes requiring insulin therapy. *Sci Rep*. 2020;10(1):13901.
191. Morales-Suarez-Varela M, Peraita-Costa I, Perales-Marin A, Llopis-Morales A, Llopis-Gonzalez A. Risk of Gestational Diabetes Due to Maternal and Partner Smoking. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2).
192. Beard E, Brown J, Jackson SE, West R, Kock L, Boniface S, et al. Independent associations between different measures of socioeconomic position and smoking status: A cross-sectional study of adults in England. *Nicotine Tob Res*. 2020.
193. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123579.
194. England LJ, Levine RJ, Qian C, Soule LM, Schisterman EF, Yu KF, et al. Glucose Tolerance and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Nulliparous Women Who Smoke during Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;160(12):1205-13.
195. 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.
196. Bo S, Menato G, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Repetti E, et al. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. *Diabetes Metab J*. 2002;28(2):139-40.
197. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):445-52.
198. Cohen S, Doyle WJ, Baum A. Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosom Med*. 2006;68(3):414-20.
199. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34(1):223-9.
200. Drewnowski A, Moudon AV, Jiao J, Aggarwal A, Charreire H, Chaix B. Food environment and socioeconomic status influence obesity rates in Seattle and in Paris. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):306-14.
201. Parks SE, Housemann RA, Brownson RC. Differential correlates of physical activity in urban and rural adults of various socioeconomic backgrounds in the United States. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(1):29-35.
202. Boniface S, Lewer D, Hatch SL, Goodwin L. Associations between interrelated dimensions of socio-economic status, higher risk drinking and mental health in South East London: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229093.
203. Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):813-23.
204. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hultén LM, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):387-94.
205. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, et al. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0126490.

206. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, Mihalache R, Heinonen S, Gravett MG, et al. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):586-94.
207. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. Changes of serum pentraxin-3 and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224739.
208. Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:549748.
209. Sifnaios E, Mastorakos G, Psarra K, Panagopoulos ND, Panoulis K, Vitoratos N, et al. Gestational Diabetes and T-cell (Th1/Th2/Th17/Treg) Immune Profile. *In Vivo.* 2019;33(1):31-40.
210. Qiu C, Sorensen T, Luthy D, Williams M. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of GDM. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(5):377-84.
211. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker J, Thadhani R. First-Trimester C-Reactive Protein and Subsequent Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(3):819-24.
212. Cho HY, Jung I, Kim SJ. The association between maternal hyperglycemia and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4712.
213. Lu MC, Huang SS, Yan YH, Wang P. Use of the National Diabetes Data Group and the Carpenter-Coustan criteria for assessing gestational diabetes mellitus and risk of adverse pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:231.
214. Kim W, Park SK, Kim YL. Gestational diabetes mellitus diagnosed at 24 to 28 weeks of gestation in older and obese Women: Is it too late? *PLoS One.* 2019;14(12):e0225955.
215. Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(2):103-8.
216. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):467 e1-6.
217. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, Lucisano G, Pellegrini F, Giunta L, et al. Improvement of selective screening strategy for gestational diabetes through a more accurate definition of high-risk groups. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):87-93.
218. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes.* 2015;6(6):782-91.
219. Caissutti C, Berghella V. Scientific Evidence for Different Options for GDM Screening and Management: Controversies and Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2746471.
220. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Gestational Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement *JAMA.* 2021;326(6):531-8.
221. Waters TP, Dyer AR, Scholtens DM, Dooley SL, Herer E, Lowe LP, et al. Maternal and Neonatal Morbidity for Women Who Would Be Added to the Diagnosis of GDM Using IADPSG Criteria: A Secondary Analysis of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2204-10.
222. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference on Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. NIH Consensus Development Conference Statements. Verfügbar: https://consensus.nih.gov/2013/docs/Gestational_Diabetes_Mellitus508.pdf (Zugriff am 16.04.2023)
2013. p. 1-31.
223. Saeedi M, Cao Y, Fadl H, Gustafson H, Simmons D. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108642.
224. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ, et al. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med.* 2022;387(7):587-98.
225. Agarwal MM, Dhath GS, Othman Y. Gestational diabetes in a tertiary care hospital: implications of applying the IADPSG criteria. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(2):373-8.
226. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):326 e1-9.

227. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442-50.
228. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339-48.
229. Alvarez-Silvares E, Bermúdez-González M, Vilouta-Romero M, García-Lavandeira S, Seoane-Pillado T. Prediction of insulin therapy in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies *J Perinat Med*. 2022;50(5):608-19.
230. Ford HL, Champion I, Wan A, Reddy M, Mol BW, Rolnik DL. Predictors for insulin use in gestational diabetes mellitus *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:177-81.
231. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017 130(1):e17-e37.
232. Cheung NW, Jiang S, Athayde N. Impact of the IADPSG criteria for gestational diabetes, and of obesity, on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58(5):553-9.
233. Kintiraki E, Goulis D, Mameletzi S, Kasmias S, Athanasiadis A, Assimakopoulos E, et al. Large- and small-for-gestational-age neonates born by women with gestational diabetes mellitus diagnosed by the new IADPSG criteria: a case-control study of 289 patients and 1 108 controls. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013;121(5):262-5.
234. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946.
235. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management. 2 ed. Copenhagen: William & Wilkins; 1967. 128-37. p.
236. Melby MK, Yamada G, Surkan PJ. Inadequate gestational weight gain increases risk of small-for-gestational-age term birth in girls in Japan: A population-based cohort study. *Am J Hum Biol*. 2016;28(5):714-20.
237. Xu Z, Wen Z, Zhou Y, Li D, Luo Z. Inadequate weight gain in obese women and the risk of small for gestational age (SGA): a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(3):357-67.
238. Visser GH, de Valk HW. Is the evidence strong enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):260-4.
239. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ*. 2012;344:e3502.
240. Cundy T. Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes--a pause for thought? *Diabet Med*. 2012;29(2):176-80.
241. Wong T, Barnes RA, Ross GP, Cheung NW, Flack JR. Are the Institute of Medicine weight gain targets applicable in women with gestational diabetes mellitus? *Diabetologia*. 2017;60(3):416-23.
242. Hummel S, Hummel M, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler AG. Breastfeeding in women with gestational diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(5):180-4.
243. Finkelstein SA, Keely E, Feig DS, Tu X, Yasseen AS, Walker M. Breastfeeding in women with diabetes: lower rates despite greater rewards. A population-based study. *Diabet Med*. 2013;30(9):1094-101.
244. Nguyen PTH, Pham NM, Chu KT, Van Duong D, Van Do D. Gestational Diabetes and Breastfeeding Outcomes: A Systematic Review. *Asia Pac J Public Health*. 2019;31(3):183-98.
245. Manerkar K, Harding J, Conlon C, McKinlay C. Maternal gestational diabetes and infant feeding, nutrition and growth: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2020;123(11):1201-15.
246. Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, et al. Association of Breast-feeding and Early Childhood Overweight in Children From Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1105-7.
247. Sparud-Lundin C, Wennergren M, Elfvin A, Berg M. Breastfeeding in women with type 1 diabetes: exploration of predictive factors. *Diabetes Care*. 2011;34(2):296-301.
248. Hummel S, Winkler C, Schoen S, Knopff A, Marienfeld S, Bonifacio E, et al. Breastfeeding habits in families with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(6):671-6.

249. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2819-23.
250. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328(7445):915.
251. Webster J, Moore K, McMullan A. Breastfeeding Outcomes for Women with Insulin Dependent Diabetes. *J Hum Lact*. 1995;11(3):195-200.
252. Bromiker R, Rachamim A, Hammerman C, Schimmel M, Kaplan M, Medoff-Cooper B. Immature sucking patterns in infants of mothers with diabetes. *J Pediatr*. 2006;149(5):640-3.
253. Pinheiro TV, Goldani MZ, group I. Maternal pre-pregnancy overweight/obesity and gestational diabetes interaction on delayed breastfeeding initiation. *PLoS One*. 2018;13(6):e0194879.
254. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(12):1037-49.
255. Hauff LE, Leonard SA, Rasmussen KM. Associations of maternal obesity and psychosocial factors with breastfeeding intention, initiation, and duration. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):524-34.
256. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant Overweight and Obesity Diminish the Prolactin Response to Suckling in the First Week Postpartum. *Pediatrics*. 2004;113(5):e465-71.
257. Dugas C, Perron J, Kearney M, Mercier R, Tchernof A, Marc I, et al. Postnatal Prevention of Childhood Obesity in Offspring Prenatally Exposed to Gestational Diabetes mellitus: Where Are We Now? *Obes Facts*. 2017;10(4):396-406.
258. Gibson LA, Hernandez Alava M, Kelly MP, Campbell MJ. The effects of breastfeeding on childhood BMI: a propensity score matching approach. *J Public Health (Oxf)*. 2017;39(4):e152-e60.
259. Gillman M, Rifas-Shiman S, Camargo CJ, Berkey C, Frazier A, Rockett H, et al. Risk of Overweight Among Adolescents Who Were Breastfed as Infants. *JAMA*. 2001;285(19):2461-7.
260. Gunderson EP. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy: subsequent obesity and type 2 diabetes in women and their offspring. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:161-8.
261. Gomes CP, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, Alexandre SM, Mattar R, Daher S. Cytokine levels in gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(6):545-57.
262. Hart PMB, Stephenson NL, Scime NV, Tough SC, Slater DM, Chaput KH. Second trimester cytokine profiles associated with gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279072.
263. Vasilakos LK, Steinbrekera B, Santillan DA, Santillan MK, Brandt DS, Dagle D, et al. Umbilical Cord Blood Leptin and IL-6 in the Presence of Maternal Diabetes or Chorioamnionitis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:836541.
264. De Jongh RF, Puylaert M, Bosmans E, Ombelet W, Maes M, Heylen R. The fetomaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am J Perinatol*. 1999;16(3):121-8.
265. Huang X, Zha B, Zhang M, Li Y, Wu Y, Zhang R, et al. Decreased Monocyte Count Is Associated With Gestational Diabetes Mellitus Development, Macrosomia, and Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):192-204.
266. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships Among Circulating Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1668-73.
267. Rothenberg M. Eotaxin. An essential mediator of eosinophil trafficking into mucosal tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21(3):291-5.
268. Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(3):288-94.
269. Keski-Nisula L, Lappalainen MH, Mustonen K, Hirvonen MR, Pfefferle PI, Renz H, et al. Production of interleukin-5, -10 and interferon-gamma in cord blood is strongly associated with the season of birth. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(11):1658-68.
270. Wang Y, Campbell H, Young I. Sex hormones and dexamethasone modulate interleukin-5 gene expression in T lymphocytes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1993;44(3):203-10.

271. Tsunoda M, Litonjua AA, Kuniak MP, Weiss ST, Satoh T, Guevarra L, et al. Serum cytokine levels, cigarette smoking and airway responsiveness among pregnant women. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130(2):158-64.
272. Asquith KL, Ramshaw HS, Hansbro PM, Beagley KW, Lopez AF, Foster PS. The IL-3/IL-5/GM-CSF common receptor plays a pivotal role in the regulation of Th2 immunity and allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2008;180(2):1199-206.
273. Quail DF, Olson OC, Bhardwaj P, Walsh LA, Akkari L, Quick ML, et al. Obesity alters the lung myeloid cell landscape to enhance breast cancer metastasis through IL5 and GM-CSF. *Nat Cell Biol.* 2017;19(8):974-87.
274. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science.* 2011;332(6026):243-7.
275. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med.* 2013;210(3):535-49.
276. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-84.
277. Bolus WR, Gutierrez DA, Kennedy AJ, Anderson-Baucum EK, Hasty AH. CCR2 deficiency leads to increased eosinophils, alternative macrophage activation, and type 2 cytokine expression in adipose tissue. *J Leukoc Biol.* 2015;98(4):467-77.
278. LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, A. CL, Qi X, Heller NM, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the Interleukin-4/13 system. *Cell.* 2008;132(2):259-72.
279. Seck A, Hichami A, Doucoure S, Diallo Agne F, Bassene H, Ba A, et al. Th1/Th2 Dichotomy in Obese Women with Gestational Diabetes and Their Macrosomic Babies. *J Diabetes Res.* 2018;2018:8474617.
280. Khan NA, Yessoufou A, Kim M, Hichami A. N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. *J Autoimmun.* 2006;26(4):268-77.
281. Yessoufou A, Hichami A, Besnard P, Moutairou K, Khan NA. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha deficiency increases the risk of maternal abortion and neonatal mortality in murine pregnancy with or without diabetes mellitus: Modulation of T cell differentiation. *Endocrinology.* 2006;147(9):4410-8.
282. Wood S, Rao T, Frey A. Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/cBy mice induces a T cell proliferation defect in thymocytes which is reversible by interleukin-4. *Cell Immunol.* 1999;192(1):1-12.
283. Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Walsh DT, Moqbel R, Totty NF, et al. Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med.* 1994;179(3):881-7.
284. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):256-61.
285. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-26.
286. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1494-505.
287. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3718-24.
288. Younes HM, Amsden BG. Interferon-gamma therapy: evaluation of routes of administration and delivery systems. *J Pharm Sci.* 2002 91(1):2-17.
289. Gustafsson C, Hummerdal P, Matthiesen L, Berg G, Ekerfelt C, Ernerudh J. Cytokine secretion in decidual mononuclear cells from term human pregnancy with or without labour: ELISPOT detection of IFN-gamma, IL-4, IL-10, TGF-beta and TNF-alpha. *Reprod Immunol.* 2006 71(1):41-56.
290. Young HA, Hardy KJ. Interferon-gamma: producer cells, activation stimuli, and molecular genetic regulation. *Pharmacol Ther.* 1990;45(1):137-51.

291. Ouyang Y, Virasch N, Hao P, Aubrey MT, Mukerjee N, Bierer BE, et al. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):280-7.
292. Moszczyński P, Zabiński Z, Moszczyński PJ, Rutowski J, Słowiński S, Z. T. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett*. 2001;118(3):121-7.
293. Hernandez-Trejo M, Samano R, Chico-Barba G, Pizano-Zarate ML, Herrera-Gonzalez NE. Neonatal adiposity may increase plasmatic cytokines. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238370.
294. Kuchay MS, Kudiyar RP, Gupta A, Pandita KK, Ganie MA. Gender differences in insulin and C-peptide concentrations at birth using cord blood collection. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(3):264-6.
295. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-94.
296. Nolan CJ, Proietto J. The feto-placental glucose steal phenomenon is a major cause of maternal metabolic adaptation during late pregnancy in the rat. *Diabetologia*. 1994;37:976–84.
297. Enzi G, Inelmen EM, Caretta F, Villani F, Zanardo V, DeBias iF. Development of adipose tissue in newborns of gestational-diabetic and insulin-dependent diabetic mothers *Diabetes*. 1980;29:100-4.
298. Overgaard AJ, Madsen JOB, Pociot F, Johannesen J, Størling J. Systemic TNF α correlates with residual β -cell function in children and adolescents newly diagnosed with type 1 diabetes. *BMC Pediatr*. 2020;20(1).
299. Niknam A, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, Hedayati M, Abedini M, et al. Umbilical cord blood concentration of connecting peptide (C-peptide) and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):764.
300. Kadakia R, Talbot O, Kuang A, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, et al. Cord Blood Metabolomics: Association With Newborn Anthropometrics and C-Peptide Across Ancestries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4459-72.
301. Josefson JL, Scholtens DM, Kuang A, Catalano PM, Lowe LP, Dyer AR, et al. Newborn Adiposity and Cord Blood C-Peptide as Mediators of the Maternal Metabolic Environment and Childhood Adiposity. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1194-202.
302. Kadakia R, Nodzinski M, Talbot O, Kuang A, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al. Maternal metabolites during pregnancy are associated with newborn outcomes and hyperinsulinaemia across ancestries. *Diabetologia*. 2019;62(3):473-84.
303. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Simhan HN, Diesel JC, Abrams B. The impact of exposure misclassification on associations between prepregnancy BMI and adverse pregnancy outcomes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(11):2184-90.
304. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNF α , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(2):131-8.
305. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):161-5.
306. Gueuvoghlian-Silva BY, Torloni MR, Mattar R, de Oliveira LS, Scomparini FB, Nakamura MU, et al. Profile of inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus: phenotype and genotype. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(3):241-50.
307. Page KA, Romero A, Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus, maternal obesity, and adiposity in offspring. *J Pediatr*. 2014;164(4):807-10.
308. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(45):733-8.

Anhang

Tabelle A1: Grenzwerte verschiedener Leitlinien der GDM Diagnostik modifiziert nach Brown und Wyckoff (39, 218).

	Probe	Ver- fahren	Glukose- menge	Abnormale Blutglukose- werte	Nüchtern mg/dl (mmol/l)	1h mg/dl (mmol/l)	2h mg/dl (mmol/l)	3h mg/dl (mmol/l)
O'Sullivan 1964	Vollblut	2	100g	≥ 2	90 (5)	165 (9,2)	145 (8,1)	125 (6,9)
NDDG 1979	Plasma	2	100g	≥ 2	105 (5,8)	190 (10,6)	165 (9,2)	145 (8,0)
C&C 1982	Plasma	2	100g	≥ 2	95 (5,3)	180 (10)	155 (8,6)	140 (7,8)
IADPSG 2010	Plasma	1	75g	≥ 1	92 (5,1)	180 (10)	153 (8,5)	-
CDA 2013	Plasma	2	75g	≥ 1	95 (5,3)	190 (10,6)	162 (9,0)	-

C&C, Carpenter und Coustan; CDA, Canadian Diabetes Association; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; IADPSG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; NDDG, National Diabetes Data Group; 1, einzeitiges Verfahren; 2, zweizeitiges Verfahren.

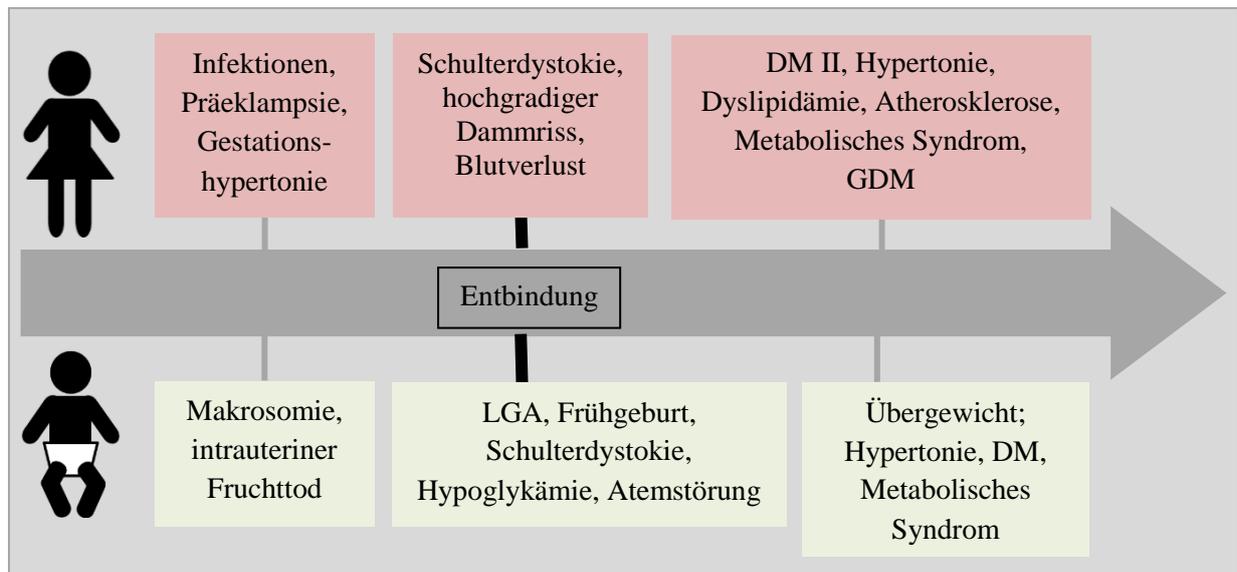


Abbildung A1: Kurz- und Langzeitfolgen des GDM auf Mutter und Kind (modifiziert nach Kleinwechter et al. (1)).

DM, Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; LGA, Large for Gestational Age.

Tabelle A2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien- und Kontrollgruppe der GEDIVA-Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen mit GDM (Studiengruppe) oder Frauen ohne GDM (Kontrollgruppe)	Schwere Erkrankungen des Herz-/ Kreislaufsystems oder der Niere von Mutter oder Fetus
Einschluss in die Studie > 12. SSW	Mehrlingsschwangerschaften
Volljährigkeit	Akute Allgemeinerkrankungen oder Infektionen
Schriftliche Einwilligung	Manifester vorbestehender Typ-1/2-Diabetes

GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; SSW, Schwangerschaftswoche.

Tabelle A3: Beurteilungskriterien des Blutdrucks während der Schwangerschaft (141, 142, 308).

Normotensiv	Blutdruck (systolisch) < 140 mmHg und Blutdruck (diastolisch) < 90 mmHg oder wenn ein Wert bei einer Messung vor der vollendeten 20. SSW und ein Wert bei der Messung nach der vollendeten 20. SSW über den angegebenen Blutdruckgrenzen liegt.
Gestationshypertonie	In zwei unabhängigen Messungen Blutdruck (systolisch) \geq 140 mmHg und (diastolisch) \geq 90 mmHg nach der vollendeten 20. SSW oder wenn ein Blutdruckwert bei einer Messung vor der vollendeten 20. SSW und \geq zwei unabhängige weitere Messungen nun nach der vollendeten 20. SSW über den angegebenen Blutdruckgrenzen liegen.
Chronische Hypertonie	In zwei unabhängigen Messungen Blutdruck über den angegebenen Grenzwerten vor der vollendeten 20. SSW

mmHg, Millimeterquecksilbersäule; SSW, Schwangerschaftswoche.

Tabelle A4: Berechnung des Sozialindex nach Böhm et al. (145).

Indikatoren	Punkte je nach Elternteil
Schulbildung	
Niedrige Schulbildung	1
Mittlere Schulbildung	2
Hohe Schulbildung	3
Erwerbstätigkeit	
Nicht erwerbstätig	1
Erwerbstätig	2

Tabelle A5: Empfohlene Zeiträume der Kindervorsorgeuntersuchungen.

U1	Sofort nach der Geburt
U2	3.-10. Lebenstag
U3	4.-5. Lebenswoche

U, Kindervorsorgeuntersuchung.

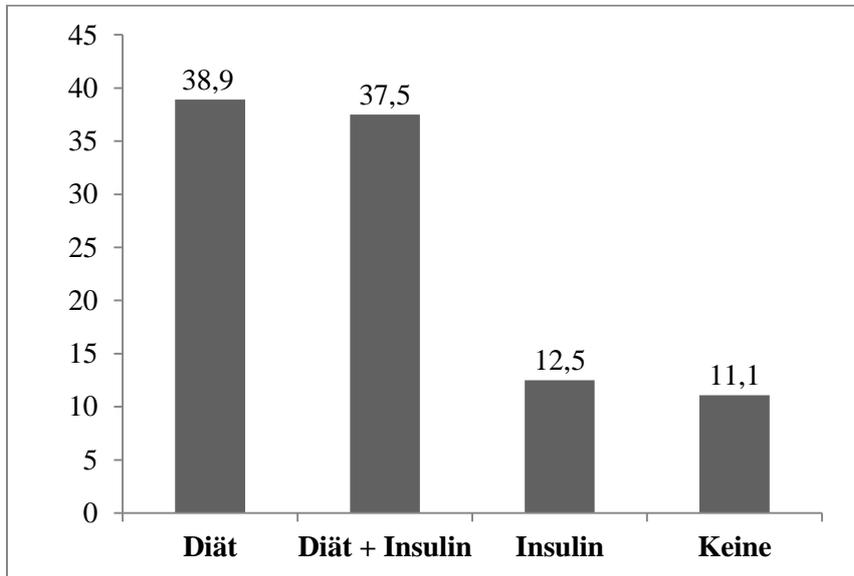


Abbildung A2: Therapie bei Schwangeren der GEDIVA-Kohorte mit positiver GDM-Diagnose.

GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen.

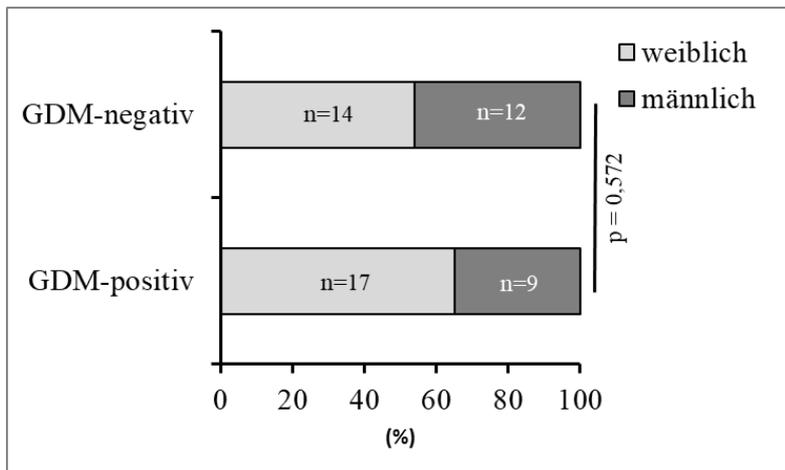


Abbildung A3: Geschlechterverteilung der Neugeborenen von Frauen mit und ohne GDM der Subgruppe der GEDIVA-Kohorte.

GDM, Gestationsdiabetes mellitus; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen.

Tabelle A6: Pränatale Parameter der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach GDM-Testergebnis und Zytokinprofil im Nabelschnurblut.

Parameter	GDM-negativ				GDM-positiv			
	n	mit ZP	n	ohne ZP	n	mit ZP	n	ohne ZP
Maternaler BMI ¹ [kg/m ²]	26	22,7 (2,0)	38	21,8 (2,9)	26	23,3 (2,7)	47	30,5 (7,1)
BMI-Gruppen nach WHO-Kriterien ²	26		38		26		47	
Untergewicht		0,0 (0)		5,3 (2)		3,8 (1)		0,0 (0)
Normalgewicht		84,6 (22)		81,6 (31)		69,2 (18)		27,7 (13)
Übergewicht		15,4 (4)		10,5 (4)		26,9 (7)		19,1 (9)
Adipositas		0,0 (0)		2,6 (1)		0,0 (0)		53,2 (25)
Totale Gewichtszunahme in der SS ³ [kg]	26	13,8 (4,0)	38	13,2 (3,8)	26	9,8 (3,9)	47	8,5 (6,0)
SSW erste Gewichtsmessung [Wochen]	26	8,7 (1,7)	38	9,2 (1,8)	26	10,6 (2,7)	47	9,5 (3,4)
SSW letzte Gewichtsmessung [Wochen]	26	39,4 (1,3)	38	39,3 (1,3)	26	38,8 (1,0)	47	38,6 (1,5)
Gewichtszunahme nach IOM- Kriterien ⁴	26		38		26		47	
Inadäquat		30,8 (8)		42,1 (16)		61,5 (16)		40,4 (19)
Adäquat		38,5 (10)		34,2 (13)		30,8 (8)		29,8 (14)
Exzessiv		30,8 (8)		23,7 (9)		7,7 (2)		29,8 (14)
Ernährungsmuster während der SS ⁵	26		38		26		46	
Günstig		42,3 (11)		55,3 (21)		38,5 (10)		39,1 (18)
Neutral		46,2 (12)		28,9 (11)		30,8 (8)		43,5 (20)
Ungünstig		11,5 (3)		15,8 (6)		30,8 (8)		17,4 (8)
Rauchen während der SS ⁶	26	3,8 (1)	38	0,0 (0)	26	15,4 (4)	46	10,9 (5)
Sozioökonomischer Status ⁷	26		38		26		46	
Hoch		92,3 (24)		89,5 (34)		53,8 (14)		65,2 (30)
Mittel		3,8 (1)		10,5 (4)		23,1 (6)		21,7 (10)
Niedrig		3,8 (1)		0,0 (0)		23,1 (6)		13,0 (6)
Blutdruckstatus während der SS ⁸	26		38		26		47	
Keine Hypertonie		80,8 (21)		94,7 (36)		88,5 (23)		70,2 (33)
Chronische Hypertonie		7,7 (2)		0,0 (0)		0,0 (0)		14,9 (7)
Gestations- hypertonie		11,5 (3)		5,3 (2)		11,5 (3)		14,9 (7)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. Dargestellt werden pränatale Parameter von Frauen ohne Gestationsdiabetes mit Zytokinprofil im Vergleich zu Frauen ohne Gestationsdiabetes ohne Zytokinprofil sowie der Vergleich von Parametern von Frauen mit Gestationsdiabetes mit Zytokinprofil mit Frauen mit Gestationsdiabetes ohne Zytokinprofil. ¹BMI = Gewicht [kg]/Größe [m]², erstes in der Schwangerschaft gemessenes Gewicht $\leq 12+6$ SSW, sonst berichtetes Gewicht vor der Schwangerschaft, welches im Mutterpass dokumentiert wurde. ²BMI-Gruppen nach WHO-Kriterien (61). ³Gewichtszunahme in der Schwangerschaft = zuletzt gemessenes Gewicht in der Schwangerschaft minus dem ersten in der SS gemessenen Gewicht der Frau. ⁴Gruppeneinteilung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Kriterien (60). ⁵Günstige Ernährung wird definiert als ≥ 16 Punkte in allen Schwangerschaftstrimestern, eine ungünstige Ernährung liegt bei mindestens einem Trimester-Ergebnis von ≤ 13 Punkten vor, wobei zwischenliegende Ergebnisse einer neutralen Ernährung entsprechen (144). ⁶Niemals geraucht definiert als keine gerauchten Zigaretten während aller Trimester, geraucht als ≥ 1 in der Schwangerschaft gerauchte Zigarette. ⁷Sozioökonomischer Status erhoben nach Berechnung eines Sozialindex aus Schulbildung und Erwerbstätigkeit beider Elternteile (145). ⁸Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (141). BMI, Body Mass Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; IOM, Institute of Medicine; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; SD, Standardabweichung; SS, Schwangerschaft; SSW, Schwangerschaftswoche; WHO, World Health Organization; ZP, Zytokinprofil

Tabelle A7: Parameter zur GDM-Testung und Therapie der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach GDM-Testergebnis und Zytokinprofil im Nabelschnurblut.

Parameter	n	GDM-negativ mit ZP	n	GDM-negativ ohne ZP	n	GDM-positiv mit ZP	n	GDM-positiv ohne ZP
GDM- Testung ¹	26		36		26		47	
Einzeitig		26,9 (7)		19,4 (7)		50,0 (13)		63,8 (30)
Zweizeitig		73,1 (19)		80,6 (29)		50,0 (13)		36,2 (17)
Blutglukose- konzentration 50-g-GCT 1h [mg/dl]	19	111,7 (26,0)	28	103,3 (22,1)	13	149,4 (10,6)	17	156,8 (35,9)
SSW GCT [Wochen]	19	24,5 (1,1)	28	24,9 (1,6)	13	25,4 (1,7)	17	25,0 (1,4)
Blutglukose- konzentration 75-g-oGTT nüchtern [mg/dl]	7	75,8 (13,1)	7	77,1 (12,0)	13	92,3 (5,8)	30	96,4 (9,6)
Blutglukose- konzentration 75-g-oGTT 1h [mg/dl]	7	103,0 (27,2)	7	128,6 (25,1)	13	155,6 (39,0)	26	166,5 (37,6)
Blutglukose- konzentration 75-g-oGTT 2h [mg/dl]	5	93,7 (26,7)	5	108,4 (14,9)	13	136,0 (24,2)	25	137,2 (30,2)
SSW 75-g-oGTT [Wochen]	7	24,4 (1,4)	7	24,0 (5,1)	13	24,3 (3,8)	30	20,6 (6,4)
Therapie bei Frauen mit GDM ²	-		-		26		47	

Nur Diät	-	-	46,2 (12)	34,0 (16)
Diät und Insulin	-	-	30,8 (8)	40,4 (19)
Nur Insulin	-	-	0,0 (0)	19,1 (9)
Keine Therapie	-	-	23,1 (6)	6,4 (3)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. Dargestellt werden Parameter von Frauen ohne Gestationsdiabetes mit Zytokinprofil im Vergleich zu Frauen ohne Gestationsdiabetes ohne Zytokinprofil sowie der Vergleich von Parametern von Frauen mit Gestationsdiabetes mit Zytokinprofil mit Frauen mit Gestationsdiabetes ohne Zytokinprofil. ¹Einzeitige Screeningmethode bestehend aus 75-g-oGTT, zweizeitige Screeningmethode aufgebaut auf 50-g-GCT, falls dieser auffällig ist wird nachfolgend ein 75-g-oGTT durchgeführt. ²Bei 4,0 % (n=2) Studienteilnehmerinnen wurde während der Schwangerschaft nach Leitlinie der DGGG und DDG trotz auffälligem GCT keine weiterführende GDM-Diagnostik fortgeführt. DDG, Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DGGG, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; GCT, Glucose Challenge Test; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; SD, Standardabweichung; SSW, Schwangerschaftswoche; ZP, Zytokinprofil

Tabelle A8: Peripartale Parameter der GEDIVA-Kohorte stratifiziert nach GDM-Screeningergebnis und Zytokinprofil im Nabelschnurblut.

Parameter	n	GDM-negativ mit ZP	n	GDM-negativ ohne ZP	N	GDM-positiv mit ZP	n	GDM-positiv ohne ZP
Maternales Alter bei Geburt [Jahre]	26	34,3 (3,7)	38	32,6 (4,3)	26	33,2 (4,1)	47	33,3 (4,7)
Gestationsalter bei Geburt [Wochen]	26	39,7 (1,1)	38	39,6 (1,1)	26	39,2 (0,9)	47	39,0 (1,4)
Mehrgebärend ¹	26	46,2 (12)	38	31,6 (12)	26	50,0 (13)	47	55,3 (26)
Multigravida ²	26	69,2 (18)	38	44,7 (17)	26	80,8 (21)	47	70,2 (33)
Geburtsmodus	26		38		26		47	
Spontangeburt		69,2 (18)		65,8 (25)		69,2 (18)		57,4 (27)
Vakuum-Extraktion		7,7 (2)		7,9 (3)		11,5 (3)		6,4 (3)
Primäre Sectio caesarea		15,4 (4)		13,2 (5)		11,5 (3)		17,0 (8)
Sekundäre Sectio caesarea		7,7 (2)		13,2 (5)		7,7 (2)		19,1 (9)
Maternale klinische Parameter	26		38		26		47	
Blasensprung >18h vor Entbindung		30,8 (8)		23,7 (9)		34,6 (9)		40,4 (19)
Mekoniumhaltiges Fruchtwasser		3,8 (1)		13,2 (5)		3,8 (1)		6,4 (3)
Chorioamnionitis		0,0 (0)		0,0 (0)		0,0 (0)		2,1 (1)
Maternales CRP > 15mg/l		0,0 (0)		7,9 (3)		0,0 (0)		27,7 (13)
HbA1c bei Entbindung [%]	24	5,2 (0,3)	33	5,1 (0,3)	26	5,3 (0,3)	46	5,4 (0,3)
HbA1c bei Entbindung ³	24		33		26		46	
< 5,7 %		95,8 (23)		100,0 (33)		88,5 (23)		73,9 (34)
≥ 5,7 %		4,2 (1)		0,0 (0)		11,5 (3)		26,1 (12)

Weibliches Geschlecht des Neugeborenen	26	53,8 (14)	38	60,5 (23)	26	65,4 (17)	47	44,7 (21)
Geburtsgewicht [g]		3466 (403)		3506 (359)		3231 (367)		3391 (451)
Geburtsgewicht Einteilung ⁴	26		38		26		47	
SGA		0,0(0)		0,0 (0)		7,7 (2)		10,6 (5)
AGA		96,2 (25)		97,4 (37)		88,5 (23)		80,9 (38)
LGA		3,8 (1)		2,6 (1)		3,8 (1)		8,5 (4)
C-Peptid ⁵ des Neugeborenen bei Entbindung (µg/l)	25	1,4 (0,9)	32	1,2 (0,4)	26	1,4 (0,6)	42	1,5 (1,1)
C-Peptid ⁵ des Neugeborenen bei Entbindung ≥ 0,94 µg/l	25	72,0 (18)	32	68,8 (22)	26	69,2 (18)	42	64,3 (27)
Stillen ≥ 1 Monat ⁶	26	73,1 (19)	38	76,3 (29)	26	76,9 (20)	47	40,4 (19)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung), kategoriale Variablen dargestellt in % (n). Signifikante p-Werte < 0,05 in Fettdruck hervorgehoben. Dargestellt werden peripartale Parameter von Frauen ohne Gestationsdiabetes mit Zytokinprofil im Vergleich zu Frauen ohne Gestationsdiabetes ohne Zytokinprofil sowie der Vergleich von Parametern von Frauen mit Gestationsdiabetes mit Zytokinprofil mit Frauen mit Gestationsdiabetes ohne Zytokinprofil. ¹Erstgebärend wird definiert als Geburt eines lebenden Kindes, mehrgebärend als Geburt von mehr als einem lebenden Kind. ²Unigravida wird definiert als erste Schwangerschaft einer Frau, Multigravida als zwei oder mehr Schwangerschaften. ³Ein HbA1c-Wert von < 5,7 % (39 mmol/mol) wurde als normal, ein Wert von ≥ 5,7 % als erhöht definiert (67). ⁴Einteilung des Geburtsgewichts angepasst nach Geschlecht und Gestationsalter bei Geburt (72). SGA definiert als Geburtsgewicht < 10. Perzentile, AGA als ≥ 10. bis ≤ 90. Perzentile und LGA als Geburtsgewicht > 90. Perzentile. ⁵C-Peptid-Werte aus Nabelschnurblut von ≥ 0,94 µg/l wurden als erhöht definiert (54). ⁶Stillen ≥ 1 Monat wird definiert als volles Stillen für mindestens einen Monat ohne Zufütterung industriell hergestellter Säuglingsmilch. Stillen < 1 Monat liegt vor, wenn überhaupt nicht oder < 1 Monat gestillt wurde oder zugefüttert wurde. AGA, appropriate for gestational age; C-Peptid, connecting peptide; CRP, C-reaktives Protein; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GEDIVA, Gestationsdiabetes und vaskuläre Erkrankungen; LGA, large for gestational age; n, Anzahl der Studienteilnehmerinnen; SD, Standardabweichung; SGA, small for gestational age, ZP, Zytokinprofil.

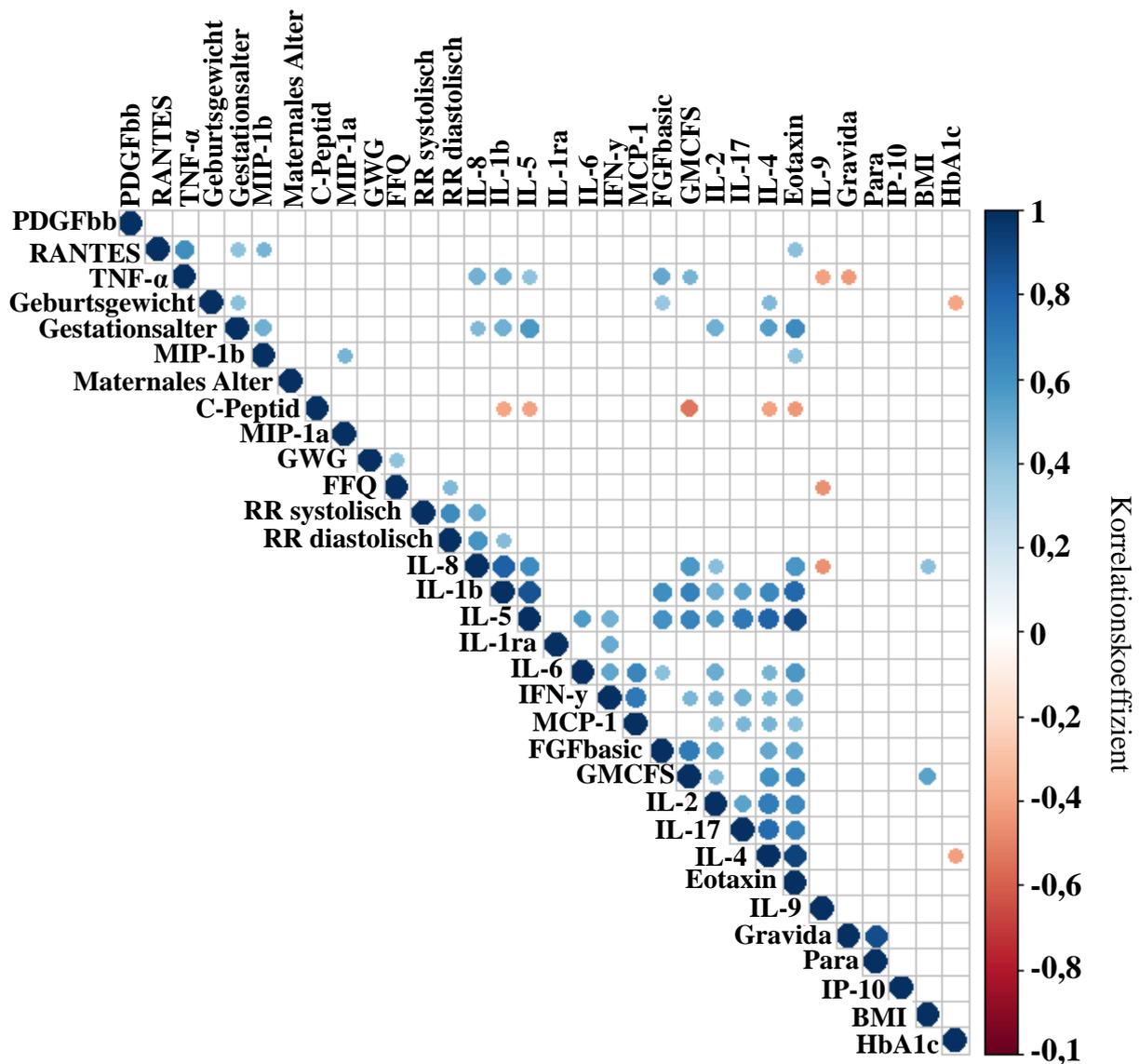


Abbildung A4: Einschätzung des linearen Zusammenhangs zwischen Zytokinen und Charakteristika der gesunden Kontrollgruppe mit Zytokinprofil im Nabelschnurblut (n = 26).

Die Daten repräsentieren den Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Zytokine mit > 10 % der Werte unterhalb des Eichbereichs wurden aus den Analysen ausgeschlossen (IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, VEGF). FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; Gravida, Multigravida; IFN- γ , Interferon- γ ; IL, Interleukin; IP-10, interferon- γ -induced protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP, macrophage inflammatory protein; Para, Multipara; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; RANTES, Regulated And Normal T-cell Expressed and Secreted; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α ; VEGF, vascular endothelial growth factor

Publikationen und Kongressbeiträge

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Stirm L, Kovárová M, Perschbacher S, Michlmaier R, Fritsche L, Siegel-Axel D, Schleicher E, Peter A, Pauluschke-Fröhlich J, Brucker S, Abele H, Wallwiener D, Preissl H, Wadsack C, Häring HU, Fritsche A, Ensenauer R, Desoye G, Staiger H. BMI-Independent Effects of Gestational Diabetes on Human Placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;103(9):3299-3309. doi: 10.1210/jc.2018-00397.

Teile dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

Avrutina A, **Väth J**, Wagner M, Meyle K, Stranimaier S, Wildner N, Lobmaier S, Wacker-Gußmann A, Oberhoffer R, Ensenauer R. (Poster). Impact of gestational diabetes and treatment on offspring outcome – results from the GEDIVA study. 3rd Munich Symposium on Fetal Cardiology. München: November 2017.

Väth J, Wagner M, Meyle K, Stranimaier S, Wildner N, Lobmaier S, Wacker-Gußmann A, Oberhoffer R, Ensenauer R. (Poster). Focus Group Gestational Diabetes – Impact of Metabolic Dysregulation on the Perinatal Vascular Health of Mother and Child. TUM-IAS General Assembly. Raitenhaslach: Mai 2017.

Danksagung

Großer Dank gebührt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Regina Ensenaer ohne deren Arbeit diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Darüber hinaus möchte ich dem Studienteam um Frau Prof. Dr. Regina Ensenaer danken. Vielen Dank vor allem an Frau Sigrid Stranimaier, Frau Julia Markman, Frau Sarah Perschbacher und Herrn Dr. Jens Stupin für die wunderbare Unterstützung und eure unendliche Ausdauer. Vielen Dank an Frau Delphina Gomes für die Mithilfe bei den statistischen Analysen.

Mein besonderer Dank gilt Herr Prof. Dr. Andreas Fritsche und Frau Laura Stirm vom Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen für die Erstellung des Zytokinprofils im Labor.

Außerdem ein großes Dankeschön an Frau Prof. Dr. Silvia Lobmaier und die Hebammen der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die außerordentliche Unterstützung und Geduld bei der Probengewinnung zu Tages- und Nachtzeiten.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie Heidi, Jürgen und Lukas bedanken, deren aufbauende Worte, Zuspruch und Ratschläge mich immer wieder durch schwere Zeiten begleitet haben. Michael danke, dass du immer an meiner Seite bist.

Übereinstimmungserklärung

Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

„Veränderungen des Zytokinprofils im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit Gestationsdiabetes“

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Weingarten, den 06.07.2025

Jule Väth

Eidesstattliche Versicherung

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

„Veränderungen des Zytokinprofils im Nabelschnurblut Neugeborener von Frauen mit 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.

Weingarten, den 06.07.2025

Jule Väth