

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Die 1-Stunden-Plasmaglukosekonzentration im oralen Glukose-
toleranztest als Prädiktor für den Glukosestatus 5 Jahre postpartum
– Untersuchung von Frauen nach Gestationsdiabetes***

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

vorgelegt von
Barbara Rauch

aus
Biessenhofen

Jahr
2025

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

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. med. Andreas Lechner
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. med. Michael Vogeser
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. med. Christoph Hübener

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Christina Gar
----------------------------	-------------------

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

Tag der mündlichen Prüfung:	16.07.2025
-----------------------------	------------

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	VI
Abstract in English	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Diabetes mellitus Typ 2	1
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Diagnosekriterien.....	1
1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen und Risikofaktoren.....	1
1.1.3 Bedeutung von Prävention und Früherkennung.....	4
1.1.4 Prädiabetes als intermediäres Stadium in der Diabetespathogenese.....	5
1.2 Gestationsdiabetes mellitus.....	6
1.2.1 Definition, Diagnostik und pathophysiologische Grundlagen	6
1.2.2 Risiken und Komplikationen eines GDM für Mutter und Kind	7
1.3 Die 1-Stunden Plasmaglukosekonzentration zur Diabetesprädiktion	8
1.3.1 Unzureichendes Screening durch die aktuellen Prädiabeteskriterien	8
1.3.2 Überlegenheit der 1h-Plasmaglukose beim Diabetesscreening	9
1.3.3 Identifizierung der NGT-1h-path Subgruppe	10
2 Zielsetzung und Fragestellungen	12
3 Methoden und Material	13
3.1 Studienaufbau	13
3.1.1 Studienziel	13
3.1.2 Studienpopulation	13
3.1.3 Studienablauf	14
3.2 Untersuchungsmethoden	15
3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	16
3.2.2 Nüchternblutentnahme	16
3.2.3 Oraler Glukosetoleranztest.....	17
3.2.4 Berechnung der Indices des Glukosemetabolismus.....	18
3.3 Datenmanagement und statistische Auswertung.....	19

4	Ergebnisse.....	21
4.1	Zusammensetzung der Studienpopulation	21
4.2	Charakteristika der Studienpopulation bei Baseline-Untersuchung.....	22
4.2.1	<i>Klinische und laborchemische Parameter</i>	<i>22</i>
4.2.2	<i>Parameter des Glukosestoffwechsels.....</i>	<i>23</i>
4.3	Zeitlicher Verlauf des Glukosestatus.....	24
4.4	Vergleich der Prädiktionsgüte von Nüchtern-, 1h- und 2h-Plasmaglukose	25
4.4.1	<i>Binär logistische Regressionsmodelle.....</i>	<i>25</i>
4.4.2	<i>Fläche unter der ROC-Kurve</i>	<i>26</i>
4.4.3	<i>Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse</i>	<i>27</i>
4.4.4	<i>Positiver und negativer prädiktiver Wert</i>	<i>28</i>
4.5	Charakterisierung der NGT-Kohorte mit erhöhter 1h-Plasmaglukose.....	28
4.5.1	<i>Klinische und metabolische Parameter der NGT-Kohorte bei Baseline-Visite.....</i>	<i>28</i>
4.5.2	<i>Vergleich der Charakteristika von NGT-1h-path bei Baseline mit prädiabetischen Populationen.....</i>	<i>30</i>
4.5.3	<i>Klinische und metabolische Parameter der NGT-Kohorte bei der Zielvisite</i>	<i>33</i>
5	Diskussion.....	35
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	35
5.2	Fehlende Implikationen für einen Ersatz der 2h-PG im oGTT durch die 1h-PG.....	35
5.3	Mehrwert einer Mitbestimmung der 1h-PG im Routine-oGTT.....	36
5.3.1	<i>Schlechteres metabolisches Profil der NGT-1h-path Population im Vergleich zur NGT-1h-norm Kohorte</i>	<i>37</i>
5.3.2	<i>Geringer ausgeprägte metabolische Veränderungen von NGT-1h-path im Vergleich zu prädiabetischen Individuen</i>	<i>37</i>
5.3.3	<i>Erhöhtes Risiko für Dysglykämie im mittelfristigen Verlauf.....</i>	<i>38</i>
5.3.4	<i>Implikationen für das postpartale Diabetesscreening</i>	<i>39</i>
5.4	Limitationen durch die Länge des Follow-Up Intervalls.....	39
5.5	Weitere Limitationen und Stärken der Arbeit.....	40
5.6	Ausblick	41
	Literaturverzeichnis	42
	Danksagung.....	49
	Publikationsliste	50
	Eidesstattliche Erklärung.....	51

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

In früheren Arbeiten verschiedener Gruppen zeigte sich eine Überlegenheit der 1-Stunden-Plasmaglukose (1h-PG) aus dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) bei der Prädiktion von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) in der Allgemeinbevölkerung. Nüchtern- (NPG) und 2-Stunden-Plasmaglukose (2h-PG) schnitten schlechter ab. So wurde eine neue T2D-Risikogruppe mit normwertigen NPG- und 2h-PG-Werten, aber erhöhter 1h-PG ≥ 155 mg/dl (NGT-1h-path) beschrieben, die durch die aktuellen Prädiabeteskriterien nicht erfasst wird. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) weist ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für einen späteren T2D hin. Welche Frauen nach einem GDM aber besonders gefährdet sind, ist noch nicht ausreichend definiert. Im Rahmen dieser Arbeit sollte deshalb einerseits untersucht werden, ob die 1h-PG aus einem postpartalen oGTT hinsichtlich ihrer prädiktiven Eignung im postpartalen T2D-Risikoscreening den NPG- und 2h-PG-Werten überlegen ist. Andererseits sollte betrachtet werden, ob eine routinemäßige Mitbestimmung der 1h-PG im postpartalen oGTT die Trennschärfe des Tests erhöhen könnte – also keine Überlegenheit dieses Werts, sondern seine zusätzliche Bestimmung als Ergänzung.

Methodik

Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit erfolgten auf Basis von longitudinalen Daten des 5-Jahres-Follow-Ups von 131 Frauen der PPSDiab Studie. Als primärer Endpunkt wurde die Manifestation von T2D oder das Auftreten eines fortgeschrittenen Prädiabetes (kombiniert abnormale Nüchternplasmaglukose (IFG) und gestörte Glukosetoleranz (IGT)) beim 5-Jahres-Follow-Up untersucht. Für NPG, 1h-PG und 2h-PG wurden jeweils binär logistische Regressionsmodelle erstellt und Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen durchgeführt. Die NGT-1h-path Kohorte wurde im Vergleich zu NGT-Probandinnen mit normwertiger 1-PG < 155 mg/dl (NGT-1h-norm) und den Prädiabetespopulationen bezüglich klinischer und metabolischer Charakteristika verglichen. Außerdem wurde die Prävalenz von pathologischer Glukosetoleranz (PGT) innerhalb der beiden NGT-Kohorten zum Zeitpunkt 5 Jahre postpartum untersucht.

Ergebnisse

Die 1h-PG erwies sich in den logistischen Regressionsmodellen als ein signifikanter Prädiktor für T2D/kombinierte IFG+IGT beim 5-Jahres-Follow-up, verlor allerdings in einem kombinierten Modell mit NPG die Signifikanz. Bei der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT war die 1h-PG mit dem Grenzwert von ≥ 155 mg/dl im Vergleich zu NPG und 2h-PG durch eine höhere Sensitivität und eine geringere Spezifität ausgezeichnet. Als Cut-off mit optimalem Verhältnis von Sensitivität und Spezifität wurde für die 1h-PG ein Grenzwert von ≥ 166 mg/dl ermittelt. Die NGT-1h-

path Kohorte war im Vergleich zu NGT-1h-norm durch signifikant schlechtere Werte des Matsuda Index (4,58 (2,99 – 5,90) vs. 6,67 (4,42 – 8,02), $p < 0,01$), Disposition Index (215,09 (163,26 – 291,80) vs. 276,46 (197,69 – 338,78), $p < 0,05$) und der Fläche unter der Glukosekurve (294,50 (281,44 – 311,25) vs. 236,63 (214,06 – 249,63), $p < 0,001$) charakterisiert. Im Vergleich zu IGT und IFG waren die metabolischen Veränderungen von NGT-1h-path geringer ausgeprägt. NGT-1h-path und NGT-1h-norm unterschieden sich signifikant bezüglich der Prävalenz von PGT fünf Jahre postpartal (34,4% versus 14,3%, $p < 0,05$). Ein NGT-1h-path Status war mit einem 3,8-fach erhöhten Risiko (1,22 – 11,66, $p < 0,05$) für PGT beim 5-Jahres-Follow-Up verbunden.

Schlussfolgerung

In den vorliegenden Analysen konnte keine Überlegenheit der 1h-PG bei der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT nachgewiesen werden, die einen Ersatz der 2h-PG durch die 1h-PG ermöglichen würde. Eine zusätzliche Mitbestimmung der 1h-PG in einem 3-Punkt oGTT könnte aber eine verbesserte Risikostratifizierung nach GDM ermöglichen.

Abstract in English

Objective

Previous investigations of various research groups showed a superior ability of the 1-hour plasma glucose concentration (1h-PG) obtained from the oral glucose tolerance test (oGTT) in predicting future type 2 diabetes (T2D) in the general population. In comparison, fasting (NPG) and 2-hour plasma glucose concentration (2h-PG) performed worse. Additionally, a 1h-PG ≥ 155 mg/dl in subjects with normal fasting and 2h-PG (NGT-1h-path) reveals a currently undetected group of individuals with an increased risk for T2D. Gestational diabetes (GDM) is related to an increased risk for future T2D as well. Currently, indications of women exhibiting a particularly high T2D risk are still subject to current research. Therefore, the object of the current analysis was to evaluate if the 1h-PG obtained from a postpartum oGTT examination is superior to NPG and 2h-PG regarding the postpartum T2D risk stratification. Furthermore, it was to be investigated whether an additional determination of the 1h-PG in the postpartum oGTT displays an added value for the postpartum T2D risk screening in relation to an improved selectivity of the risk stratification.

Methods

In the current investigation longitudinal data of 131 women after GDM from the PPSDiab study were analyzed and T2D or advanced prediabetes (combined impaired fasting glucose (IFG) plus impaired glucose tolerance (IGT)) at five years postpartum was evaluated as the primary endpoint. Binary logistic regression models as well as sensitivity and specificity analysis were performed for NPG, 1h-PG and 2h-PG. NGT-1h-path and NGT-subjects with 1h-PG < 155 mg/dl (NGT-1h-norm) as well as prediabetic subjects were compared regarding clinical and metabolic characteristics. Furthermore, the prevalence of pathological glucose tolerance (PGT) five years postpartum was analyzed.

Results

In the logistic regression models, the 1h-PG was a significant predictor for T2D/combined IFG+IGT, but lost significance in a combined model with NPG. In comparison to NPG and 2h-PG, the 1h-PG with the cut-off of ≥ 155 mg/dl showed a superior sensitivity, but a decreased specificity in predicting T2D/combined IFG+IGT. For the 1h-PG, a threshold from ≥ 166 mg/dl was determined as the optimal cut-off regarding sensitivity and specificity. NGT-1h-path significantly differed from NGT-1h-norm in insulin sensitivity (Matsuda index (4.58 (2.99 – 5.90) vs. 6.67 (4.42 – 8.02), $p < 0.01$)), disposition index (215.09 (163.26 – 291.80) vs. 276.46 (197.69 – 338.78), $p < 0.05$), and area under the glucose curve (294.50 (281.44 – 311.25) vs. 236.63 (214.06 – 249.63),

$p < 0.001$). In comparison to IFG and IGT the metabolic parameters of NGT-1h-path were only slightly reduced. NGT-1h-path exhibited a higher prevalence of PGT five years postpartum than NGT-1h-norm (34.4% vs. 14.3%, $p < 0.05$) and showed a 3,8-fold increased risk (1.22 – 11.66, $p < 0.05$) for PGT at five years follow up.

Conclusion

To estimate the risk for future T2D/combined IFG+IGT, there was no benefit in a shortening of oGTT time by determining the 1h-PG instead of 2h-PG. However, an additional measurement of 1h-PG in routine oGTT might improve the postpartum T2D risk stratification after GDM.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart Zuordnung der Frauen zu den Studiengruppen	14
Abbildung 2: Flowchart Ablauf der Studienvisiten	15
Abbildung 3: Flowchart Zusammensetzung der Studienpopulation	21
Abbildung 4: Glukosestatus bei Baseline- und Zielvisite	25
Abbildung 5: Binär logistische Regressionsmodelle	26
Abbildung 6: ROC-Kurven für NPG, 1h-PG und 2h-PG bezüglich der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite	27
Abbildung 7: Gruppenvergleich Glukoseindices zwischen NGT-1h-norm und NGT-1h-path...30	
Abbildung 8: Gruppenvergleich HOMA-IR zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen.....	32
Abbildung 9: Gruppenvergleich Matsuda Index zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen.....	32
Abbildung 10: Gruppenvergleich Disposition Index zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen.....	33
Abbildung 11: Gruppenvergleich AUC Glukose zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen.....	33
Abbildung 12: Glukosestatus in der NGT-Kohorte bei Zielvisite, stratifiziert nach 1h-PG Wert	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Norm- und Grenzwerte der DDG für Diagnose eines T2D.....	1
Tabelle 2: Diagnosekriterien der ADA für Prädiabetes.....	5
Tabelle 3: Diagnosekriterien der DDG für Gestationsdiabetes	7
Tabelle 4: Durchführung der Nüchternblutentnahme vor Beginn des oGTTs	17
Tabelle 5: Durchführung der Blutentnahmen während des oGTTs	18
Tabelle 6: Klinische und laborchemische Parameter bei Baseline	22
Tabelle 7: Parameter des Glukosestoffwechsels bei Baseline	23
Tabelle 8: Prävalenz von erhöhten 1h-PG Werten ≥ 155 mg/dl in der NGT- und in den Prädiabetesgruppen	24
Tabelle 9: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen für NPG, 1h-PG und 2h-PG	27
Tabelle 10: Positiver und negativer prädiktiver Wert für NPG, 1h-PG und 2h-PG.....	28
Tabelle 11: Klinische und laborchemische Parameter der NGT-Kohorte bei Baseline, stratifiziert nach 1h-PG Wert.....	29
Tabelle 12: Parameter des Glukosestoffwechsels der NGT-Kohorte bei Baseline, stratifiziert nach 1h-PG Wert	29
Tabelle 13: Gruppenvergleich klinischer und laborchemischer Parameter zwischen NGT-1h- path und den verschiedenen Prädiabetesformen.....	31
Tabelle 14: Gruppenvergleich der Parameter des Glukosestoffwechsels zwischen NGT-1h- path und den verschiedenen Prädiabetesformen.....	31
Tabelle 15: Klinische und metabolische Parameter der beiden NGT-Kohorten bei Zielvisite .	34

Abkürzungsverzeichnis

1h-PG	1-Stunden-Plasmaglukose
2h-PG	2-Stunden-Plasmaglukose
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Diast. RR	Diastolischer Blutdruck
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EGP	Endogene Glukoseproduktion
FA	Familienanamnese
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A1c
HDL-Cholesterin	High density lipoprotein Cholesterin
HOMA-IR	Homeostatic model assessment for insulin resistance
hs-CRP	High sensity C-reaktives Protein
IFG	Abnormale Nüchternplasmaglukose (impaired fasting glucose)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
ivGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
KU	Körperliche Untersuchung
miRNA	Micro Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NGT	Normale Glukosetoleranz

NGT-1h-norm	Normale Glukosetoleranz mit 1-Stunden-Plasmaglukose < 155 mg/dl
NGT-1h-path	Normale Glukosetoleranz mit 1-Stunden-Plasmaglukose $\geq$ 155 mg/dl
NPG	Nüchternplasmaglukose
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PD	Prädiabetes
PG	Plasmaglukose
PGT	Pathologische Glukosetoleranz (Prädiabetes + Typ 2 Diabetes mellitus)
POC	Point of care testing
pp	Post partum
PPSDiab	Prediction, Prevention and Subclassification of Type 2 Diabetes
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
Syst. RR	Systolischer Blutdruck
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
T2D	Diabetes mellitus Typ 2

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ 2

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Diagnosekriterien

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselstörungen, die mit dem Leitbefund der chronischen Hyperglykämie einhergehen [1]. Im Jahr 2019 betrug die Zahl der weltweit von Diabetes betroffenen Patienten 463 Millionen [2]. Für das Jahr 2045 wird die globale Prävalenz auf 700 Millionen Betroffene geschätzt, dies entspricht einem Prozentsatz von 10,9% der Weltbevölkerung [2, 3]. Mit einem Anteil von etwa 90% liegt bei einem Großteil der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) als häufigste Diabetesform vor [4]. In Deutschland bestand im Jahr 2015 bei 6,9 Millionen Menschen ein dokumentierter T2D, bis zum Jahr 2040 wird mit einem Anstieg der T2D-Prävalenz um 21% auf 8,3 Millionen T2D-Patienten gerechnet [5, 6]. Zu den wesentlichen Ursachen für diese Entwicklung zählen einerseits die zunehmende Urbanisierung, andererseits veränderte Formen der Lebensführung mit hyperkalorischer Ernährung und mangelnder körperlicher Aktivität sowie die zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas [7]. Die steigende T2D-Prävalenz stellt daher zunehmend eine nicht nur nationale, sondern vor allem auch globale Herausforderung dar, die die Bedeutung von rechtzeitiger Diagnose, adäquaten Behandlungsmöglichkeiten und in Anbetracht der Dynamik insbesondere von frühzeitig beginnenden Präventionsmaßnahmen hervorhebt.

In die Diagnosekriterien des T2D gehen Nüchternplasmaglukose (NPG), 2-Stunden-Plasmaglukose (2h-PG) im oralen Glukosetoleranztest (oGTT), zufällig gemessene Plasmaglukose und der HbA_{1c}-Wert ein. Für die Diagnose eines T2D ist ein pathologischer Wert ausreichend. Tabelle 1 zeigt die in Deutschland geltenden Norm- und Grenzwerte [1].

Tabelle 1: Norm- und Grenzwerte der DDG für Diagnose eines T2D

	Normwert	Grenzwert für T2D-Diagnose
Nüchternplasmaglukose	< 100 mg/dl	≥ 126 mg/dl
2h-Plasmaglukose im oGTT	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl
HbA _{1c} -Wert	< 5,7%	≥ 6,5%
Gelegenheitsplasmaglukose		≥ 200 mg/dl

1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen und Risikofaktoren

Die Pathogenese eines T2D beruht im Wesentlichen auf einer Interaktion von genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren [8, 9]. Die genetische Veranlagung stellt eine Vulnerabilität des Metabolismus für pathologische Veränderungen dar, wenn dieser gegenüber entsprechenden

Triggerfaktoren (s.u.) exponiert ist, welche überwiegend mit dem Lebensstil assoziiert sind [9, 10]. In der Konsequenz führt das Zusammenspiel von genetischen Defekten und Umweltfaktoren zu Störungen der Sekretion und Wirkung des Insulins, die schlussendlich in Hyperglykämien resultieren [10, 11].

Der Glukosestoffwechsel – ein komplexer Metabolismus

Aufgrund der Interaktionen zwischen zahlreichen beteiligten Organen und Geweben, eine Regulation durch verschiedenste Hormone und Mediatoren und die Verbindung zum zentralen Nervensystem lässt sich der Glukosestoffwechsel als ein komplexer Metabolismus charakterisieren [8]. Außerdem stellt er kein abgeschlossenes System dar, sondern ist eng mit insbesondere dem Fett- sowie auch dem Aminosäurestoffwechsel verknüpft [9]. Es können daher an sehr vielen Stellen im Glukosemetabolismus pathologische Veränderungen auftreten, weshalb es sich beim T2D um ein komplexes, heterogenes Krankheitsbild handelt [9, 10]. Die Ausprägung der einzelnen Defekte und das Muster an pathologischen Veränderungen kann interindividuell stark variieren, sodass ein einheitlicher Phänotyp des T2D nicht existiert [12]. Allerdings resultiert die Vielzahl an möglichen einzelnen Defekten im Glukosemetabolismus in zwei wesentlichen pathologischen Mechanismen der T2D-Pathogenese: Einerseits bewirkt die zunehmende Insulinresistenz des ursprünglich insulinsensitiven Gewebes eine verminderte Wirkung des Insulins an entsprechenden Zellen [8, 10]. Zum anderen tritt eine β -Zell-Dysfunktion mit einer Abnahme der β -Zell-Masse auf, die eine reduzierte Insulinsekretion durch die β -Zellen des Pankreas zur Folge hat [8, 11, 13].

Zunehmende Insulinresistenz

Insulinresistenz bezeichnet eine Abnahme der Insulinsensitivität des insulinsensitiven Gewebes, zu dem unter anderem das Leber-, Muskel- und Fettgewebe zählt [8]. Bei der Erhaltung der Glukosehomöostase im Nüchternzustand kommt physiologischerweise der regulierten endogenen Glukoseproduktion (EGP) durch die Leber mittels Glykogenolyse und Glukoneogenese eine zentrale Bedeutung zu [8]. Im Rahmen eines T2D führt eine pathologisch gesteigerte EGP durch die Leber zu Hyperglykämien im Nüchternzustand [8, 9]. Zudem ist durch die hepatische Insulinresistenz die Suppression der EGP im postprandialen Zustand gestört [8, 14]. Bei der insulinabhängigen postprandialen Elimination der Glukose aus dem Blut besitzen physiologischerweise das Fett- und besonders das Muskelgewebe hohe Relevanz [8]. Durch eine zunehmende Resistenz der Myo- und Adipozyten gegenüber Insulin bei T2D-Patienten ist die postprandiale Glukoseaufnahme aus dem Blut in Muskel- und Fettgewebe reduziert, sodass pathologische postprandiale Hyperglykämien resultieren [8, 15]. Etwa 85-90% der Beeinträchtigung bei der postprandialen Glukoseelimination wird mit der muskulären Insulinresistenz in Verbindung gebracht [8, 16].

Insulinsekretionsstörung

Der Insulinsekretionsstörung liegen eine β -Zell-Dysfunktion und eine Abnahme der β -Zell-Masse zu Grunde [8, 13]. Ursächlich hierfür können unter anderem genetische Defekte, Erschöpfung im Rahmen der gesteigerten Insulinsekretion zur Kompensation der Insulinresistenz (s.u.), Glukolipotoxizität, Amylinakkumulation und eine gestörte Inkretinsensitivität sein [8, 11, 17]. Auch Regulationsstörungen bei der Glukagonfreisetzung der α -Zellen des Pankreas im Sinne von erhöhten Nüchternglukagonkonzentrationen und beeinträchtigter postprandialer Glukagonsuppression tragen zur Entstehung von Hyperglykämien bei [18].

Die T2D-Genese – Ein kontinuierlicher und langjähriger Prozess

Die Entstehung eines T2D ist ein kontinuierlicher und progressiver Prozess, der schon Jahre vor der Diagnosestellung beginnt [8, 19]. Eine frühe metabolische Veränderung im Pathogeneseprozess stellt die Reduktion der Insulinsensitivität dar, die schon 13 Jahre vor T2D-Diagnose als vermindert gezeigt werden konnte und im Pathogeneseverlauf kontinuierlich weiter abnimmt [19]. Anfangs kann die zunehmende Insulinresistenz durch eine gesteigerte Insulinsekretion der β -Zellen und einer Zunahme der β -Zell-Masse kompensiert werden, sodass es zu keinen wesentlichen Änderungen der Nüchtern- und postprandialen Glukosewerte kommt [8, 15]. Im weiteren Verlauf sind die β -Zellen zunehmend nicht mehr in der Lage, die steigende Insulinresistenz zu kompensieren, begleitet von einer Reduktion der β -Zell-Masse [8, 10]. Die zunehmende β -Zell-Dysfunktion resultiert in einer regredienten Insulinsekretion und verursacht durch den Insulinmangel Hyperglykämien [8, 10]. NPG und 2h-PG können durch die beschriebenen Mechanismen lange im Normbereich gehalten werden. Ein Anstieg der beiden Glukoseparameter erfolgt sehr rapide und erst in einem sehr späten Stadium der Pathogenese etwa 2 bis 3 Jahre vor Diagnosestellung [19].

Ätiologische Faktoren

Zu den Ursachen für die pathologischen Veränderungen im Glukosemetabolismus zählen zum einen die genetische Disposition, andererseits auch modifizierbare Umweltfaktoren wie vor allem ein ungesunder Lebensstil [9]. Ergebnisse aus Zwillingsstudien deuten auf eine relativ hohe Vererblichkeit des T2D von über 50% hin [9, 20]. In genomweiten Assoziationsstudien wurden bisher knapp 250 Genloci identifiziert, die mit der Entwicklung von T2D assoziiert sind [21, 22]. Daher handelt es sich beim T2D um eine polygene Erkrankung, was zur Heterogenität des T2D-Phänotyps beiträgt. Jedoch können mit den bisher identifizierten Genloci nur etwa 10% der erblichen Komponente des T2D erklärt werden [20].

Umweltfaktoren, wozu insbesondere der Lebensstil zählt, stellen die zweite große Komponente der T2D-Ursachen dar und haben im Kontext der Diabetesepidemie stark an Bedeutung gewonnen [9]. Ein westlicher Lebensstil mit unausgeglichene, hyperkalorischen Ernährungsgewohnheiten und der Wandel hin zu sitzenden Tätigkeiten mit einem Mangel an körperlicher Aktivität ist stark mit der Entwicklung von T2D und Adipositas assoziiert [9]. Eine wichtige Rolle spielt hier die Verteilung des Fettgewebes bezüglich subkutanen und viszeralen Fettgewebes, da insbesondere eine Speicherung im viszeralen Fettgewebe oder ektop in Organen wie der Leber zu Inflammation und Gewebeschäden führt [9, 23, 24]. T2D ist eng mit Übergewicht und Adipositas verknüpft und tritt häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms auf, einem Symptomkomplex aus abdomineller Adipositas, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie und gestörter Glukosetoleranz/T2D [24]. Außerdem weisen Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status und Einwohner von Schwellenländern, deren traditioneller Lebensstil sich an den Westlichen angleicht, ein erhöhtes T2D-Risiko auf [9, 25, 26].

1.1.3 Bedeutung von Prävention und Früherkennung

Für die medikamentöse Therapie des T2D steht eine Reihe von Antidiabetika zur Verfügung, das Medikament der ersten Wahl ist Metformin [27, 28]. Bedingt durch den bei T2D weiter fortschreitenden β -Zell-Verfall ist der Verlauf der Erkrankung meist progressiv und eine Krankheitskontrolle zunehmend schwieriger zu erreichen [8, 29]. Im Verlauf wird daher häufig eine Kombinationstherapie aus mehreren Antidiabetika oder eine durch Insulininjektionen ergänzte orale Therapie erforderlich [28, 30]. Aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufes können längerfristig verschiedene mikro- und makrovaskuläre Komplikationen auftreten, die die Lebensqualität und -erwartung der Patienten massiv einschränken können [31, 32]. Zu den T2D-assoziierten mikrovaskulären Erkrankungen zählen unter anderem die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie [31]. Außerdem birgt ein T2D ein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Komplikationen, die mit kardiovaskulären Ereignissen und Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarkts, des Schlaganfalls oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit einhergehen [32]. Letztendlich ist eine T2D-Erkrankung mit einer um 50% erhöhten Mortalität im Vergleich zu einer Person ohne Diabetes verbunden [33]. Ein 50-jähriger T2D-Patient verstirbt im Durchschnitt 6 Jahre früher als eine Person ohne T2D-Erkrankung [34].

Zur Überprüfung der Krankheitskontrolle, für erforderliche Therapieanpassungen sowie für das rechtzeitige Erkennen von diabetesassoziierten Komplikationen ist bei T2D-Patienten eine enge Anbindung an den Hausarzt oder Diabetologen erforderlich [30]. Für die intensive Betreuung und Therapie im Zusammenhang mit Diabeteserkrankungen und -komplikationen geben die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland jährlich etwa 16 Milliarden Euro aus, das

entspricht 10% aller Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen [35]. Ein Diabetespatient verursacht 1,8-fach erhöhte direkte und 2,1-fach höhere indirekte jährliche Gesundheitskosten als eine Person ohne Diabetes [36]. Zwei Drittel der diabetesbezogenen Kosten fallen dabei auf die Behandlung der Folgeerkrankungen [6].

In Anbetracht der schwerwiegenden T2D-Komplikationen, den Einschränkungen der Lebensqualität von Diabetespatienten, den immensen Krankheitskosten im Zusammenhang mit T2D und der epidemischen Dynamik der steigenden Diabetesprävalenz nimmt die Primärprävention eine zentrale Bedeutung bei der Bewältigung der durch T2D verursachten Belastung ein. Durch Aufnahme von Risikopersonen in Präventionsprogramme kann das Auftreten der Erkrankung verhindert oder verzögert werden [37-39]. Hierfür ist es von entscheidender Relevanz, Personen mit hohem Diabetesrisiko durch geeignete Screeningverfahren frühzeitig zu identifizieren.

1.1.4 Prädiabetes als intermediäres Stadium in der Diabetespathogenese

Prädiabetes umfasst verschiedene Vorstufen des T2D mit bereits vorliegender Beeinträchtigung des Glukosemetabolismus, bei dem ein oder mehrere Glukosewerte den entsprechenden physiologischen Normwert, aber noch nicht den Grenzwert für eine Diabetesdiagnose überschritten haben. Betroffene Personen haben ein hohes Risiko, in den folgenden Jahren mit T2D diagnostiziert zu werden. Die jährliche Inzidenzrate der Progression von Prädiabetes zu T2D beträgt 5-10%, bis zu 70% der Menschen mit Prädiabetes werden möglicherweise einen T2D entwickeln [14, 40]. Analog zum T2D können bei Prädiabetes NPG, 2h-PG und HbA_{1c} pathologisch erhöht sein, nachstehende Tabelle bildet entsprechende Vorstufen mit ihren Grenzwerten ab [41].

Tabelle 2: Diagnosekriterien der ADA für Prädiabetes

Abnormale Nüchternplasmaglukose (Impaired fasting glucose - IFG)	NPG: 100 – 125 mg/dl
Gestörte Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance - IGT)	2h-PG: 140 – 199 mg/dl
Grenzwertiger HbA _{1c}	5,7 – 6,4%

Sowohl bei IFG als auch bei IGT liegen pathophysiologisch Störungen der Insulinsensitivität und -sekretion zu Grunde. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Ausprägung der Defekte, die für die Entstehung von Nüchtern- bzw. postprandialen Hyperglykämien verantwortlich sind. Individuen mit IFG haben eine gestörte hepatische Insulinsensitivität bei wenig beeinträchtigter muskulärer Insulinsensitivität [42]. Außerdem weisen sie eine Störung in der frühen postprandialen Insulinsekretion auf, während die späte Phase der postprandialen Insulinsekretion erhalten ist [11, 42]. Bei IFG resultieren daher Hyperglykämien im Nüchternzustand. Bei der IGT stellt die muskuläre Insulinresistenz die dominierende Pathologie dar, die hepatische Insulinsensitivität

ist weitgehend erhalten [42]. Sowohl die frühe als auch späte postprandiale Phase der Insulinsekretion ist beeinträchtigt, weshalb für die IGT postprandiale Hyperglykämien charakteristisch sind [11, 42]. Tritt eine Kombination von IFG und IGT (kombinierte IFG+IGT) auf, sind sowohl muskuläre als auch hepatische Insulinsensitivität sowie frühe und späte Insulinsekretion gestört [42]. Die schwere Ausprägung von Defekten bei kombinierter IFG+IGT erklärt das beträchtliche Risiko einer Progression zu T2D, welches das Risiko von IFG bzw. IGT um das Zweifache überschreitet [42, 43].

Da die Pathophysiologie des T2D einen kontinuierlichen Prozess mit fließenden Übergängen zwischen NGT, Prädiabetes und T2D darstellt, treten diabetesassoziierte Komplikationen wie Neuropathie, Nephropathie und Retinopathie – in geringerem Ausmaß als bei T2D – auch schon bei Prädiabetes auf [14, 44]. Bei Individuen mit IGT liegt die Häufigkeit der diabetischen Retinopathie bei 8%, ebenso weisen 5-10% der Personen mit IGT eine periphere Neuropathie auf [8, 45]. Zudem ist auch eine Assoziation von Prädiabetes mit autonomer Neuropathie und idiopathischer Polyneuropathie beschrieben [14]. Studien belegen auch eine Assoziation von Prädiabetes zu makrovaskulären Erkrankungen und Mortalität [46].

1.2 Gestationsdiabetes mellitus

1.2.1 Definition, Diagnostik und pathophysiologische Grundlagen

Eine besondere Risikogruppe für die Entwicklung eines T2D stellen Frauen nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) dar [47]. GDM bezeichnet eine Glukosetoleranzstörung, die im zweiten oder dritten Trimenon einer Schwangerschaft diagnostiziert wird und präkonzeptionell nicht als Diabetes mellitus manifest war [41]. Im Jahr 2016 trat bei 5,4% aller Schwangerschaften in Deutschland ein GDM auf [48]. Pathophysiologisch betrachtet existieren bei der Entstehung von GDM und T2D zahlreiche Parallelen, ursächlich ist eine Interaktion von genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren [49, 50]. Der Entstehung eines GDM liegt eine gesteigerte Insulinresistenz zu Grunde, die bei Schwangeren physiologisch hormonell bedingt im zweiten und dritten Trimenon auftritt [49]. Kann der Körper die erhöhte Insulinresistenz nicht durch eine gesteigerte Insulinsekretion ausreichend kompensieren, treten Hyperglykämien in der Schwangerschaft auf [48, 49]. Als bedeutende Risikofaktoren für GDM wurden Übergewicht/Adipositas, familiäre Diabeteserkrankungen, ein höheres Alter der Schwangeren, eine vorausgegangene Schwangerschaft mit GDM, eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, ethnische Zugehörigkeit zu Risikopopulationen und metabolische Erkrankungen wie das PCOS identifiziert [49]. Somit kann eine Schwangerschaft als physiologische Belastungsprobe für den Glukosemetabolismus verstanden werden, bei der eine Prädisposition für T2D durch die Manifestation eines GDM demaskiert werden kann [51].

Die GDM-Diagnostik erfolgt in der Regel in einem zweistufigen Verfahren. Schwangeren Frauen wird routinemäßig zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein 50g Screening-oGTT mit einer venösen Blutentnahme nach einer Stunde empfohlen. Dieser muss nicht nüchtern durchgeführt werden und kann unabhängig von der Tageszeit erfolgen. Im Falle eines auffälligen 1h-PG-Werts ≥ 135 mg/dl erfolgt ein 75g-oGTT mit Bestimmung von NPG, 1h-PG und 2h-PG, für dessen Durchführung die Patientin nüchtern sein muss. Überschreitet mindestens ein Glukosewert die in Tabelle 3 aufgeführten Grenzwerte, kann die Diagnose GDM gestellt werden [48]. Ein GDM wird zunächst diätisch mit einer Ernährungsumstellung behandelt. Sollte diese Maßnahme nicht zu einer ausreichenden Kontrolle des GDMs führen, erfolgt eine medikamentöse Behandlung mittels Insulininjektionen [48].

Tabelle 3: Diagnosekriterien der DDG für Gestationsdiabetes

	Grenzwert im 75g-oGTT
Nüchternplasmaglukose	≥ 92 mg/dl
1h-Plasmaglukose	≥ 180 mg/dl
2h-Plasmaglukose	≥ 153 mg/dl

1.2.2 Risiken und Komplikationen eines GDM für Mutter und Kind

Bedingt durch die hyperglykämie Stoffwechsellage kann ein GDM kurz- und langfristig negative Auswirkungen auf Mutter und Kind haben. Auf die erhöhte Glukosekonzentration im Mutterleib reagiert der fetale Organismus mit einer gesteigerten Insulinproduktion. Der Hyperinsulinismus beim Fetus ist mit dem Auftreten zahlreicher Komplikationen assoziiert, die als diabetische Fetopathie zusammengefasst werden [48, 52]. Hierzu zählt unter anderem die kindliche Makrosomie, die durch eine gesteigerte Adipogenese aufgrund der hohen Insulinspiegel bedingt ist, die fetale Polyglobulie, die Ausbildung einer Kardiomyopathie und eine verminderte Surfactantbildung [52, 53]. Postpartal kann es beim Neugeborenen zu Hypoglykämien, Ausbildung eines Atemnotsyndroms und Elektrolytstörungen kommen [48, 49, 52]. Langfristig haben Kinder, die in der Schwangerschaft einem GDM ausgesetzt waren, ein achtfach erhöhtes Risiko für T2D/Prädiabetes, ein fünffach erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom und ein zweifach höheres Risiko für Übergewicht im Vergleich zu Kindern einer Mutter ohne GDM [54, 55]. Neben geteilten genetischen und Lebensstilfaktoren innerhalb einer Familie scheint insbesondere die Exposition des Kindes zu Hyperglykämien in utero einen unabhängigen Effekt auf das Langzeit-Outcome zu haben [56].

Ebenso birgt eine Schwangerschaft mit GDM für die Mutter ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie das Auftreten einer Frühgeburt, eines Spontanaborts, einer

schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, einer Präeklampsie und Harnwegsinfektionen [48, 53, 57]. Bedingt durch die Makrosomie des Fetus ist die Sectio-Rate bei Schwangeren mit GDM höher und Schulterdystokien, Geburtsverletzungen und postpartale Blutungen treten häufiger auf als bei Frauen ohne GDM [48, 49, 56]. Betroffene Frauen besitzen ein Wiederholungsrisiko von 40-50% für eine Folgeschwangerschaft [58, 59] sowie langfristig ein deutlich erhöhtes Risiko für T2D (s.u.) und das metabolische Syndrom [49].

Bei einem GDM handelt es sich um eine transiente Störung des Glukosestoffwechsels, sodass sich bei betroffenen Frauen nach der Entbindung in der Regel wieder eine normoglykämie Stoffwechsellage einstellt [56, 60]. Allerdings sollte das T2D-Risiko nach GDM besondere Beachtung finden. Im Vergleich zu Frauen ohne GDM besitzen Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM ein 7,4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2D [47]. Etwa 30-50% der Frauen post-GDM werden in den ersten 5-10 Jahren einen T2D entwickeln [61]. Daher wird Frauen mit GDM 6-12 Wochen nach der Entbindung ein postpartaler 75g-oGTT zur Kontrolle des Glukosestatus empfohlen. Darüber hinaus sollten fortan jährliche Kontrollen der NPG und des HbA_{1c} stattfinden und gegebenenfalls alle zwei Jahre ein oGTT durchgeführt werden. Ebenso ist eine ausführliche Beratung der betroffenen Frauen zu ihrem Diabetesrisiko und zu geeigneten Lebensstilmaßnahmen zur Risikoreduktion indiziert [48]. Allerdings ist in der Praxis die Teilnahmerate von Frauen mit GDM an postpartalen Untersuchungen leider gering [62, 63].

1.3 Die 1-Stunden Plasmaglukosekonzentration zur Diabetesprädiktion

1.3.1 Unzureichendes Screening durch die aktuellen Prädiabeteskriterien

Die derzeit gültigen Prädiabeteskriterien der ADA basieren auf der Bestimmung von NPG, 2h-PG und dem HbA_{1c}-Wert [41]. Bei 30-40% der neu diagnostizierten T2D-Patienten treten in Untersuchungen 5-10 Jahre vor der Diabetesdiagnose keine prädiabetisch erhöhten Glukosewerte auf, sondern diese werden aufgrund ihrer Glukosewerte als Individuen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) klassifiziert [43]. Weil ein erheblicher Anteil an Personen mit hohem Diabetesrisiko durch die aktuellen Prädiabeteskriterien nicht frühzeitig erfasst wird, sind diese für das T2D-Risikoscreening unzureichend. Ursächlich hierfür ist unter anderem, dass NPG und 2h-PG mit ihren prädiabetischen Grenzwerten von ≥ 100 mg/dl bzw. ≥ 140 mg/dl einerseits eine sehr hohe Spezifität aufweisen, gleichzeitig aber nur eine mäßige Sensitivität besitzen [64, 65]. Außerdem treten deutliche Anstiege von NPG und 2h-PG erst in einer sehr späten Phase der T2D-Pathogenese auf, wenn die β -Zell-Funktion schon deutlich reduziert ist [19]. Aus diesem Grund wird ein geeigneter Screeningparameter mit hoher Sensitivität gesucht, der schon in einem früheren Stadium Individuen mit hohem T2D-Risiko identifiziert und die Progression zu T2D und diabetesassoziierten Komplikationen prädiziert.

1.3.2 Überlegenheit der 1h-Plasmaglukose beim Diabetesscreening

Abdul-Ghani et al. zeigten in diesem Zusammenhang die Überlegenheit der 1-Stunden-Plasmaglukose (1h-PG) bei der T2D-Prädiktion gegenüber von NPG und 2h-PG [64-67]. Im Vergleich zu Letzteren zeichnete sich die 1h-PG bei der Prädiktion von T2D durch eine größere Fläche unter der ROC-Kurve aus [64, 66]. Auch dem HbA_{1c}-Wert und verschiedenen auf T2D-Risikofaktoren basierenden Prädiktionsmodellen war die 1h-PG bei der T2D-Prädiktion durch eine größere Fläche unter der ROC-Kurve überlegen [64, 66, 68]. In einer mathematischen Analyse von 14 aus dem oGTT abgeleiteten Parametern und Indices erwies sich die 1h-PG neben der AUC Glukose als stärkster T2D-Prädiktor und ist im Vergleich zur aufwendig bestimmbaren AUC Glukose auch für den klinischen Einsatz denkbar [69].

Als geeigneter Grenzwert der 1h-PG für die Prädiktion von T2D wurde in der San Antonio Heart Study ein Cut-off-Wert von ≥ 155 mg/dl als Optimum zwischen Sensitivität (75%) und Spezifität (79%) ermittelt [64]. Dieser Grenzwert wurde in zahlreichen weiteren Studien durch vergleichbare Ergebnisse bestätigt [69-71]. Ein wesentlicher Vorteil der 1h-PG gegenüber NPG und 2h-PG ist seine deutlich höhere Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität, weshalb dieser Parameter besonders für den Einsatz im Diabetesscreening geeignet ist [64, 72]. Auch innerhalb der beiden Prädiabeteskategorien IFG und IGT kann das Diabetesrisiko durch die 1h-PG weiter stratifiziert werden. Die Subgruppen mit einer erhöhten 1h-PG ≥ 155 mg/dl weisen im Follow-Up eine deutlich höhere Diabetesinzidenz auf als dies bei Individuen mit einem Wert < 155 mg/dl der Fall ist [66, 67, 73]. Außerdem lässt sich das T2D-Risiko nicht nur innerhalb der Prädiabeteskategorien, sondern auch innerhalb der NGT-Population durch die 1h-PG mit dem Cut-off von ≥ 155 mg/dl stratifizieren (siehe 1.3.3). Bei Betrachtung der Prävalenz von erhöhter 1h-PG ≥ 155 mg/dl innerhalb der einzelnen Kategorien des Glukosemetabolismus lässt sich mit Zunahme der Beeinträchtigung im Stoffwechsel eine steigende Häufigkeit von erhöhten 1h-PG-Werten beobachten. Innerhalb der NGT-Kohorte weisen etwa 15-30% eine erhöhte 1h-PG auf, 55-60% bei IFG, 70-90% bei IGT und jeweils über 90% bei kombinierter IFG+IGT und T2D [67, 74, 75].

Die pathophysiologischen Hintergründe für die Überlegenheit der 1h-PG im T2D-Risikoscreening sind noch nicht vollständig geklärt. Allerdings scheint die Bestimmung der 1h-PG ein geeigneter Zeitpunkt im oGTT zu sein, um wesentliche, pathophysiologisch relevante Mechanismen des Glukosestoffwechsels zu erfassen [67]. Für eine adäquate Erfassung der β -Zell-Funktion ist eine Belastung durch einen Glukose-Load notwendig, gleichzeitig können zum Zeitpunkt nach einer Stunde im oGTT auch Veränderungen der frühen postprandialen Phase erfasst werden [66, 67]. So trägt einerseits eine gestörte Suppression der EGP, die durch die hepatische Insulinresistenz bedingt ist, zu einem exzessiven Anstieg der PG in der frühen Phase des oGTTs bei. Gleichzeitig

tritt in einem gesunden Glukosemetabolismus im Zeitraum von 30-60 Minuten im oGTT eine erste Abnahme der PG auf, die von der Insulinsekretion der β -Zellen und der muskulären Insulinsensitivität abhängig ist [42]. Daher könnten sowohl eine hepatische als auch muskuläre Insulinresistenz als auch eine gestörte Insulinsekretion in einer erhöhten 1h-PG resultieren [67]. Damit im Einklang stehen auch die hohen Korrelationen der 1h-PG sowohl mit den Indices der Insulinsensitivität als auch der β -Zell-Funktion, die auch die Korrelationen der NPG und 2h-PG mit den Indices übersteigen [64, 66, 70, 76].

1.3.3 Identifizierung der NGT-1h-path Subgruppe

Analog zu den Prädiabetesformen können auch Individuen mit NGT durch die 1h-PG mit dem Grenzwert von ≥ 155 mg/dl in zwei Risikokategorien stratifiziert werden: NGT-1h-norm (1h-PG < 155 mg/dl) und NGT-1h-path (1h-PG ≥ 155 mg/dl). Ein erhöhter 1h-PG-Wert ist bei Personen mit NGT nicht nur mit einem erhöhten T2D-Risiko verbunden, sondern auch mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Organmanifestationen assoziiert. Daten einer Metaanalyse zeigten für die NGT-1h-path Kohorte ein 4,33-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2D im Vergleich zur NGT-1h-norm Kohorte [77]. In der Catameri-Studie überstieg das T2D-Risiko von NGT-1h-path sogar das der IFG-Individuen [76]. Ein noch höheres Risiko für eine Progression zu T2D als NGT-1h-path wiesen allerdings Individuen mit IGT auf, insbesondere mit IGT und 1h-PG ≥ 155 mg/dl [76, 77].

Metabolische Charakterisierung der NGT-1h-path-Kohorte

Da eine 1h-PG ≥ 155 mg/dl bei NGT-Individuen mit einer erhöhten Diabetesinzidenz einhergeht, erfolgte eine Charakterisierung des metabolischen Phänotyps der NGT-1h-path Kohorte. Im euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp zeigte sich bei NGT-1h-path eine signifikant reduzierte Insulinsensitivität im Vergleich zu NGT-1h-norm [70, 76, 78]. Ebenfalls wiesen NGT-Probanden mit erhöhter 1h-PG eine reduzierte β -Zell-Funktion im Vergleich zu NGT-1h-norm auf. Insbesondere ließen sich in diesem Zusammenhang eine niedrigere Glukosesensitivität der β -Zellen und eine Reduktion der Insulinsekretion in der frühen Sekretionsphase bei erhöhter später Insulinsekretion nachweisen [70, 72, 76, 78]. Sogar im Vergleich zu IFG war die NGT-1h-path Kohorte durch eine signifikant niedrigere Insulinsensitivität und β -Zell-Funktion charakterisiert [76].

Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und subklinischen Organschädigungen

Nachweislich sind sowohl T2D als auch Prädiabetes mit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil und Organkomplikationen assoziiert [32, 46], daher wurde auch die NGT-1h-path Kohorte bezüglich dieser Fragestellung untersucht. Ergebnisse zahlreicher Studien zeigten eine

enge Assoziation von NGT-1h-path zu einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil auf, die dabei beschriebenen pathologischen Veränderungen stehen in enger Verbindung zu den Komponenten des metabolischen Syndroms. Im Vergleich zu NGT-1h-norm waren Individuen mit NGT-1h-path durch einen höheren BMI und einen größeren Taillenumfang als Parameter für abdominelles Übergewicht charakterisiert [79, 80]. Außerdem zeigte die Analyse des Lipidprofils eine proatherogene Tendenz mit reduziertem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzerid-, Nicht-HDL-Cholesterin- und Apolipoprotein-B-Konzentrationen [79]. Ebenfalls konnten signifikant höhere Harnsäurewerte bei NGT-1h-path gezeigt werden [81, 82]. Des Weiteren wiesen erhöhte hs-CRP-, C3-Komplement-, Blutsenkungsgeschwindigkeits-, Fibrinogen- und Leukozytenwerte sowie verminderte Konzentrationen an antiinflammatorisch wirkenden IGF-1 und Vitamin-D auf ein proinflammatorisches Profil bei NGT-1h-path hin [80, 82, 83]. Die erhobenen metabolischen Charakteristika der NGT-1h-path-Kohorte waren in den meisten Analysen mit dem Profil der IFG- und IGT-Kohorten vergleichbar [79-81, 83, 84].

Neben der Assoziation zu den aufgeführten kardiovaskulären Risikofaktoren sind Individuen mit NGT-1h-path durch ein erhöhtes Risiko für subklinische Organschäden charakterisiert. NGT-1h-path Individuen zeigten im Vergleich zu NGT-1h-norm ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer NAFLD und wiesen signifikant erhöhte Konzentrationen der Leberschädigungsbio-marker ALT und gamma-GT auf [85, 86]. Außerdem war die NGT-1h-path Kohorte durch niedrigere eGFR-Werte und durch ein erhöhtes Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz charakterisiert [87]. Weitere Studien wiesen bei NGT-1h-path eine erhöhte Intima-Media-Dicke der Carotis, ein Frühmarker für Atherosklerose, und eine höhere Pulswellengeschwindigkeit als Parameter für die arterielle Gefäßsteifigkeit nach [88-90]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die NGT-1h-path Population im Vergleich zur NGT-1h-norm Gruppe eine höhere Prävalenz für linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine vergrößerte linksventrikuläre Masse aufweist, vergleichbar mit der IGT- und T2D-Kohorte [91]. Zudem war die NGT-1h-path Kohorte durch verminderte Parameter der diastolischen Pumpfunktion charakterisiert [92].

Bezüglich des langfristigen Outcomes zeigten Analysen des Malmö Preventive Projects im Follow-Up nach 39 Jahren ein 1,24-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkt und tödlich verlaufender ischämischer Herzkrankheit der NGT-1h-path Population im Vergleich zur NGT-1h-norm Gruppe [93]. Neben einem 3,39-fach erhöhten Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus stellte sich bei NGT-1h-path ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabeteskomplikationen wie Retinopathie und periphere Vaskulopathie dar [93]. Zuletzt war bei der NGT-1h-path Kohorte eine 1,29-fach erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zur NGT-1h-norm Gruppe nachweisbar [93]. Ein vergleichbares Ergebnis bezüglich der Gesamtmortalität ergab auch die Israel GOT Study nach einem Follow-Up Zeitraum von 33 Jahren [94].

2 Zielsetzung und Fragestellungen

Nachdem sich die 1h-PG in einer Vielzahl an Studien als geeigneter Prädiktor für die Entwicklung von T2D in der Allgemeinbevölkerung erwies, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Eignung der 1h-PG zur Prädiktion von T2D und fortgeschrittenem Prädiabetes (Kombination IFG+IGT) bei Frauen nach GDM untersucht. Es stand ein Follow-Up-Zeitraum von 5 Jahren postpartum zur Verfügung. Bislang lagen kaum Daten zur 1h-PG in post-GDM Kohorten vor.

Als erste Fragestellung sollte der Prädiktionswert der 1h-PG im postpartalen oGTT mit dem der NPG und der 2h-PG bei Frauen nach GDM verglichen werden. Im Fall einer Überlegenheit der 1h-PG könnte der postpartale Screening-oGTT nach GDM eventuell auf eine Stunde verkürzt werden.

Als zweite Fragestellung sollte der mögliche Mehrwert einer zusätzlichen 1h-PG-Bestimmung im üblichen 2h-oGTT nach GDM untersucht werden. Hierfür wurde das T2D/Prädiabetes-Risiko sowie das klinische und metabolische Profil der NGT-1h-path Kohorte analysiert, also derjenigen Studienteilnehmerinnen, die im oGTT lediglich durch eine erhöhte 1h-PG auffällig waren.

3 Methoden und Material

3.1 Studienaufbau

3.1.1 Studienziel

Die folgenden Analysen wurden an Daten der monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie PPSDiab (Prediction, Prevention and Subclassification of Type 2 Diabetes) durchgeführt. Diese Beobachtungsstudie mit einem Follow-Up bis zu einem Zeitpunkt von 60 Monaten postpartum wurde am Studienzentrum Diabetes des Klinikums der Universität München durchgeführt. Zu den Zielen der PPSDiab-Studie zählten unter anderem die Entwicklung eines besseren Verständnisses für die T2D-Entstehung und die Identifikation von geeigneten Prädiktionsfaktoren für die Progression zu T2D an einer Kohorte von Frauen nach GDM, da diese meist initial nach der Entbindung eine normale Glukosetoleranz aufweisen, aber gleichzeitig durch ein hohes Diabetesrisiko ausgezeichnet sind [47, 56]. Als Vergleichsgruppe wurden Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft in die Studie eingeschlossen. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten der post-GDM Probandinnen bei Baseline-Visite (3-16 Monate postpartum) und Follow-Up-Daten bei der Zielvisite (58 bis 63 Monate postpartum) analysiert.

3.1.2 Studienpopulation

In die PPSDiab-Studie wurden Frauen nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes und Frauen mit einer normoglykämischen Schwangerschaft als Kontrollprobandinnen im Verhältnis 2:1 eingeschlossen. Die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen erfolgte über die Frauenkliniken der Kliniken Großhadern und Innenstadt, die Diabetesambulanz des Klinikums der Universität München und in Kooperation mit gynäkologischen und diabetologischen Facharztpraxen. 304 Probandinnen wurden konsekutiv zwischen 2011 und 2016 im Zeitraum von 3 bis 16 Monaten postpartum eingeschlossen. Voraussetzung für einen Studieneinschluss war die Dokumentation des Glukosestatus während der Indexschwangerschaft, um die Probandinnen der Fall- bzw. der Kontrollgruppe zuordnen zu können.

Ausschlusskriterien der PPSDiab-Studie waren:

- Alter unter 18 Jahren
- Eine bestehende Schwangerschaft
- Chronische Allgemeinerkrankung, die eine Medikamenteneinnahme erforderlich macht (mit Ausnahme von Hypothyreose, Asthma bronchiale, leichtem Hypertonus, gastroösophagealer Reflux und Zustand nach Lungenembolie mit Rivaroxaban-Prophylaxe)
- Bestehender Diabetes bereits vor der Indexschwangerschaft
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Volles Stillen beim Studieneinschluss

Die Abbildung 1 zeigt die Zuordnung der Probandinnen zur GDM- bzw. Kontrollgruppe anhand des oGTT-Befunds in der Schwangerschaft und die Zuteilung innerhalb der GDM-Kohorte anhand der GDM-Therapie. Für die Zuordnung zur Kontrollgruppe war ein 1h-PG-Wert < 135 mg/dl im 50g-oGTT ausreichend. Ein Abbruch der Studie konnte jederzeit durch Rückzug des Einverständnisses durch die Probandin sowie nach Ermessen des Arztes erfolgen.

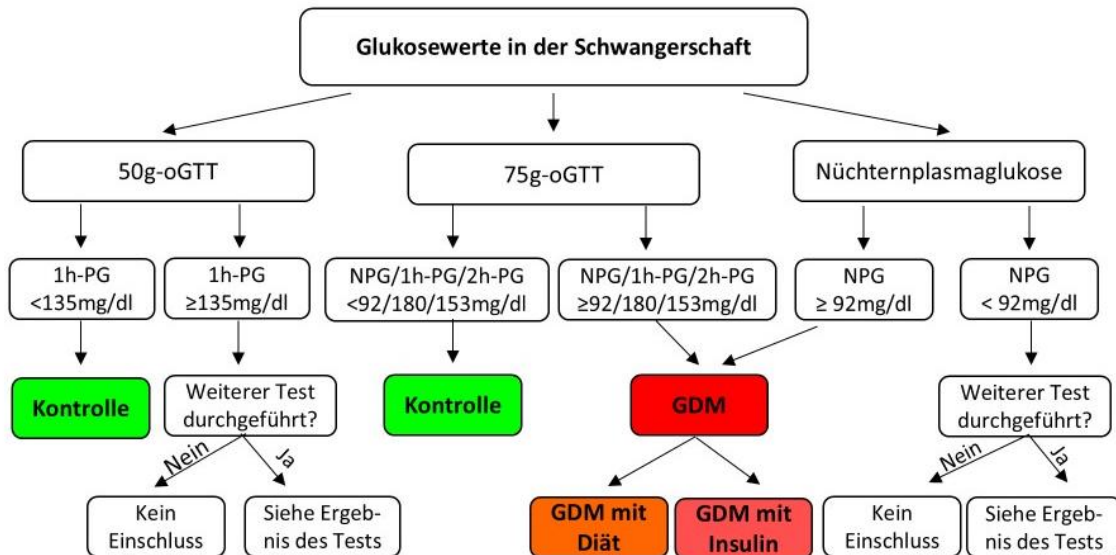


Abbildung 1: Flow-Chart Zuordnung der Frauen zu den Studiengruppen

Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte anhand des Testergebnisses eines 50g-oGTTs oder eines 75g-oGTTs oder der Bestimmung der NPG in der 24. -28. Schwangerschaftswoche. Für die Zuteilung zur Diät- oder Insulingruppe war die Therapie des GDM in der Schwangerschaft ausschlaggebend.

3.1.3 Studienablauf

Die Probandinnen der PPSDiab-Studie wurden bis zu einem Zeitpunkt von 60 Monaten postpartum untersucht. Endpunkt der Studie war die Diagnose eines T2D bzw. das diabetesfreie Erreichen der Zielvisite. Zu Beginn der Baseline-Visite (V1) 3 bis 16 Monate postpartum erfolgte eine Aufklärung durch die Studienärztin und die Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die Probandin. An die Untersuchungen der Baseline-Visite schlossen sich bei den Frauen nach GDM jährliche Kontrollen des Glukosestatus mittels oGTT an. Wurde im Rahmen der Baseline-Visite ein kontrollbedürftiger IFG oder IGT festgestellt, wurde den Probandinnen eine zusätzliche Kontrollvisite (V2.K) sechs Monate nach V1a mit Durchführung eines oGTTs angeboten. Beim Auftreten einer erneuten Schwangerschaft im Follow-Up-Zeitraum wurden während der Schwangerschaft Kontrolluntersuchungen und 3 bis 16 Monate postpartum eine Visite (V_{extra}) durchgeführt, die die zeitlich entsprechende Zwischenvisite ersetzten. Die Zielvisite (V3) wurde analog zur Baseline-Visite durchgeführt und bei der Diagnose eines T2D im Rahmen einer Zwischenvisite vorgezogen. In Abbildung 2 sind der Ablauf der Studienvisiten und die jeweils durchgeführten Untersuchungen abgebildet.

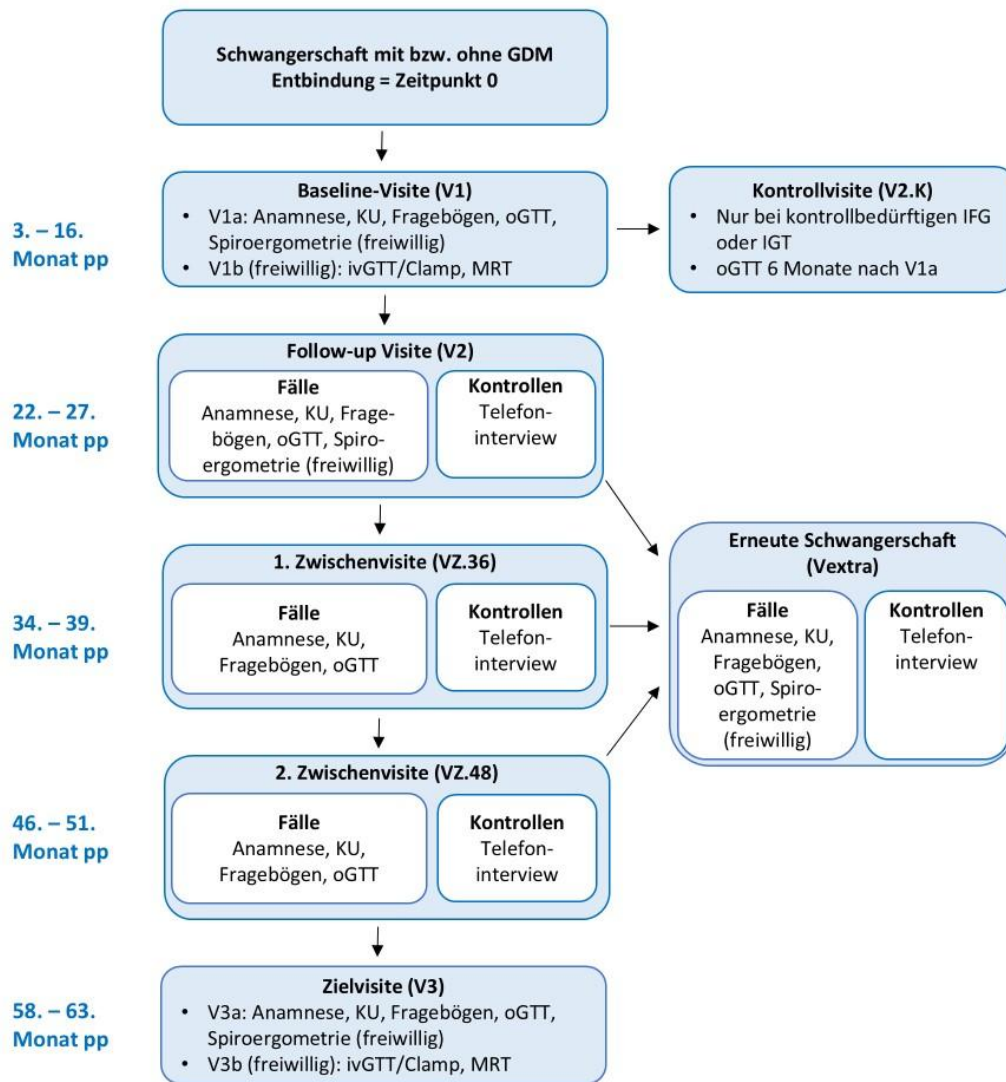


Abbildung 2: Flowchart Ablauf der Studienvisiten

Nach der Baseline-Visite, die sich aus den zwei Untersuchungstagen V1a und V1b zusammensetzte, folgte ein jährliches Follow-Up der Probandinnen. Dieses wurde bei den Fällen im Studienzentrum und bei Kontrollen telefonisch durchgeführt. Die Zielvisite umfasste zwei Untersuchungstage (V3a und V3b) und wurde für alle Probandinnen im Studienzentrum durchgeführt.

3.2 Untersuchungsmethoden

Die Baseline-Untersuchung unterteilte sich in die Visite V1a mit der Erhebung der Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, dem Ausfüllen von Fragebögen, der Durchführung eines oGTTs und die Absolvierung einer Spiroergometrie auf freiwilliger Basis. Der zweite Teil (V1b) wurde maximal 6 Monate nach V1a durchgeführt und umfasste einen freiwilligen ivGTT, einen hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp und eine MRT-Untersuchung. Analog hierzu gliederte sich auch die Zielvisite V3. Die Probandinnen wurden zu den Studienvisiten morgens zwischen 8:00 und 10:30 Uhr in das Studienzentrum einbestellt, da für die Durchführung des oGTT eine Nüchternheit von mindestens 10 Stunden erforderlich war. In den Tagen vor der Testdurchführung sollten die Probandinnen ihre normale Ernährung beibehalten und mindestens 150g

Kohlenhydrate pro Tag zu sich nehmen. Außerdem sollte am Vortag keine größere körperliche Belastung erfolgen, ebenso nicht bei der Anreise ins Studienzentrum.

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese

Die Anamnese wurde mithilfe eines Anamnesebogens erfasst, in welchem Informationen zur Schwangerschaft und Geburt mit Fragen zum Schwangerschaftsverlauf, zu den Ergebnissen der GDM-Diagnostik, zur Entbindung, zum Säugling und zum Stillen erfragt wurden. Zudem umfasste die Anamnese auch Vorerkrankungen, Operationen, aktuelle und vorherige Medikation, Fragen zum Zyklus sowie zur Arbeit und körperlichen Aktivität. Außerdem wurde auch eine Sozial- und Familienanamnese erhoben und der Konsum von Nikotin, Alkohol und Drogen erfragt.

Körperliche Untersuchung

Die Studienärztin führte eine allgemeine körperliche Untersuchung mit Auskultation von Herz und Lunge und dem Ausschluss von Ödemen durch. Es erfolgte eine Bestimmung der Körpergröße und des Hüft- und Taillenumfangs. Durch eine bioelektrische Impedanzmessung (BIA-Waage Tanita BC-418 MA) erfolgte die Bestimmung von Gewicht, Körperfett- und Körperwasseranteil, Muskel- und Viszeralfettmasse sowie der fettfreien Masse. Während des oGTTs wurde bei den Probandinnen sitzend an beiden Armen der Blutdruck durch ein automatisches Blutdruckmessgerät (OMRON M5 professional) mit der für den Oberarmumfang entsprechenden Manschette bestimmt. An dem Arm mit höherem Blutdruckwert wurde nach 10 Minuten erneut gemessen und der Mittelwert der beiden Messungen an diesem Arm berechnet. Die Herzfrequenz wurde bei der letzten Blutdruckmessung ermittelt. Der BMI als Maßzahl für das Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße wurde anhand folgender Formel kalkuliert:

$$\text{Body-Mass-Index (BMI) [kg/m}^2\text{]} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Als Maßzahl für die Veränderung des Körpergewichts innerhalb des Follow-Up-Zeitraums wurde ΔBMI als Differenz der BMI-Werte von Baseline- und Zielvisite berechnet:

$$\Delta\text{BMI} = \text{BMI}_{V3} - \text{BMI}_{V1}$$

3.2.2 Nüchternblutentnahme

Vor Beginn des oGTTs wurde bei den Probandinnen eine Nüchternblutentnahme durchgeführt, hierzu wurde ein venöser Zugang in der Cubitalvene gelegt. Im Anschluss wurde zunächst Blut für die Bestimmung der Blutglukose im POC-Gerät abgenommen. Danach erfolgte die Abnahme zahlreicher Röhrchen für die Erstellung eines Routinelabors und für spezifische Blutanalysen. Eine Übersicht der abgenommenen Röhrchen und deren Verwendung ist in Tabelle 4 abgebildet.

Tabelle 4: Durchführung der Nüchternblutentnahme vor Beginn des oGTTs

Übersicht über die Röhrchen, die bei der Nüchternblutentnahme benutzt wurden, sowie die aus dem abgenommenen Blut bestimmten Laborparameter

Material	Volumen	Verwendung
2 ml Spritze	2ml	Verwerfen
2 ml Spritze	0,5ml	Blutglukose (POC-Messgerät)
Serum	9ml	Insulin (300µl), T1D-Antikörper (300µl), Lagerung bei -80°C (12x 250µl)
Serum	2x 5,5ml	Routinelabor (Klinische Chemie)
EDTA	2x 2,7ml	Differentialblutbild, HbA _{1c} (Klinische Chemie)
EDTA	7,5ml	DNA
EDTA	7,5ml	PBMCs
Natrium-Fluorid	2,7ml	Plasmaglukose (Klinische Chemie)
P800	8,5ml	Glukagon/GLP (2x 400µl), Lagerung bei -80°C (12x 250µl)
PaxGene	2,5ml	RNA, miRNA

Die Plasmaglukosewerte wurden mit der Hexokinase-Methode (Glucose HK Gen.3; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) und die Seruminsulinkonzentrationen mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (DiaSorin LIASON Systems, Saluggia, Italien) bestimmt. HDL-Cholesterin und Triglyzeride wurden durch die enzymatische Kalorimetrie (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) gemessen. Das LDL-Cholesterin wurde durch die Friedewald-Formel berechnet:

$$\text{LDL-Cholesterin [mg/dl]} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - (\text{Triglyzeride}/5)$$

3.2.3 Orale Glukosetoleranztest

Der oGTT stellt den internationalen Goldstandard zur Erfassung der Glukosetoleranz und zur Diagnose von Prädiabetes und T2D dar [2]. Daher wurde im Anschluss an die Nüchternblutentnahme ein 75g-oGTT durchgeführt. Voraussetzung für den Start des Tests war ein Nüchternblutglukosewert <110 mg/dl bei der Messung im POC-Gerät.

Zu Beginn des Tests tranken die Probandinnen eine 75g-Glukoselösung innerhalb von 3 bis 5 Minuten. Zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Minuten erfolgte eine Blutentnahme über den venösen Zugang. Tabelle 5 zeigt die Röhrchen, die im Rahmen der halbstündlichen Blutentnahmen während des oGTTs abgenommen wurden.

Tabelle 5: Durchführung der Blutentnahmen während des oGTTs

Übersicht über die Röhrchen, die im Rahmen der halbstündlichen Blutentnahmen benutzt wurden, sowie die aus dem abgenommenen Blut bestimmten Laborparameter

Material	Volumen	Verwendung
Serum	5,5ml	Insulin (300µl), Lagerung bei -80°C (6x 300µl)
Natrium-Fluorid	2,6ml	Plasmaglukose (klinische Chemie)
P800	8,5ml	Glukagon/GLP (2x 500µl), Lagerung (8x 500µl)

3.2.4 Berechnung der Indices des Glukosemetabolismus

Mithilfe der im oGTT erhobenen Glukose- und Insulinwerte wurden folgende Indices berechnet, mit denen die Insulinsensitivität und die β -Zell-Funktion abgeschätzt werden können:

Matsuda Index

Der Matsuda Index ist ein Maß für die periphere Insulinsensitivität des Körpers [95]. Je höher der Wert des Matsuda Index, desto insulinsensitiver ist der Körper. Bei einem Wert $\geq 5,729$ ist von einer guten Insulinempfindlichkeit auszugehen.

$$\text{Matsuda Index} = \frac{10.000}{\sqrt{(NG * NI) (mean G * mean I)}}$$

NG = Nüchternglukose [mg/dl]

NI = Nüchterninsulin [μ U/ml]

mean G = Mittelwert der Glukosekonzentrationen im oGTT [mg/dl]

mean I = Mittelwert der Insulinkonzentrationen im oGTT [μ U/ml]

HOMA-IR

Der HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) ist ein anerkannter Index zur Beurteilung der hepatischen Insulinresistenz [96]. Zu seiner Berechnung werden Nüchternglukose [mg/dl] und Nüchterninsulin [μ U/ml] benötigt. Bei einem Wert $< 2,0$ ist eine hepatische Insulinresistenz unwahrscheinlich, ab einem Wert von $> 5,0$ ist von einer hepatischen Insulinresistenz auszugehen.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Nüchternglukose} * \text{Nüchterninsulin}}{405}$$

Δ Insulin

Als Marker für die β -Zell-Funktion wurde Δ Insulin als Differenz von Nüchterninsulinwert und der Insulinkonzentration nach 30 Minuten berechnet. Der Index spiegelt die frühe Insulinantwort nach Glukosebelastung wider. Ein hoher Index spricht für eine gute β -Zell-Funktion.

$$\Delta\text{Insulin} = \text{Insulin (30')} - \text{Insulin (0')}$$

Disposition Index

Der Disposition Index ist eine Maßzahl für die β -Zell-Funktion unter Berücksichtigung der vorliegenden Insulinsensitivität [97]. Er ist ein Marker für die Kompensationsfähigkeit der β -Zellen für die periphere Insulinresistenz. In die Berechnung gehen der Matsuda Index als Maß für die Insulinsensitivität und $\Delta\text{Insulin}$ für die β -Zell-Funktion ein.

$$\text{Disposition Index (DI)} = \Delta\text{Insulin} * \text{Matsuda Index}$$

AUC Glukose

Die Area under the curve (AUC) Glukose stellt die Fläche unter Kurve der halbstündlich gemessenen Glukosewerte des oGTTs dar. Sie bildet den gesamten Glukoseverlauf während des oGTTs ab und wird mit der Trapezregel berechnet.

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

3.3 Datenmanagement und statistische Auswertung

Aus den erhobenen Daten wurden SAS-Tabellen erstellt, die Auswertung der Daten erfolgte durch SPSS 26. Tabellen wurden mit Microsoft Word und graphische Abbildungen mit Microsoft PowerPoint, Tableau Public 2020.3 und GraphPad Prism 9.0.2 (ROC-Kurven) erstellt.

Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben, nicht-normalverteilte Daten wurden als Median mit 25. und 75. Perzentile sowie kategoriale Variablen mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit dargestellt. Gruppenvergleiche zwischen normalverteilten Variablen bei zwei Gruppen erfolgten durch den t-Test, bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test wurden zum Gruppenvergleich von kategorialen Variablen verwendet. Für die Gruppenvergleiche bei mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal Wallis Test angewandt. Für Vergleiche bei Gruppengrößen von $n < 30$ wurden nicht-parametrische Tests verwendet.

Als Studienoutcome wurde die Diagnose von T2D mittels oGTT bei der Zielvisite bzw. einer Zwischenvisite während des Beobachtungszeitraums oder die Manifestation eines kombinierten IFG+IGT bei der Zielvisite untersucht. Die Ausweitung des Endpunkts auf Probandinnen mit kombinierter Glukosetoleranzstörung diente der Verbesserung der statistischen Power, da nur fünf Frauen im Verlaufszeitraum oder im Rahmen der Zielvisite mit T2D diagnostiziert wurden.

Im Rahmen von Regressionsanalysen wurden logistische Regressionsmodelle mit dem binären Outcome Erreichen des Endpunkts T2D/kombinierte IFG+IGT bei der Zielvisite als abhängige Variable erstellt. Für NPG, 1h-PG und 2h-PG wurden für die Cut-offs von $\geq 100 \text{ mg/dl}$, $\geq 155 \text{ mg/dl}$

bzw. ≥ 140 mg/dl sowie auch für kombinierte Modelle Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen durchgeführt und positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet. Mittels ROC-Kurven für NPG, 1h-PG und 2h-PG wurde die Sensitivität im Verhältnis zur Spezifität analysiert und die Fläche unter der ROC-Kurve als Maß für die prognostische Qualität der drei betrachteten Glukoseparameter untersucht. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Von den 304 Probandinnen der PPSDiab-Studie wurden nur Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM (n = 202) in die Auswertungen einbezogen. 11 Probandinnen wurden bei Baseline aufgrund von Typ 1 Diabetes mellitus (T1D) oder T2D-Diagnosen, einem akuten Atemwegsinfekt oder manifester Hyperthyreose ausgeschlossen, weitere 60 Frauen bei der Zielvisite wegen fehlender oGTT-Daten bzw. einer T1D-Diagnose. Die finale Studienpopulation bestand aus 131 Probandinnen mit vollständigen oGTT-Daten bei der Zielvisite. In Abbildung 3 ist die Zusammensetzung der Studienpopulation abgebildet.

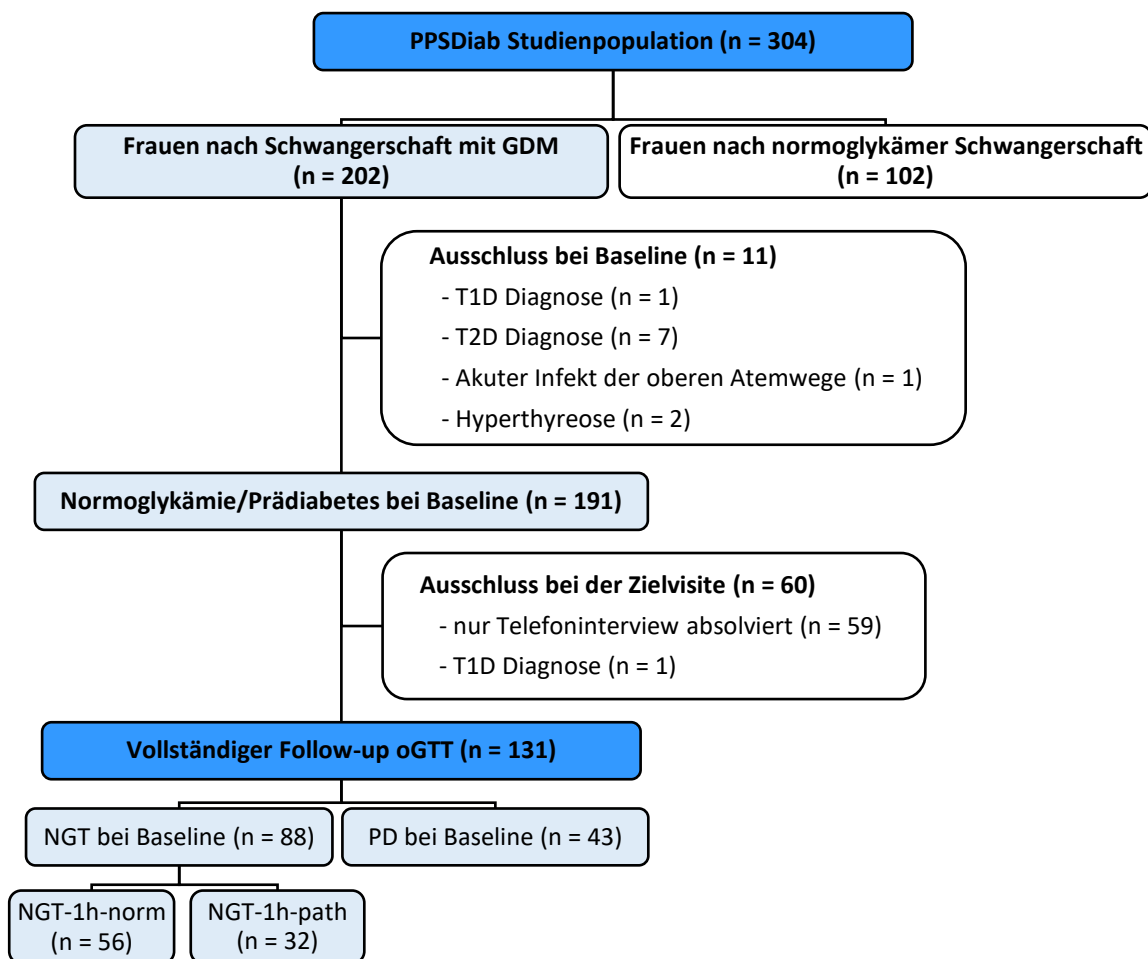


Abbildung 3: Flowchart Zusammensetzung der Studienpopulation

Übersicht über die in die Analysen einbezogenen Probandinnen und ausgeschlossenen Frauen der PPSDiab Studie. Für eine Subanalyse wurden die Probandinnen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) anhand der 1h-Plasmaglukose in eine NGT-1h-norm Gruppe (1h-PG < 155 mg/dl) und eine NGT-1h-path Gruppe (1h-PG ≥ 155 mg/dl) stratifiziert.

Für eine Subanalyse wurde die Studienpopulation anhand des Glukosestatus bei Baseline-Visite in eine NGT- und eine Prädiabetes (PD)- Gruppe stratifiziert. Die NGT-Kohorte umfasste alle Probandinnen mit NPG < 100 mg/dl und 2h-PG < 140 mg/dl, der PD-Gruppe wurden alle Frauen mit IFG, IGT und kombinierte IFG+IGT bei Baseline zugeordnet. Die Probandinnen mit NGT wurden

analog zu früheren Studien anhand ihrer 1h-PG-Konzentration bei Baseline mit dem Grenzwert von ≥ 155 mg/dl weiter unterteilt in eine Gruppe mit normwertiger 1h-PG (NGT-1h-norm: 1h-PG < 155 mg/dl) und erhöhter 1h-PG (NGT-1h-path: 1h-PG ≥ 155 mg/dl) [70, 72, 74, 80, 85].

4.2 Charakteristika der Studienpopulation bei Baseline-Untersuchung

Für eine Charakterisierung der Studienpopulation wurden im Folgenden klinische und laborchemische Parameter sowie die Indices des Glukosemetabolismus analysiert. Um darüber hinaus einen Überblick über mögliche Prädiktoren für die Entwicklung von T2D zu geben, erfolgte zudem eine Analyse der Baseline-Parameter stratifiziert nach dem Glukosestatus bei der Zielvisite. Hierfür wurden Frauen, die den Endpunkt T2D bzw. kombinierte IFG+IGT bei der Zielvisite erreichten, mit den Probandinnen verglichen, die diesen Endpunkt bei der Zielvisite nicht erreichten.

4.2.1 Klinische und laborchemische Parameter

Signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Probandinnen, die den Endpunkt erreichten bzw. nicht erreichten, konnten bezüglich HDL-Cholesterins, des Taillenumfangs und des BMIs nachgewiesen werden. Zudem zeigten Frauen, die den Endpunkt bei der Zielvisite

Tabelle 6: Klinische und laborchemische Parameter bei Baseline

Charakterisierung der Studienpopulation (linke Spalte) und Vergleich von klinischen und laborchemischen Baseline-Parametern (rechte Spalten) zwischen Frauen mit T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite und Probandinnen, die diesen Endpunkt nicht erreichten (Mann-Whitney-U-Test). Daten sind als Median (25. – 75. Perzentile) angegeben.

	Alle Probandinnen (n = 131)	T2D/Kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite		p-Wert
		nein (n = 115)	ja (n = 16)	
Alter [Jahre]	36,00 (33,00 – 39,00)	36,00 (33,00 – 39,00)	35,50 (32,00 – 39,75)	0,626
Taillenumfang [cm] (fehlend n=3)	78,50 (73,50 – 86,00)	78,00 (73,00 – 85,00)	88,00 (78,00 – 98,00)	0,015
BMI [kg/m ²] (fehlend n=1)	23,61 (21,40 – 27,90)	23,23 (21,36 – 26,78)	29,86 (22,88 – 34,96)	0,005
Δ BMI [kg/m ²] (fehlend n=1)	0,36 (-0,61 – 1,18)	0,27 (-0,65 – 1,11)	1,18 (0,38 – 2,81)	0,005
Syst. RR [mmHg] (fehlend n=1)	118,50 (111,00 – 125,00)	118,00 (111,00 – 125,00)	125,00 (114,00 – 131,00)	0,069
Diast. RR [mmHg] (fehlend n=1)	74,00 (69,00 – 79,00)	73,00 (68,00 – 79,00)	75,00 (73,00 – 81,00)	0,108
Triglyzeride [mg/dl]	68,00 (53,00 – 91,00)	66,00 (51,00 – 85,00)	93,00 (58,50 – 117,00)	0,058
LDL-Cholesterin [mg/dl]	107,00 (88,00 – 122,00)	104,00 (86,00 – 122,00)	118,50 (102,25 – 123,25)	0,163
HDL-Cholesterin [mg/dl]	62,00 (53,00 – 71,00)	63,00 (55,00 – 73,00)	57,00 (43,00 – 66,00)	0,034

erreichten, eine signifikant erhöhte Zunahme des BMI im Zeitraum zwischen Baseline- und Zielvisite (Δ BMI). Hinsichtlich des Alters, des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen festzustellen.

4.2.2 Parameter des Glukosestoffwechsels

Im Gruppenvergleich zwischen Frauen mit T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite und Probandinnen, die diesen Endpunkt nicht erreichten, konnten signifikante Unterschiede der Baselineparameter bei den drei Glukosewerten NPG, 1h-PG und 2h-PG sowie beim Glukosestatus gezeigt werden.

Tabelle 7: Parameter des Glukosestoffwechsels bei Baseline

Charakterisierung der Studienpopulation (linke Spalte) und Vergleich von Baseline-Parametern des Glukosestoffwechsels (rechte Spalten) zwischen Frauen mit T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite und Probandinnen, die diesen Endpunkt nicht erreichten. Daten sind als Median (25. – 75. Perzentile) und absolute Zahlen (%) angegeben.

^a Mann-Whitney-U-Test, ^b Exakter Fisher-Test, ^c Chi-Quadrat-Test

		Alle Probandinnen (n = 131)	T2D/Kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite		p-Wert
			nein (n = 115)	ja (n = 16)	
NPG [mg/dl]		93,00 (89,00 – 98,00)	92,00 (88,00 – 97,00)	99,50 (96,25 – 103,75)	<0,001 ^a
1h-PG [mg/dl]		150,00 (121,00 – 171,00)	147,00 (118,00 – 171,00)	169,00 (149,00 – 198,00)	0,010 ^a
2h-PG [mg/dl]		117,00 (100,00 – 133,00)	115,00 (96,00 – 127,00)	137,50 (118,00 – 152,50)	0,005 ^a
Positive FA für T2D	Ja	36 (27,5%)	30 (26,1%)	6 (37,5%)	0,375 ^b
	Nein	95 (72,5%)	85 (73,9%)	10 (62,5%)	
Therapie des GDM	Diät	72 (55,0%)	63 (54,8%)	9 (56,3%)	1,000 ^b
	Insulin	59 (45,0%)	52 (45,2%)	7 (43,8%)	
Glukose- status	NGT	88 (67,2%)	84 (73,0%)	4 (25,0%)	0,001 ^c
	IFG	19 (14,5%)	13 (11,3%)	6 (37,5%)	
	IGT	18 (13,7%)	14 (12,2%)	4 (25,0%)	
	IFG+IGT	6 (4,6%)	4 (3,5%)	2 (12,5%)	
HOMA-IR (fehlend n=1)		1,72 (1,08 – 2,89)	1,57 (1,02 – 2,74)	2,80 (1,73 – 4,38)	0,004 ^a
Matsuda Index (fehlend n=1)		4,67 (2,98 – 7,12)	5,15 (3,29 – 7,34)	3,14 (2,01 – 4,48)	0,002 ^a
Δ Insulin 0-30min (fehlend n=1)		44,65 (31,70 – 68,65)	44,10 (30,93 – 67,68)	51,40 (31,98 – 81,43)	0,598 ^a
Disposition Index (fehlend n=1)		204,23 (151,42 – 302,23)	214,44 (158,75 – 304,45)	135,04 (107,14 – 214,21)	0,002 ^a
AUC Glukose		273,50 (233,50 – 299,75)	266,25 (228,25 – 298,00)	292,13 (272,25 – 342,56)	0,011 ^a

75% der Frauen mit T2D/kombinierte IFG+IGT bei der Zielvisite wiesen bei Baseline bereits einen Prädiabetes auf. Unter den Probandinnen, die den Endpunkt nicht erreichten, betrug der Anteil der Frauen mit Prädiabetes bei Baseline nur 27%.

Auch beim Gruppenvergleich der Glukoseindices waren der Glukosemetabolismus von Probandinnen, die T2D bzw. kombinierte IFG+IGT bei der Zielvisite aufwiesen, schon bei Baseline durch signifikant schlechtere Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels charakterisiert. Mit Ausnahme von Δ Insulin 0-30min zeigten diese Frauen erhöhte Werte von HOMA-IR und AUC Glukose sowie einen erniedrigten Matsuda und Disposition Index.

Bezüglich der GDM-Therapie war kein Unterschied bei der Häufigkeit von diätischer und Insulinbehandlung zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Ebenso unterschieden sich beide Gruppen auch nicht hinsichtlich des Auftretens von Diabetes mellitus bei erstgradigen Verwandten im Sinne einer positiven Familienanamnese (FA) für T2D.

Bei Betrachtung der Prävalenz von 1h-PG-Werten ≥ 155 mg/dl bei Baseline zeigte sich, dass bei fast jeder zweiten Probandin (45,8%) ein erhöhter 1h-PG-Wert auftrat. Die niedrigste Prävalenz von erhöhten 1h-PG-Werten ≥ 155 mg/dl war innerhalb der IFG-Kohorte (26,3%) zu finden, gefolgt von 36,4% in der NGT-Kohorte. Mit Ausnahme einer Probandin konnte bei allen Frauen mit isolierter oder kombinierter IGT eine erhöhte 1h-PG festgestellt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Prävalenz von erhöhten 1h-PG Werten ≥ 155 mg/dl in der NGT- und in den Prädiabetesgruppen
Absolute und relative Häufigkeiten von 1h-PG ≥ 155 mg/dl innerhalb der einzelnen Glukosestatus

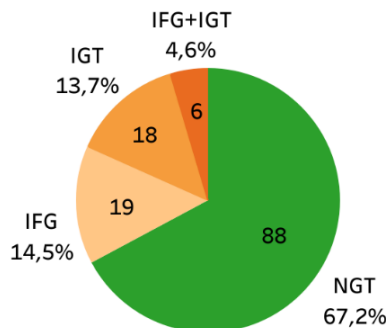
	Prävalenz von 1h-PG ≥ 155 mg/dl
NGT	32 / 88 (36,4%)
IFG	5 / 19 (26,3%)
IGT	17/ 18 (94,4%)
Kombinierte IFG+IGT	6 / 6 (100,0%)
Gesamte Kohorte	60 / 131 (45,8%)

4.3 Zeitlicher Verlauf des Glukosestatus

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde bei fünf Frauen ein T2D mittels oGTT diagnostiziert. In der Summe manifestierte sich bis zu einem Zeitpunkt von 60 Monaten postpartum bei 12 Frauen in der post-GDM Gruppe (7 Probandinnen bei Baseline und 5 im Follow-Up Zeitraum) ein T2D. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz einer Entwicklung von T2D nach einer Schwangerschaft mit GDM betrug in der PPSDiab-Studie daher 5,9% (12 von 202 Probandinnen) [98].

Bei der Gegenüberstellung von Baseline- und Zielvisite ging der Anteil der Frauen mit NGT leicht zurück. Abbildung 4 zeigt die Verteilung des Glukosestatus bei Baseline- und Zielvisite.

A) Glukosestatus bei Baseline-Visite



B) Glukosestatus bei der Zielvisite

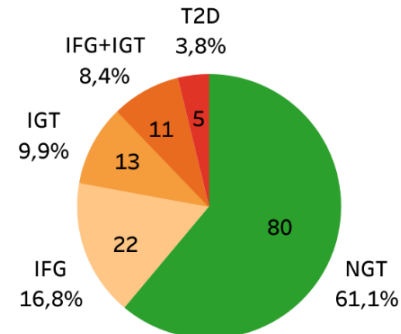


Abbildung 4: Glukosestatus bei Baseline- und Zielvisite

Überblick über die absolute (n) und relative (%) Häufigkeit der verschiedenen Formen des Glukosestatus bei der Baseline- (A) und Zielvisite (B)

4.4 Vergleich der Prädiktionsgüte von Nüchtern-, 1h- und 2h-Plasmaglukose

Um eine mögliche Überlegenheit der 1h-PG bei der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT gegenüber von NPG und 2h-PG zu untersuchen, wurden in einem ersten Schritt binär logistische Regressionsmodelle für diese drei PG-Werte erstellt. Im Anschluss wurden die ROC-Kurven der drei PG-Konzentrationen verglichen und Analysen bezüglich Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem prädiktiven Wert durchgeführt.

4.4.1 Binär logistische Regressionsmodelle

Für die drei PG-Konzentrationen NPG, 1h-PG und 2h-PG bei Baseline-Visite wurden logistische Regressionsmodelle mit dem binären Outcome T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite erstellt. Diese Modelle wurden in einem zweiten Schritt für Alter, BMI und Δ BMI adjustiert. Außerdem wurden kombinierte Modelle von NPG mit 1h-PG bzw. 2h-PG erstellt. Eine Kombination von 1h-PG und 2h-PG ist aufgrund der hohen Korrelation dieser beiden Werte nicht dargestellt.

Die in Abbildung 5 dargestellten Ergebnisse der Regressionsmodelle zeigen, dass alle drei PG-Konzentrationen signifikante Prädiktoren für die Entwicklung von T2D/kombinierte IFG+IGT bei der Zielvisite waren. Auch nach Adjustierung für Alter, BMI und Δ BMI blieb die Signifikanz bei allen drei untersuchten Parametern erhalten. Allerdings verlor die 1h-PG in einem kombinierten Modell mit NPG ihre Signifikanz. Im Gegensatz dazu blieb die 2h-PG bei der Kombination in einem Modell mit der NPG ein signifikanter Prädiktor.

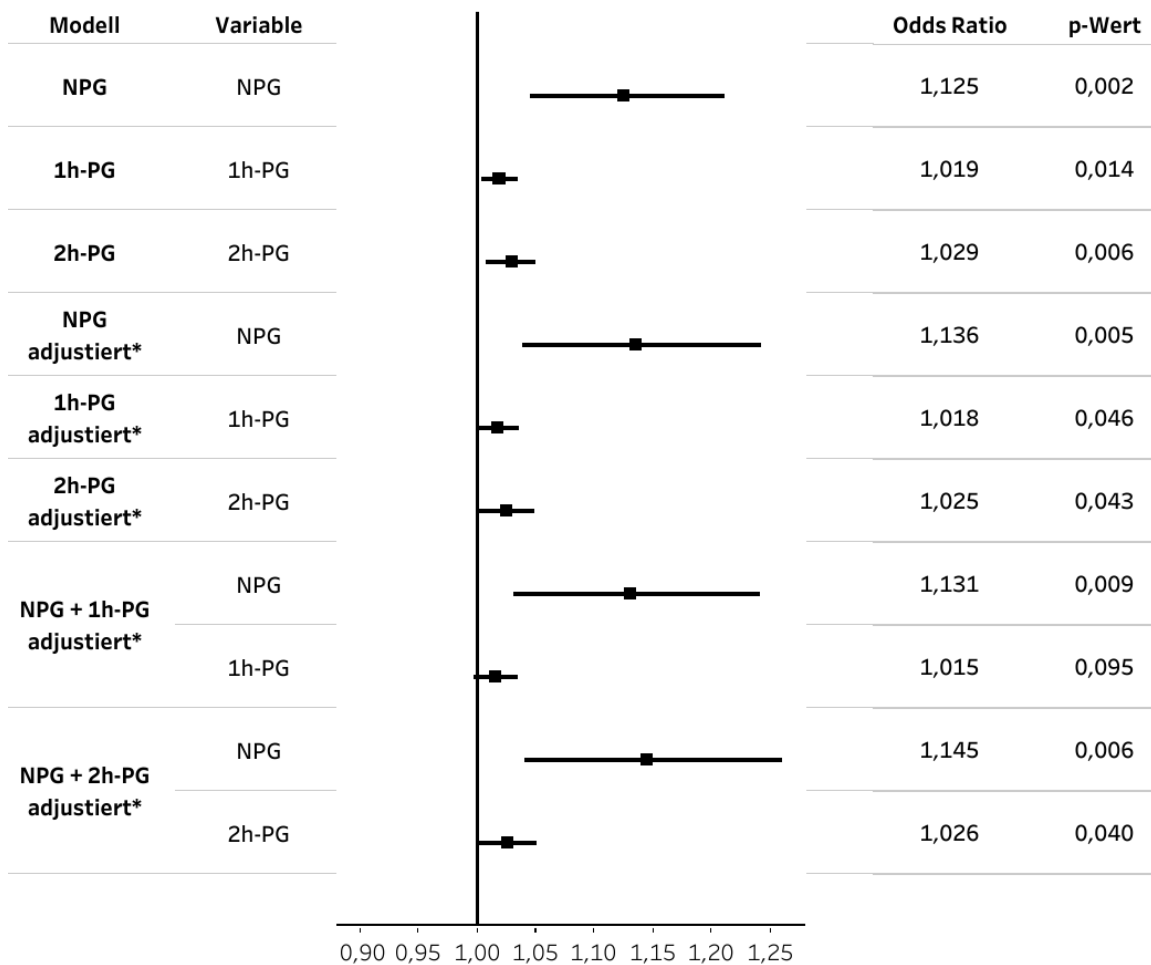


Abbildung 5: Binär logistische Regressionsmodelle

Logistische Regressionsmodelle mit T2D/Kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite als binäre Outcome-Variable und NPG, 1h-PG und 2h-PG als unabhängige Variablen; * adjustiert für Alter, BMI und Δ BMI

4.4.2 Fläche unter der ROC-Kurve

Für die drei PG-Konzentrationen wurde in einem nächsten Schritt die Sensitivität im Verhältnis zur Spezifität mittels ROC-Kurven analysiert und die Fläche unter der ROC-Kurve zur Beurteilung der prognostischen Qualität der PG-Konzentrationen berechnet.

In Abbildung 6 sind die drei ROC-Kurven graphisch dargestellt. Die größte Fläche unter der ROC-Kurve zeigte sich bei der NPG (0,770), gefolgt von der 2h-PG (0,719). Die 1h-PG besaß die geringste Fläche unter der AUC-Kurve (0,700). Als idealer Grenzwert der 1h-PG konnte eine 1h-PG-Konzentration von ≥ 166 mg/dl als Optimum zwischen Sensitivität (62,5%) und Spezifität (70,4%) ermittelt werden.

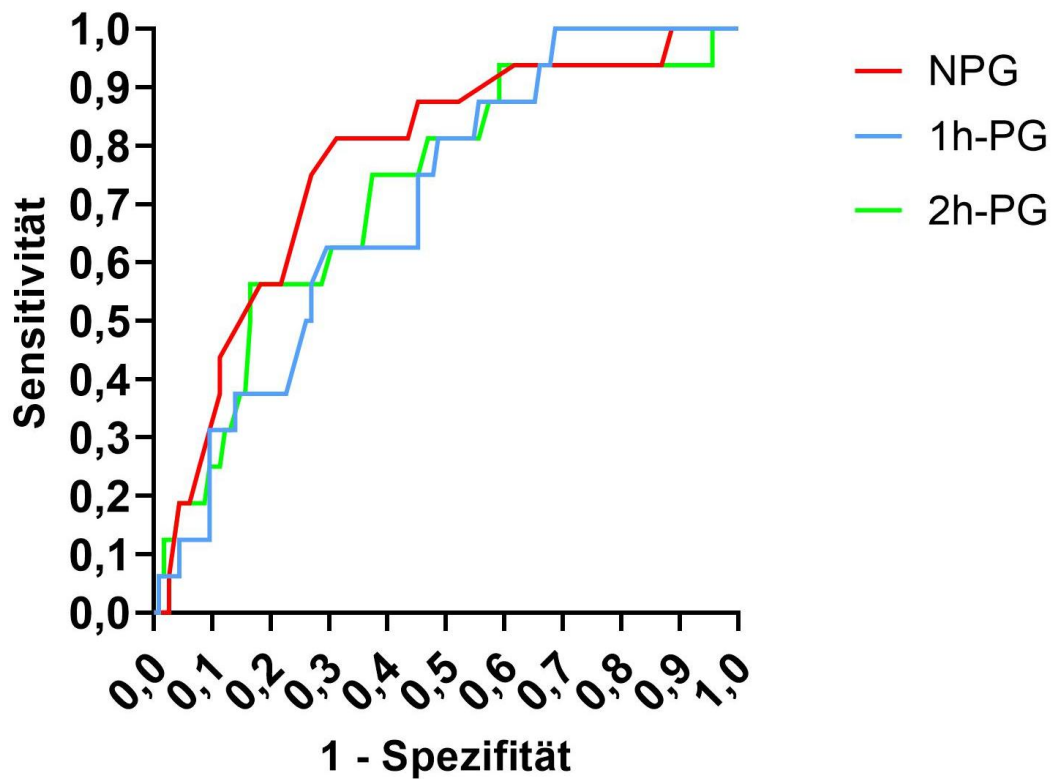


Abbildung 6: ROC-Kurven für NPG, 1h-PG und 2h-PG bezüglich der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite

4.4.3 Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse

Um die prädiktive Qualität der drei PG-Konzentrationen mit den in der klinischen Routine etablierten Cut-off-Werten bzw. dem von Abdul-Ghani et al. vorgeschlagenen Grenzwert für die 1h-PG (≥ 155 mg/dl) bezüglich der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT zu vergleichen, wurden Sensitivität und Spezifität für die einzelnen PG oder kombinierten Modelle berechnet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen für NPG, 1h-PG und 2h-PG

Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für NPG, 1h-PG und 2h-PG bezüglich der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite in Bruch- und Prozentschreibweise. Die Cut-off-Werte sind in eckigen Klammern angegeben.

	Sensitivität	Spezifität
NPG [≥ 100 mg/dl]	8 / 16 (50,0%)	98 / 115 (85,2%)
1h-PG [≥ 155 mg/dl]	10 / 16 (62,5%)	65 / 115 (56,5%)
2h-PG [≥ 140 mg/dl]	6 / 16 (37,5%)	97 / 115 (84,3%)
NPG [≥ 100 mg/dl] + 1h-PG [≥ 155 mg/dl]	14 / 16 (87,5%)	55 / 115 (47,8%)
NPG [≥ 100 mg/dl] + 2h-PG [≥ 140 mg/dl]	12 / 16 (75,0%)	84 / 115 (73,0%)

Die in die derzeitigen Prädiabeteskriterien der ADA eingehenden NPG- und 2h-PG-Konzentrationen mit ihren Cut-offs von ≥ 100 mg/dl bzw. ≥ 140 mg/dl zeigten beide eine sehr hohe Spezifität, waren aber durch deutliche Defizite bei der Sensitivität limitiert. Im Vergleich dazu war die

1h-PG durch eine höhere Sensitivität, jedoch auch durch eine deutlich niedrigere Spezifität charakterisiert. Das kombinierte Modell aus NPG und 2h-PG wies sowohl eine gute Sensitivität als auch Spezifität auf. Die höchste Sensitivität wurde durch die Kombination von NPG und 1h-PG erreicht, allerdings war dieses Modell gleichzeitig auch durch die niedrigste Spezifität limitiert.

4.4.4 Positiver und negativer prädiktiver Wert

In der klinischen Anwendung sind außerdem positiver und negativer Prädiktionswert für den Patienten von großem Interesse. Sowohl NPG, als auch 1h- und 2h-PG wiesen mit den entsprechenden Cut-off-Werten jeweils einen sehr hohen negativen Prädiktionswert von > 90% auf. Deutliche Limitationen waren bei allen drei untersuchten PG-Konzentrationen bezüglich des positiven Prädiktionswerts festzustellen. Im Vergleich zu NPG und 2h-PG war die 1h-PG durch den niedrigsten positiven Prädiktionswert (16,7%) charakterisiert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Positiver und negativer prädiktiver Wert für NPG, 1h-PG und 2h-PG

Positive und negative Prädiktionswerte für NPG, 1h-PG und 2h-PG bezüglich der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT bei Zielvisite in Bruch- und Prozentschreibweise. Die Cut-off-Werte sind in eckigen Klammern angegeben.

	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
NPG [$\geq 100\text{mg/dl}$]	8 / 25 (32,0%)	98 / 106 (92,5%)
1h-PG [$\geq 155\text{mg/dl}$]	10 / 60 (16,7%)	65 / 71 (91,5%)
2h-PG [$\geq 140\text{mg/dl}$]	6 / 24 (25,0%)	97 / 107 (90,7%)
NPG [$\geq 100\text{mg/dl}$] + 1h-PG [$\geq 155\text{mg/dl}$]	14 / 74 (18,9%)	55 / 57 (96,5%)
NPG [$\geq 100\text{mg/dl}$] + 2h-PG [$\geq 140\text{mg/dl}$]	12 / 43 (27,9%)	84 / 88 (95,5%)

4.5 Charakterisierung der NGT-Kohorte mit erhöhter 1h-Plasmaglukose

Hinsichtlich der zweiten Fragestellung zur Beurteilung eines Mehrwerts durch die Mitbestimmung der 1h-PG im Routine-oGTT erfolgte eine klinische und metabolische Charakterisierung der NGT-Probandinnen mit erhöhter 1h-PG. Hierfür wurde die NGT-Kohorte anhand der 1h-PG in eine Gruppe mit normwertigem ($< 155\text{ mg/dl}$) und erhöhtem Wert ($\geq 155\text{ mg/dl}$) stratifiziert. Klinische und metabolische Charakteristika der NGT-Probandinnen mit erhöhter 1h-PG (NGT-1h-path) wurden mit den Merkmalen der Frauen mit NGT und normaler 1h-PG (NGT-1h-norm) verglichen und in Relation zu den verschiedenen Prädiabetesformen gesetzt.

4.5.1 Klinische und metabolische Parameter der NGT-Kohorte bei Baseline-Visite

Zunächst wurden die beiden NGT-Kohorten bezüglich klinischer und metabolischer Parameter bei der Baseline-Visite verglichen. Bei allen untersuchten Parametern konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NGT-1h-norm und NGT-1h-path gezeigt werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Klinische und laborchemische Parameter der NGT-Kohorte bei Baseline, stratifiziert nach 1h-PG Wert
Vergleich von klinischen und laborchemischen Baseline-Parametern zwischen Frauen mit NGT und 1h-PG < 155 mg/dl (NGT-1h-norm) und NGT-Probandinnen mit 1h-PG ≥ 155 mg/dl (NGT-1h-path). Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung und Median (25. – 75. Perzentile) angegeben. ^a t-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test

	NGT-1h-norm (n = 56)	NGT-1h-path (n = 32)	p-Wert
Alter [Jahre]	35,84 ± 3,39	35,97 ± 4,42	0,878 ^a
BMI [kg/m ²]	24,22 ± 4,31	24,72 ± 5,50	0,637 ^a
Taillenumfang [cm] (fehlend n=2)	78,78 ± 9,95	81,19 ± 11,07	0,316 ^a
Syst. RR [mmHg]	118,43 ± 9,14	116,44 ± 11,12	0,367 ^a
Diast. RR [mmHg]	74,79 ± 7,51	72,09 ± 7,46	0,109 ^a
Triglyzeride [mg/dl]	63,50 (49,00 – 78,00)	62,50 (49,50 – 88,00)	0,458 ^b
LDL-Cholesterin [mg/dl]	104,50 (84,50 – 119,00)	106,50 (93,25 – 120,00)	0,751 ^b
HDL-Cholesterin [mg/dl]	65,50 (57,50 – 76,75)	62,50 (53,75 – 74,25)	0,211 ^b

Auch bezüglich der Häufigkeit von positiver Familienanamnese erstgradiger Verwandter für T2D und der Therapieform des GDM in der Schwangerschaft bestanden keine signifikanten Differenzen zwischen NGT-1h-norm und NGT-1h-path. Erwartungsgemäß waren signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen bei der 1h-PG und 2h-PG erkennbar.

Tabelle 12: Parameter des Glukosestoffwechsels der NGT-Kohorte bei Baseline, stratifiziert nach 1h-PG Wert
Vergleich der Parameter des Glukosestoffwechsels zwischen Frauen mit NGT und 1h-PG < 155 mg/dl (NGT-1h-norm) und NGT-Probandinnen mit 1h-PG ≥ 155 mg/dl (NGT-1h-path). Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. – 75. Perzentile) und absoluten Zahl (%) angegeben. ^a t-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Exakter Fisher-Test

		NGT-1h-norm (n = 56)	NGT-1h-path (n = 32)	p-Wert
NPG [mg/dl]		89,88 ± 5,70	91,06 ± 4,75	0,322 ^a
1h-PG [mg/dl]		121,54 ± 20,73	173,81 ± 16,80	<0,001 ^a
2h-PG [mg/dl]		103,70 ± 18,25	117,63 ± 16,29	0,001 ^a
Positive FA für T2D	Ja	14 (25,0%)	7 (21,9%)	0,800 ^c
	Nein	42 (75,0%)	25 (78,1%)	
Therapie des GDM	Diät	29 (51,8%)	18 (56,3%)	0,825 ^c
	Insulin	27 (48,2%)	14 (43,8%)	
HOMA-IR (fehlend n=1)		1,17 (0,93 – 2,18)	1,51 (1,03 – 2,22)	0,376 ^b
Matsuda Index (fehlend n=1)		6,67 (4,42 – 8,02)	4,58 (2,99 – 5,90)	0,006 ^b
ΔInsulin 0-30min (fehlend n=1)		42,10 (29,00 – 57,20)	48,25 (35,20 – 65,73)	0,316 ^b
Disposition Index (fehlend n=1)		276,46 (197,69 – 338,78)	215,09 (163,26 – 291,80)	0,046 ^b
AUC Glukose		236,63 (214,06 – 249,63)	294,50 (281,44 – 311,25)	<0,001 ^b

Beim Vergleich der Indices des Glukosemetabolismus konnte einerseits kein signifikanter Unterschied bezüglich HOMA-IR und Δ Insulin 0-30min gezeigt werden. Andererseits war die NGT-1h-path Kohorte durch signifikant niedrigere Werte des Matsuda und Disposition Index und höhere Werte von AUC Glukose charakterisiert als NGT-1h-norm (Tabelle 12, Abbildung 7).

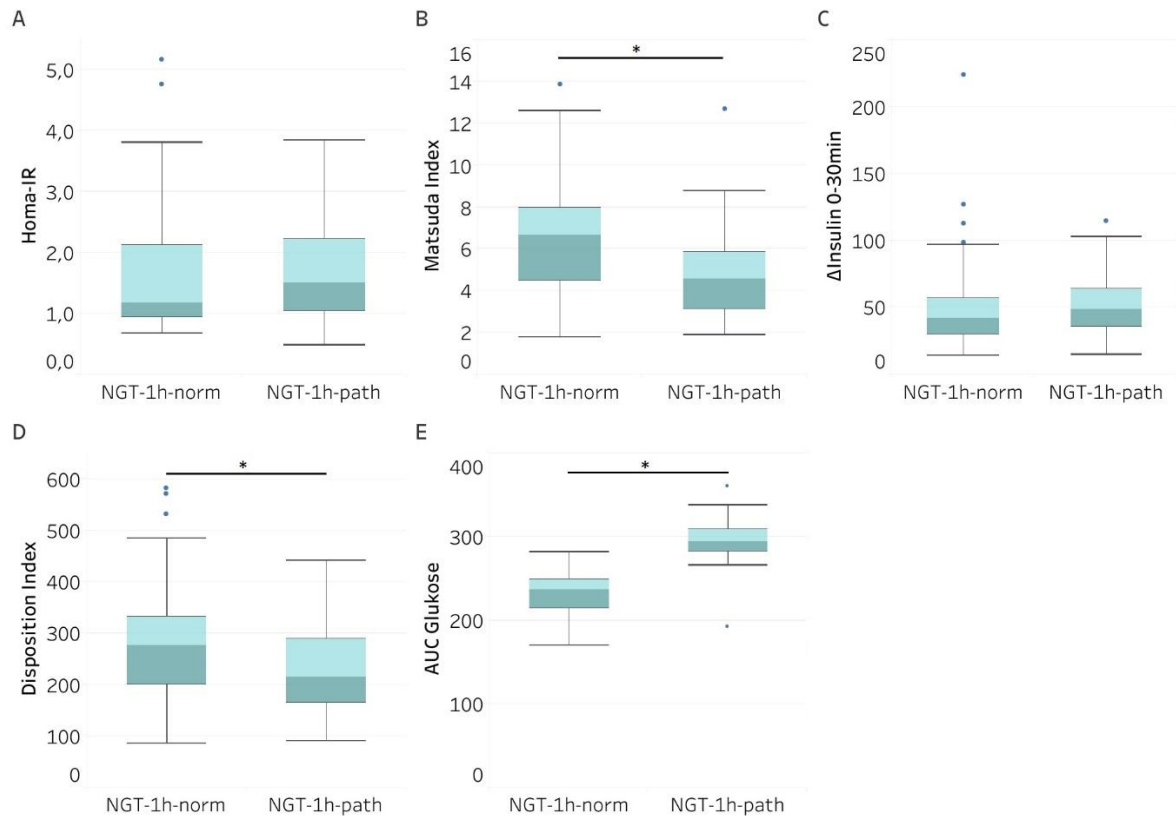


Abbildung 7: Gruppenvergleich Glukoseindices zwischen NGT-1h-norm und NGT-1h-path

Vergleich von HOMA-IR (A), Matsuda-Index (B), Δ Insulin 0-30min (C), Disposition Index (D) und AUC Glukose (E) zwischen NGT-1h-norm und NGT-1h-path Probandinnen. Gruppenvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet und signifikante Unterschiede mit * gekennzeichnet.

4.5.2 Vergleich der Charakteristika von NGT-1h-path bei Baseline mit prädiabetischen Populationen

Um klinische und metabolische Charakteristika der NGT-1h-path Kohorte in Relation zu den Merkmalen der Prädiabetesgruppen zu setzen, erfolgten Gruppenvergleiche der einzelnen Parameter zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT bei Baseline. Bei den in Tabelle 13 aufgeführten klinischen und laborchemischen Parametern waren keine signifikanten Unterschiede zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT zu erkennen.

Bezüglich der PG-Konzentrationen konnten bei NPG, 1h-PG und 2h-PG per definitionem signifikante Unterschiede bei den Gruppenvergleichen zwischen NGT, IFG und IGT beobachtet werden. Mit Ausnahme des Δ Insulin 0-30min zeigten sich in den Vergleichen zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT bei allen untersuchten Indices des Glukosehaushalts signifikante Differenzen (Tabelle 14).

Tabelle 13: Gruppenvergleich klinischer und laborchemischer Parameter zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen

Daten sind als Mediane (25. – 75. Perzentile) angegeben, Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Kruskal Wallis Test

	NGT-1h-path (n = 32)	IFG (n = 19)	IGT (n = 18)	p-Wert
Alter [Jahre]	36,50 (34,00 – 38,00)	36,00 (33,00 – 39,00)	39,00 (35,50 – 41,25)	0,225
BMI [kg/m ²] (fehlend n=1)	23,21 (21,09 – 27,62)	25,87 (21,99 – 29,00)	26,45 (22,31 – 35,20)	0,087
Taillenumfang [cm] (fehlend n=1)	79,00 (75,00 – 86,00)	84,00 (73,00 – 89,25)	88,50 (76,75 – 99,25)	0,066
Syst. RR [mmHg]	114,50 (108,25 – 126,75)	122,50 (112,75 – 127,25)	119,00 (114,00 – 127,25)	0,380
Diast. RR [mmHg]	72,00 (67,00 – 78,75)	73,50 (68,00 – 80,25)	73,00 (69,75 – 78,50)	0,649
Triglyzeride [mg/dl]	62,50 (49,50 – 88,00)	68,00 (58,00 – 104,00)	90,00 (54,50 – 193,75)	0,140
LDL-Cholesterin [mg/dl]	106,50 (93,25 – 120,00)	94,00 (83,00 – 120,00)	106,00 (93,25 – 126,75)	0,695
HDL-Cholesterin [mg/dl]	62,50 (53,75 – 74,25)	56,00 (46,00 – 68,00)	59,50 (50,50 – 64,25)	0,246

In paarweisen Vergleichen mit Bonferroni Korrektur für multiples Testen wurde nach signifikanten Unterschieden zwischen NGT-1h-path und den beiden Prädiabetesgruppen gesucht. Bei der NPG und der 1h-PG waren jeweils die Unterschiede zwischen NGT-1h-path und IFG signifikant, bei der 2h-PG zeigten sich signifikante Differenzen zwischen NGT-1h-path und IGT.

Tabelle 14: Gruppenvergleich der Parameter des Glukosestoffwechsels zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen

Daten sind als Mediane (25. – 75. Perzentile) angegeben, Gruppenvergleiche wurden mit dem Kruskal Wallis Test durchgeführt, * p < 0,05 bei paarweisem Vergleich mit NGT-1h-path (nach Bonferroni-Korrektur)

	NGT-1h-path (n = 32)	IFG (n = 19)	IGT (n = 18)	p-Wert
NPG [mg/dl]	92,00 (88,00 – 94,75)	104,00 * (102,00 – 108,00)	94,50 (90,75 – 97,00)	<0,001
1h-PG [mg/dl]	171,00 (159,50 – 184,75)	148,00* (115,00 – 159,00)	193,00 (166,00 – 207,25)	<0,001
2h-PG [mg/dl]	120,50 (111,75 – 128,50)	110,00 (95,00 – 120,00)	155,00* (147,50 – 170,75)	<0,001
HOMA-IR	1,51 (1,03 – 2,22)	2,90* (2,05 – 3,85)	2,81* (1,48 – 3,38)	<0,001
Matsuda Index	4,58 (2,99 – 5,90)	3,75 (2,77 – 4,99)	3,14* (2,04 – 4,39)	0,019
ΔInsulin 0-30min	48,25 (35,20 – 65,73)	42,70 (29,40 – 68,40)	53,85 (33,03 – 86,48)	0,645
Disposition Index	215,09 (163,26 – 291,80)	150,56* (120,11 – 188,24)	154,05* (123,57 – 194,77)	0,008
AUC Glukose	294,50 (281,44 – 311,25)	261,75* (228,25 – 279,75)	339,38* (293,81 – 356,31)	<0,001

Bezüglich der Indices des Glukosehaushalts stellten sich signifikante Unterschiede beim HOMA-IR und Matsuda-Index zwischen NGT-1h-path und IFG bzw. IGT dar. Außerdem ließ sich die NGT-1h-path Kohorte durch signifikant niedrigere Werte des Disposition Index im Vergleich zu IFG als auch IGT charakterisieren. Hinsichtlich der AUC Glukose zeigte NGT-1h-path signifikant höhere Werte als IFG und niedrigere Werte als IGT. Die einzelnen Gruppenvergleiche der Glukoseindices sind in den Abbildungen 8-11 grafisch dargestellt.

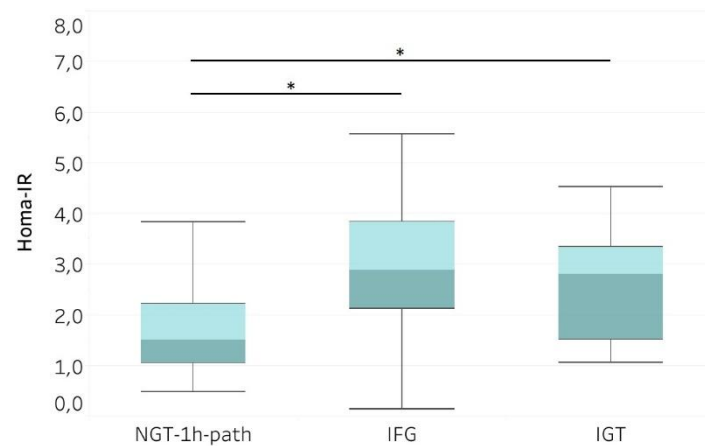


Abbildung 8: Gruppenvergleich HOMA-IR zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen

Gruppenvergleich zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT bezüglich HOMA-IR bei Baseline-Visite mit Kruskal Wallis Test und Bonferroni-Korrektur für multiples Testen. Signifikante Differenzen im paarweisen Vergleich mit NGT-1h-path sind mit * gekennzeichnet.

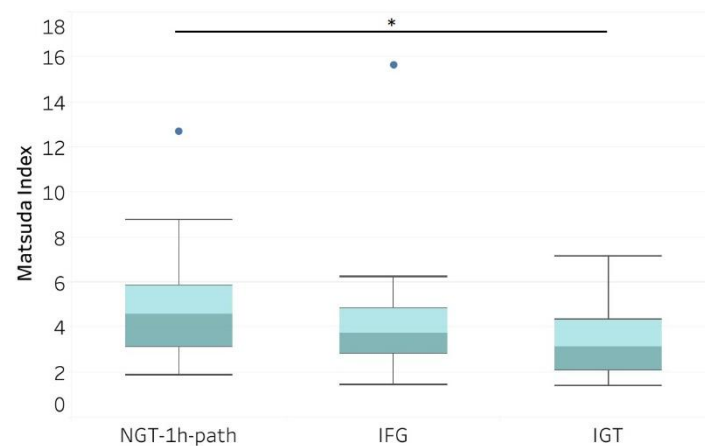


Abbildung 9: Gruppenvergleich Matsuda Index zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen

Gruppenvergleich zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT bezüglich des Matsuda Indexes bei Baseline-Visite mit Kruskal Wallis Test und Bonferroni-Korrektur für multiples Testen. Signifikante Differenzen im paarweisen Vergleich mit NGT-1h-path sind mit * gekennzeichnet.

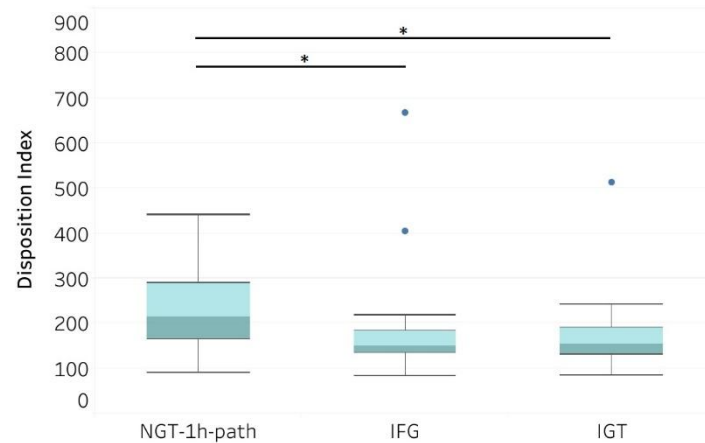


Abbildung 10: Gruppenvergleich Disposition Index zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen

Gruppenvergleich zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT bezüglich des Disposition Indexes bei Baseline-Visite mit Kruskal Wallis Test und Bonferroni-Korrektur für multiples Testen. Signifikante Differenzen im paarweisen Vergleich mit NGT-1h-path sind mit * gekennzeichnet.

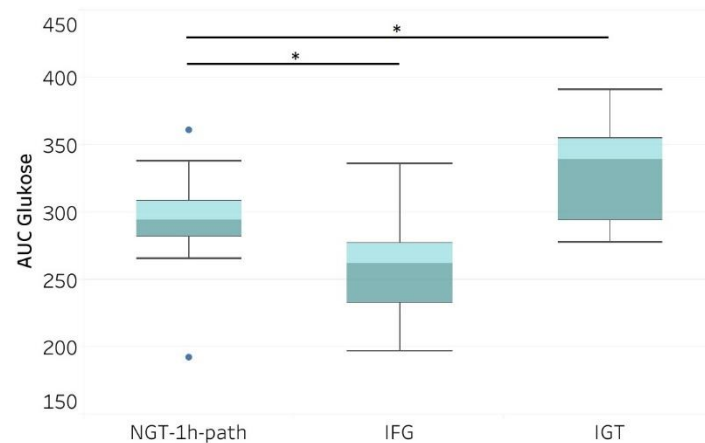


Abbildung 11: Gruppenvergleich AUC Glukose zwischen NGT-1h-path und den verschiedenen Prädiabetesformen

Gruppenvergleich zwischen NGT-1h-path, IFG und IGT bezüglich der AUC Glukose bei Baseline-Visite mit Kruskal Wallis Test und Bonferroni-Korrektur für multiples Testen. Signifikante Differenzen im paarweisen Vergleich mit NGT-1h-path sind mit * gekennzeichnet.

4.5.3 Klinische und metabolische Parameter der NGT-Kohorte bei der Zielvisite

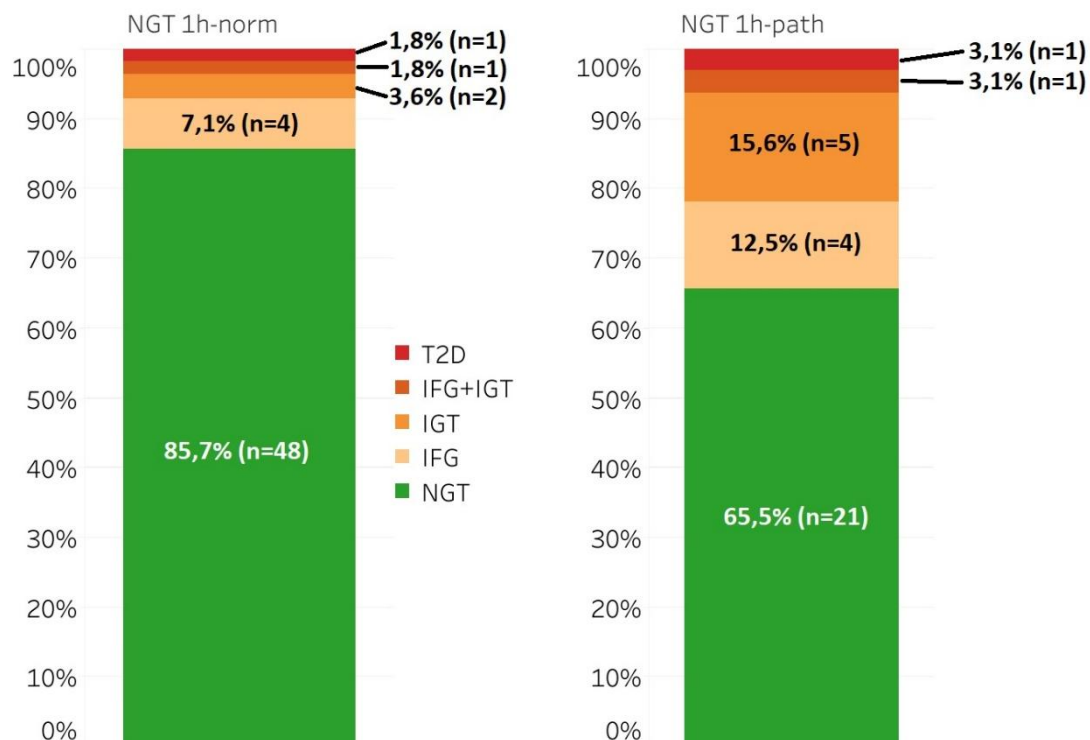
Abschließend wurde das Outcome von NGT-1h-path bei der Zielvisite untersucht. Zum Zeitpunkt 5 Jahre postpartum war kein signifikanter Unterschied bei der Prävalenz von T2D/kombinierte IFG+IGT zwischen der NGT-1h-norm und NGT-1h-path Kohorte nachweisbar. Jedoch zeigte sich eine signifikant erhöhte Prävalenz von pathologischer Glukosetoleranz (PGT; IFG und/oder IGT oder T2D) bei der NGT-Kohorte mit erhöhter 1h-PG ≥ 155 mg/dl. In der NGT-1h-path Kohorte trat bei 34,4% der Frauen eine PGT bei Zielvisite auf, bei der NGT-1h-norm Gruppe nur bei 14,3% der Frauen ($p=0,034$; Abbildung 12). In einem logistischen Regressionsmodell mit dem Auftreten von PGT bei der Zielvisite als binäre Outcome-Variable und mit Adjustierung für Alter, BMI und Δ BMI wiesen NGT-1h-path Probandinnen ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für PGT bei der Zielvisite auf (OR 3,77 mit 95% KI 1,22 – 11,66, $p=0,021$).

Tabelle 15: Klinische und metabolische Parameter der beiden NGT-Kohorten bei Zielvisite

Vergleich von klinischen und metabolischen Parametern zwischen Frauen mit NGT und 1h-PG < 155 mg/dl (NGT-1h-norm) und NGT-Probandinnen mit 1h-PG ≥ 155 mg/dl (NGT-1h-path) zum Zeitpunkt der Zielvisite. Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. – 75. Perzentile) und absolute Zahlen (%) angegeben. ^a t-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Exakter Fisher-Test

	NGT-1h-norm (n = 56)	NGT-1h-path (n = 32)	p-Wert
T2D/kombinierte IFG+IGT	2 (3,6%)	2 (6,3%)	0,620 ^c
PGT	8 (14,3%)	11 (34,4%)	0,034^c
BMI [kg/m ²]	24,53 ± 4,64	24,51 ± 5,34	0,991 ^a
ΔBMI [kg/m ²]	0,15 (-0,67 – 1,01)	0,24 (-1,22 – 1,19)	0,781 ^b
Matsuda Index	5,57 (3,54 – 7,36)	4,29 (2,71 – 6,20)	0,062 ^b
Disposition Index	248,59 (208,73 – 330,50)	209,05 (167,53 – 258,84)	0,012^b
AUC Glukose	239,88 (213,88 – 278,56)	280,88 (240,63 – 321,00)	0,001^b

Bezüglich der Indices des Glukosehaushalts wies die NGT-1h-path Population bei der Zielvisite weiterhin signifikant schlechtere Werte beim Disposition Index und bei der AUC Glukose im Vergleich zur NGT-1h-norm Gruppe auf. Lediglich beim Matsuda Index zeigte der Unterschied zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr (Tabelle 15).

**Abbildung 12: Glukosestatus in der NGT-Kohorte bei Zielvisite, stratifiziert nach 1h-PG Wert**

Vergleich der Häufigkeit der Glukosestatus zwischen der NGT-1h-norm-Kohorte (Frauen mit NGT und 1h-PG < 155 mg/dl, linker Balken) und der NGT-1h-path-Gruppe (NGT-Probandinnen mit 1h-PG ≥ 155 mg/dl, rechter Balken) bei der Zielvisite.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte die 1h-PG bezüglich ihrer Eignung zur Prädiktion von T2D und kombinierter IFG/IGT 5 Jahre postpartum in einer Studienpopulation von Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM. In den durchgeführten Analysen konnte keine Überlegenheit der 1h-PG gegenüber der 2h-PG nachgewiesen werden, die eine Verkürzung der oGTT-Dauer auf eine Stunde mittels Ersatzes der 2h-PG durch die 1h-PG ermöglichen würde. Jedoch konnte ein Mehrwert der zusätzlichen Mitbestimmung der 1h-PG im Routine-oGTT in Form eines 3-Punkt oGTTs aufgezeigt werden. Die 1h-PG mit dem Cut-off von ≥ 155 mg/dl identifiziert innerhalb der NGT-Kohorte eine Risikogruppe, die durch die aktuellen Prädiabeteskriterien mit nur zwei oGTT-Zeitpunkten als unauffällig klassifiziert wird.

5.2 Fehlende Implikationen für einen Ersatz der 2h-PG im oGTT durch die 1h-PG

Bezüglich der ersten Fragestellung einer Überlegenheit der 1h-PG im T2D-Screening wurde die Eignung der 1h-PG zur T2D-Prädiktion mit NPG und 2h-PG verglichen. In Übereinstimmung zu früheren Analysen konnte in dieser Arbeit bestätigt werden, dass NPG und 2h-PG eine hohe Spezifität und eine nur mäßige Sensitivität bei der T2D-Prädiktion aufweisen [64, 65]. Ebenso war auch in den vorliegenden Analysen eine unvollständige Erfassung der Risikopopulation für eine T2D-Entwicklung nachweisbar. Im Einklang mit Unwin et al., die ein Defizit von 30-40% an unidentifizierten Risikopatienten beim T2D-Screening durch die gegenwärtig gültigen Prädiabeteskriterien mittels NPG und 2h-PG beschrieben, ergab sich in unseren Auswertungen der PPS-Diab Population ebenso ein Anteil von 25% unter den Frauen mit dem Endpunkt T2D/kombinierte IFG+IGT, die bei Baseline als normoglykämisch klassifiziert wurden [43].

Analog zu Abdul-Ghani et al. zeigten die durchgeführten Analysen eine bessere Sensitivität der 1h-PG im Vergleich zu NPG und 2h-PG, welche die Eignung zum T2D-Risikoscreening unterstreicht [64-67]. Allerdings wies die 1h-PG in den vorliegenden Auswertungen aufgrund eines hohen Anteils an falsch-positiv klassifizierten Probandinnen im Kontrast zu früheren Arbeiten Limitationen durch eine niedrige Spezifität auf. Eine plausible Ursache für dieses Ergebnis könnte ein zu kurzer Follow-Up Zeitraum bei einer vergleichsweise gesunden, jungen Studienpopulation sein. Für die Detektion der Progression zu T2D könnte ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein. Sollten in einem längeren Follow-Up Zeitraum weitere Probandinnen mit NGT-1h-path Status einen Progress zu T2D aufweisen, würde dies den Anteil der falsch-positiv klassifizierten Frauen reduzieren und sich im positiven Sinne auf eine höhere Spezifität

auswirken (siehe 5.4). Denkbar wäre zudem auch, dass das T2D-Screening für Frauen nach GDM einen höheren Cut-off-Wert für die 1h-PG erfordert als den bisher ermittelten Grenzwert für die Allgemeinbevölkerung. In unseren Analysen konnte ein Cut-off-Wert von ≥ 166 mg/dl als Optimum zwischen Sensitivität und Spezifität ermittelt werden, der etwas höher im Vergleich zu den von Abdul-Ghani et al. ermittelten und in zahlreichen Studien bestätigten Grenzwert von ≥ 155 mg/dl liegt [64, 69-71]. Der in den vorliegenden Auswertungen ermittelte Grenzwert muss jedoch wegen der limitierten Probandenzahl und des erweiterten Endpunktes auf kombinierte IFG+IGT kritisch betrachtet werden und bedarf deswegen einer Überprüfung anhand weiterer Studien.

In den Regressionsmodellen präsentierten sich alle drei untersuchten Parameter NPG, 1h-PG und 2h-PG als signifikante Prädiktoren für T2D/kombinierte IFG+IGT zum Zeitpunkt 5 Jahre postpartum. Allerdings verlor die 1h-PG in einem kombinierten Modell mit der NPG die Signifikanz, während hingegen die 2h-PG in Kombination mit der NPG weiterhin ein signifikanter Prädiktor blieb. Ein zusammengesetztes Modell aus NPG und 1h-PG zeigte im Vergleich zum kombinierten Modell aus NPG und 2h-PG keinen Vorteil. Als stärkster Prädiktor manifestierte sich unerwarteterweise die NPG. Möglicherweise steht dies im Zusammenhang mit der hohen Prävalenz von IFG innerhalb der Studienpopulation der PPSDiab-Studie.

Zusammenfassend konnten die vorliegenden Analysen keine Überlegenheit der 1h-PG im Vergleich zur 2h-PG bezüglich der Prädiktion von T2D/kombinierte IFG+IGT nachweisen. Eine Verkürzung des postpartalen Screening-oGTTs auf eine Stunde durch den Ersatz der 2h-PG durch die 1h-PG ist daher auf Basis der Datenlage der PPSDiab-Studie nicht sinnvoll.

5.3 Mehrwert einer Mitbestimmung der 1h-PG im Routine-oGTT

Die hohe Sensitivität der 1h-PG macht einen Einsatz als Screeningparameter für das T2D-Risiko denkbar. Eine Überlegenheit gegenüber der 2h-PG, die einen Ersatz der 2h-PG durch die 1h-PG im postpartalen oGTT implizieren würde, konnte nicht gezeigt werden. Allerdings wäre eine zusätzliche Mitbestimmung der 1h-PG im Routine-oGTT in Form eines 3-Punkt oGTTs vorstellbar, um die NGT-1h-path Kohorte als weitere Risikogruppe zu detektieren. Diese konnte in zahlreichen Studien durch ein schlechteres metabolisches Profil mit niedriger Insulinsensitivität und geringerer β -Zell-Funktion im Vergleich zur NGT-1h-norm Population charakterisiert werden [70, 72, 76, 78].

5.3.1 Schlechteres metabolisches Profil der NGT-1h-path Population im Vergleich zur NGT-1h-norm Kohorte

Zu einem vergleichbaren Ergebnis wie bisherige Studien gelangten auch die vorliegenden Analysen. Der Matsuda-Index und der Disposition Index der NGT-1h-path Kohorte waren durch signifikant niedrigere Werte und die AUC Glukose durch höhere Werte im Vergleich zu NGT-1h-norm charakterisiert. Im Widerspruch zu früheren Arbeiten ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich weiterer metabolischer Parameter wie Lipid-, Blutdruck- oder BMI-Werten zwischen den beiden NGT-Kohorten feststellen [79, 80]. Ursächlich könnten hier Unterschiede bezüglich der Zusammensetzung der Studienkohorten sein. Frühere Studien führten Analysen an Studienpopulationen mit vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren durch, die inhomogen bezüglich Alter und Geschlecht waren. Im Kontrast hierzu handelte es sich bei der PPSDiab Studienpopulation um eine homogene Kohorte junger, gesunder Frauen nach GDM. Interessanterweise liegt in den gegenwärtigen Analysen eine isolierte Veränderung des Glukoseprofils der NGT-1h-path Kohorte im Vergleich zu NGT-1h-norm ohne signifikante Unterschiede bezüglich weiterer metabolischer Parameter vor. Es handelt sich somit um zwei vergleichbare Kohorten, die sich lediglich durch ein schlechteres Profil des Glukosemetabolismus unterscheiden, aber im mittelfristigen Verlauf unterschiedliche Dysglykämie-Risiken aufweisen. Auch ohne begleitend vorliegende kardiovaskuläre Risikofaktoren scheint ein NGT-1h-path Status mit einer Progredienz zu einer dysglykämischen Stoffwechsellage assoziiert zu sein.

5.3.2 Geringer ausgeprägte metabolische Veränderungen von NGT-1h-path im Vergleich zu prädiabetischen Individuen

In früheren Arbeiten konnte die NGT-1h-path Kohorte durch ein vergleichbares Profil des Glukosemetabolismus wie die IFG- und IGT-Kohorte charakterisiert werden [78]. Bezüglich klinischer und laborchemischer Parameter ließen sich in den vorliegenden Auswertungen keine signifikanten Differenzen feststellen, allerdings könnte dies einer geringen statistischen Power bei kleiner Gruppengröße und multiplem Testen geschuldet sein. Jedoch waren bei den metabolischen Indices signifikante Unterschiede bezüglich Insulinresistenz und β -Zell-Funktion zwischen NGT-1h-path und IGT und teilweise auch IFG nachweisbar. Die NGT-1h-path Population wies hierbei ein signifikant besseres metabolisches Profil als die IGT- und bezüglich einiger Parameter auch als die IFG-Kohorte auf. Dies könnte implizieren, dass die metabolischen Veränderungen der NGT-1h-path Kohorte im Vergleich zu den Prädiabetesgruppen noch geringer ausgebildet sind und ein NGT-1h-path Status eine Vorstufe des Prädiabetes im Sinne eines Prä-Prädiabetes darstellt.

5.3.3 Erhöhtes Risiko für Dysglykämie im mittelfristigen Verlauf

Hinsichtlich des Erreichens des Endpunkts T2D/kombinierte IFG+IGT war kein signifikanter Unterschied zwischen NGT-1h-path und NGT-1h-norm detektierbar. Allerdings erreichten nur vier Frauen der NGT-Kohorte den Endpunkt, sodass die statistische Power unzureichend ist. Eine wahrscheinliche Ursache hierfür ist in diesem Zusammenhang der relativ kurze Follow-Up Zeitraum von 5 Jahren. Jedoch unterschieden sich die beiden NGT-Kohorten bezüglich der Prävalenz von PGT bei der Zielvisite, innerhalb der NGT-1h-path Population manifestierte sich eine signifikant höhere Prävalenz von PGT im 5-Jahres Follow-Up im Vergleich zur NGT-1h-norm Gruppe (34,4% vs. 14,3%). Ein erhöhter 1h-PG Wert ≥ 155 mg/dl prädizierte bei normoglykämischen Individuen ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für eine dysglykämische Stoffwechsellage im mittelfristigen Verlauf.

Das erhöhte Dysglykämie-Risiko von NGT-1h-path Individuen wiederum stützt die These, dass eine isolierte Erhöhung der 1h-PG eine sehr frühe metabolische Veränderung in der T2D-Pathogenese widerspiegeln könnte, die einem Prädiabetes im Sinne eines Prä-Prädiabetes vorausgeht. Wiederum könnte dies durchaus Implikationen für die Rekrutierung der NGT-1h-path Kohorte als geeignete Population für Präventionsmaßnahmen haben, da der Zeitpunkt des Beginns einer Intervention eine wichtige Rolle spielt. Studien haben gezeigt, dass eine gut erhaltene β -Zell-Funktion ein bedeutender Prädiktor für eine erfolgreiche Reversion zur Normoglykämie ist [99]. Außerdem wird auch mit steigender Dauer der metabolischen Veränderungen eine Revision unwahrscheinlicher [100, 101]. Die Ergebnisse der Whitehall Studie legten im Kontrast hierzu dar, dass Erhöhungen der NPG und 2h-PG erst sehr spät auf der Endstrecke der T2D-Pathogenese auftreten [19]. Gleichzeitig haben weitere Arbeiten gezeigt, dass die metabolischen Veränderungen bei Individuen mit Prädiabetes bereits gravierend sind. Beispielsweise wiesen De Fronzo et al. nach, dass der β -Zell-Verlust im oberen normoglykämischen Bereich (2h-PG 120-140 mg/dl) bereits $\frac{2}{3}$ und im oberen prädiabetischen Bereich (2h-PG 180-199 mg/dl) sogar schon 80-85% beträgt [8]. Zudem können diabetische Komplikationen auch schon bei prädiabetischen Glukosewerten auftreten [14, 44].

Die 1h-PG scheint im Kontrast hierzu schon zu einem früheren Zeitpunkt in der Pathogenese erhöht zu sein, zu dem die Insulinresistenz und β -Zell-Dysfunktion im Vergleich zum Prädiabetes oder T2D noch nicht so schwerwiegend beeinträchtigt ist. Die 1h-PG könnte daher als einfach zu erhebender Parameter das T2D-Screening zusätzlich zu NPG und 2h-PG ergänzen und Individuen mit noch diskreten metabolischen Veränderungen identifizieren. Die hierdurch identifizierte NGT-1h-path Population könnte daher eine ideale Kohorte für präventive Lifestyle-Interventionen darstellen, da sie ein hohes Risiko für die Entwicklung von Dysglykämie aufweist, aber aufgrund der geringen metabolischen Veränderungen noch ausreichend Potenzial für eine

erfolgreiche Reversion der Störungen im Glukosemetabolismus besitzt. Hierfür sind weitere Interventionsstudien erforderlich.

5.3.4 Implikationen für das postpartale Diabetesscreening

Insbesondere im Zusammenhang mit dem postpartalen Diabetesscreening könnte der Mitbestimmung der 1h-PG eine wichtige Rolle zukommen. Die postpartale Betreuung von Frauen nach GDM stellt eine Herausforderung für die Behandler dar, da die Partizipationsrate an den postpartal empfohlenen Kontrolluntersuchungen gering ist [102]. Gleichzeitig existieren im Zusammenhang mit dem postpartalen Diabetesscreening einige Einschränkungen bezüglich der Glukoseparameter. Aufgrund einer möglichen Verfälschung durch eine peripartale Anämie oder einen erhöhten Anteil an neu gebildeten Erythrozyten ist der HbA_{1c}-Wert nicht verwertbar [103, 104]. Eine alleinige Bestimmung der NPG ist im Vergleich zur Durchführung eines oGTTs aufgrund einer mangelnden Sensitivität nicht suffizient für das Diabetesscreening [63]. Daher ist eine Belastung des Glukosemetabolismus mittels Durchführung eines postpartalen oGTTs erforderlich, in dessen Rahmen eine Mitbestimmung der 1h-PG zur weiteren Stratifizierung des Diabetesrisikos und Erfassung eines Frühstadiums im Sinne eines NGT-1h-path Status denkbar wäre. Der Zusatzaufwand wäre gering. Ein engmaschigeres Follow-Up für prädiabetische Patientinnen oder Frauen mit NGT-1h-path Status wäre dann denkbar.

5.4 Limitationen durch die Länge des Follow-Up Intervalls

Eine Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit besteht im begrenzten Follow-Up Zeitraum von 5 Jahren postpartum, der von zu kurzer Dauer ist, um signifikante Ergebnisse bezüglich der Entwicklung von T2D zu präsentieren. Wir entschlossen uns deshalb, T2D und kombinierte IFG+IGT, also fortgeschrittenen Prädiabetes, in ein Outcome-Ereignis zusammenzufassen.

Die T2D-Inzidenzraten nach GDM variierten in früheren Analysen stark und waren vor allem von der Zusammensetzung der Studienpopulation bezüglich Ethnie und T2D-Risikoprofil abhängig. Ergebnisse einer dänischen Studie zeigten eine mit den Analysen der PPSDiab-Studie vergleichbare T2D-Inzidenz in der 5-Jahres-Analyse von 7% bzw. 8% in zwei unabhängigen dänischen Populationen [98, 105]. Interessanterweise ergab die Auswertung dieser Studie im 25-Jahres-Follow-Up eine relativ proportional moderat-ansteigende Inzidenzkurve bis zu einem Follow-Up Zeitraum 15 Jahre postpartum. Ab diesem Zeitpunkt kommt es zu einem deutlichen Anstieg der T2D-Inzidenz mit annähernd exponentiellem Verlauf der Inzidenzkurve. In den Auswertungen 25 Jahre postpartal betrug die T2D-Inzidenz 70% [105]. Eine weitere Studie zeigte zwar eine wesentlich geringere postpartale T2D-Inzidenz als die PPS-Diab-Studie, bestätigte aber eine relativ geringe Zunahme der T2D-Inzidenz bis zu einem Zeitpunkt von 15 Jahren und konnte ebenfalls einen sprunghaften Anstieg der T2D-Inzidenz im Intervall zwischen 15 und 20 Jahren postpartum

nachweisen [106]. Insbesondere für Individuen mit NGT-1h-path Status, die noch sehr diskrete Veränderungen im Glukosemetabolismus aufweisen und somit am Beginn des Pathogenese Prozesses stehen, ist ein ausreichend langes Follow-Up Intervall von großer Bedeutung, um die Progression zum T2D erfassen zu können. So wiesen Pareek et al. in einer populationsbasierten Kohortenstudie bei der NGT-1h-path Kohorte eine T2D-Inzidenz von 2% im 12-jährigen Follow-Up nach, im langfristigen Follow-Up von 39 Jahren betrug die T2D-Inzidenz jedoch beträchtliche 22% [93].

Dieser Trend bezüglich des Anstiegs der T2D-Inzidenz im längerfristigen Follow-Up könnte daher auch die vergleichsweise niedrigen Werte der 1h-PG für Spezifität und positiven Prädiktionswert und indirekt auch für den Verlauf der ROC-Kurven erklären. Da ein Zeitraum von 5 Jahren postpartum zu kurz sein könnte, um die Progression zu T2D abbilden zu können, insbesondere für Frauen mit diskreten metabolischen Veränderungen wie innerhalb der NGT-1h-path Kohorte, ist der Anteil der falsch positiv getesteten Frauen hoch. Sollten die Frauen im längeren Follow-Up eine Progression zu T2D aufweisen, würde sich der Anteil der falsch positiv kategorisierten Individuen reduzieren, was in einer höheren Spezifität und einem besseren positiven Prädiktionswert resultieren würde. Diese Hypothese muss allerdings anhand von Daten mit einem längeren Follow-Up überprüft werden. Trotz dieser Limitation bezüglich der Progression zu T2D konnte die vorliegende Arbeit allerdings eine Tendenz der NGT-1h-path Kohorte zur Progression in eine dysglykämische Stoffwechsellage zeigen.

5.5 Weitere Limitationen und Stärken der Arbeit

Weitere Schwächen der vorliegenden Arbeit liegen in einer limitierten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine Bevölkerung, bedingt durch das PPSDiab-Studiendesign mit der Untersuchung von jungen Frauen nach GDM. Bei der Rekrutierung könnte es dahinführend zu einem Selektionsbias gekommen sein, dass insbesondere Frauen mit ausgesprochenem Gesundheitsbewusstsein oder positiver Familienanamnese für eine Studienteilnahme eingeschlossen wurden. Diese Verzerrung ist auch für die Follow-Up Teilnahme bis zur Zielvisite hin denkbar, dass sich insbesondere gesundheitsbewusste Frauen für eine vollständige Studienteilnahme mit regelmäßigen Verlaufskontrollen und der Durchführung eines oGTTs bei der Zielvisite entscheiden haben. Im Rahmen der jährlichen Follow-Up Visiten erhielten die Probandinnen bei Bedarf auch Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil. Um hier einer Verzerrung entgegenzuwirken, wurden daher die Regressionsmodelle für Δ BMI adjustiert.

Eine weitere Limitation ist die begrenzte Anzahl von 131 Frauen in den Auswertungen und die limitierte Anzahl von T2D-Diagnosen im Beobachtungszeitraum. Weil nur 5 Frauen eine T2D-Diagnose während des Follow-Ups erhielten, wurde der Endpunkt auf eine kombinierte Störung

von IFG+IGT ausgeweitet, um eine verbesserte Power zu erreichen. Gleichzeitig muss aber beachtet werden, dass diese Frauen trotz schwerer metabolischer Veränderungen und des sehr hohen Risikos für T2D die Grenzwerte für eine T2D-Diagnose noch nicht erreicht haben. Dies ist mit einem gewissen Grad an Unsicherheit bezüglich der Progression zu T2D verbunden. Bei der Interpretation der Glukoseindices im Zusammenhang mit NPG, 1h-PG und 2h-PG muss bedacht werden, dass die einzelnen PG-Werte in die Berechnung der Indices eingehen und ein höherer NPG-Wert so in der Konsequenz auch zu einem höheren HOMA-IR-Wert oder ein hoher 1h-PG zu einer höheren AUC Glukose führt. Zuletzt muss bei der Berechnung der Glukoseindices berücksichtigt werden, dass diese aus oGTT-Daten kalkuliert wurden und nicht aus hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Daten, die den Goldstandard dafür darstellen. Jedoch wurden die oGTT-Indices in einer PPSDiab-Substudie mit den Ergebnissen des Clamps validiert [107].

Die Stärken der vorliegenden Arbeit liegen im Design der PPSDiab-Studie. In dieser Studie wurden Frauen jüngerer Alters nach einer Schwangerschaft mit GDM untersucht, die eine homogene Kohorte bezüglich Alter, Geschlecht und Lebensabschnitt mit einem Säugling darstellen. Im Gegensatz zu zahlreichen Studien zur Untersuchung der T2D-Entwicklung, bei denen ältere Kohorten mit manifesten kardiovaskulären Risikofaktoren als Einschlusskriterien untersucht wurden, wiesen die Frauen der PPSDiab Studie wenige oder keine Begleiterkrankungen auf. Im Rahmen der Baseline-Visite erfolgte eine breite Charakterisierung der Studienpopulation, der sich ein Beobachtungszeitraum mit engmaschigen jährlichen Verlaufskontrollen anschloss, so dass longitudinale und Querschnittsanalysen möglich waren. Die Erhebung der Studiendaten und die Durchführung der Tests erfolgte durch standardisierte Abläufe, die eine Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet. Die Erhebung und Analyse der Laborproben erfolgte nach einem hohen Standard und gewährleistete eine hohe Qualität.

5.6 Ausblick

Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit bestätigen den Risikostatus von Frauen nach GDM für die Entwicklung von Prädiabetes und T2D. Gleichzeitig demonstrieren sie den langen Zeitraum, der für Präventionsmaßnahmen zur Verfügung steht, wenn postpartal oGTT-Untersuchungen zur Identifikation von Frauen mit Risikokonstellationen durchgeführt werden. Die Aussagekraft dieser oGTTs könnte mit einem geringen Mehraufwand durch die Hinzunahme der 1h-PG als zusätzlich bestimmten oGTT-Parameter vermutlich noch einmal verbessert werden. Hier von könnte eine durch die bisherigen Diabeteskriterien nicht erfasste T2D-Risikogruppe profitieren. Diese Annahme erfordert allerdings eine Bestätigung durch Studien in anderen Populationen und mit längerem Follow-Up.

Literaturverzeichnis

1. Nauck M, G.C., Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E, Landgraf R, *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2020. 15 (Suppl 1): S9-S17.
2. Federation, I.D., *IDF Diabetes Atlas 2019*. Ninth Edition 2019.
3. Cho, N.H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018. 138: p. 271-281.
4. Holman, N., B. Young, and R. Gadsby, *Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK*. Diabetic Medicine, 2015. 32(9): p. 1119-1120.
5. Tönnies, T., et al., *Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040*. Diabetic Medicine, 2019. 36(10): p. 1217-1225.
6. Hilfe, D.D.G.u.d.D.-D.D., *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020*. 2020.
7. Federation, I.D., *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019*
<https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>. 2019.
8. DeFronzo, R.A., *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Diabetes, 2009. 58(4): p. 773-95.
9. Nolan, C.J., P. Damm, and M. Prentki, *Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management*. Lancet, 2011. 378(9786): p. 169-81.
10. Kahn, S.E., M.E. Cooper, and S. Del Prato, *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. Lancet, 2014. 383(9922): p. 1068-83.
11. DeFronzo, R.A. and M.A. Abdul-Ghani, *Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(8): p. 2354-66.
12. Pearson, E.R., *Type 2 diabetes: a multifaceted disease*. Diabetologia, 2019. 62(7): p. 1107-1112.
13. Talchai, C., et al., *Genetic and biochemical pathways of beta-cell failure in type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab, 2009. 11 Suppl 4: p. 38-45.
14. Tabák, A.G., et al., *Prediabetes: a high-risk state for diabetes development*. Lancet, 2012. 379(9833): p. 2279-90.
15. Bergman, M., *Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus*. Endocrine, 2012.
16. Pendergrass, M., et al., *Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese nondiabetic, and genetically predisposed individuals*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. 292(1): p. E92-100.
17. Halban, P.A., et al., *β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(6): p. 1983-92.
18. D'Alessio, D., *The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab, 2011. 13 Suppl 1: p. 126-32.

19. Tabák, A.G., et al., *Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study*. Lancet, 2009. 373(9682): p. 2215-21.
20. Herder, C. and M. Roden, *Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance*. Eur J Clin Invest, 2011. 41(6): p. 679-92.
21. Mahajan, A., et al., *Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps*. Nat Genet, 2018. 50(11): p. 1505-1513.
22. Langenberg, C. and L.A. Lotta, *Genomic insights into the causes of type 2 diabetes*. Lancet, 2018. 391(10138): p. 2463-2474.
23. Unger, R.H. and P.E. Scherer, *Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity*. Trends Endocrinol Metab, 2010. 21(6): p. 345-52.
24. Tchernof, A. and J.P. Després, *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. Physiol Rev, 2013. 93(1): p. 359-404.
25. Espelt, A., et al., *Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century*. Diabetologia, 2008. 51(11): p. 1971-9.
26. Heidemann, C., et al., *[Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. 56(5-6): p. 668-77.
27. *9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care, 2021. 44(Supplement 1): p. S111-S124.
28. Landgraf R, A.J., Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E, *Therapie des Typ-2-Diabetes*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2020. 15 (Suppl 1): S65-S92.
29. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Lancet, 1998. 352(9131): p. 837-53.
30. Bundesärztekammer, K.B., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften *Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung*. 2020. 2. Auflage.
31. *11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care, 2021. 44(Supplement 1): p. S151-S167.
32. *10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care, 2021. 44(Supplement 1): p. S125-S150.
33. Schmidt, C., et al., *Excess mortality in adults with documented diabetes in Germany: routine data analysis of all insurance claims in Germany 2013–2014*. BMJ Open, 2021. 11(1): p. e041508.
34. Rao Kondapally Seshasai, S., et al., *Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death*. N Engl J Med, 2011. 364(9): p. 829-841.
35. Jacobs, E., et al., *Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany*. Diabet Med, 2017. 34(6): p. 855-861.
36. Ulrich, S., et al., *Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies*. BMJ Open, 2016. 6(11): p. e012527.

37. Diabetes Prevention Program Research, G., *10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. The Lancet, 2009. 374(9702): p. 1677-1686.
38. Li, G., et al., *The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study*. Lancet, 2008. 371(9626): p. 1783-9.
39. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 393-403.
40. Nathan, D.M., et al., *Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance*. Implications for care, 2007. 30(3): p. 753-759.
41. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care, 2021. 44(Supplement 1): p. S15-S33.
42. Abdul-Ghani, M.A., D. Tripathy, and R.A. DeFronzo, *Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose*. Diabetes Care, 2006. 29(5): p. 1130-9.
43. Unwin, N., et al., *Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention*. Diabet Med, 2002. 19(9): p. 708-23.
44. Buysschaert, M., et al., *Prediabetes and associated disorders*. Endocrine, 2015. 48(2): p. 371-93.
45. Group, D.P.P.R., *The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program*. Diabetic Medicine, 2007. 24(2): p. 137-144.
46. Cai, X., et al., *Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis*. Bmj, 2020. 370: p. m2297.
47. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2009. 373(9677): p. 1773-9.
48. Deutsche Diabetes Gesellschaft, D.G.f.G.u.G., *S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Diagnostik, Therapie und Nachsorge* 2. Auflage, 2018.
49. Plows, J.F., et al., *The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus*. Int J Mol Sci, 2018. 19(11).
50. Metzger, B.E., et al., *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2007. 30 Suppl 2: p. S251-60.
51. Kragelund Nielsen, K., L. Groth Grunnet, and H. Terkildsen Maindal, *Prevention of Type 2 diabetes after gestational diabetes directed at the family context: a narrative review from the Danish Diabetes Academy symposium*. Diabet Med, 2018. 35(6): p. 714-720.
52. Segerer, H., et al., [Not Available]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2018. 222(3): p. 107-114.
53. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2008. 358(19): p. 1991-2002.
54. Clausen, T.D., 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): p. 340-6.
55. Clausen, T.D., et al., *Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(7): p. 2464-70.

56. Buchanan, T.A., A.H. Xiang, and K.A. Page, *Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy*. Nat Rev Endocrinol, 2012. 8(11): p. 639-49.
57. Waters, T.P., 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): p. 2204-2210.
58. Getahun, D., M.J. Fassett, and S.J. Jacobsen, *Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 2010. 203(5): p. 467.e1-6.
59. Kruse, A.R., et al., *Recurrence of gestational diabetes in primiparous women*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015. 94(12): p. 1367-72.
60. Kim, C., *Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus*. Diabetic Medicine, 2014. 31(3): p. 292-301.
61. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, *Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes*. A systematic review, 2002. 25(10): p. 1862-1868.
62. Adamczewski H, W.D., Heinemann L, *Betreuung von schwangeren Frauen in diabetologischen Schwerpunktpraxen*. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 2010. Band 19:99–109.
63. Kwong, S., et al., *Postpartum diabetes screening: adherence rate and the performance of fasting plasma glucose versus oral glucose tolerance test*. Diabetes Care, 2009. 32(12): p. 2242-4.
64. Abdul-Ghani, M.A., et al., *What is the best predictor of future type 2 diabetes?* Diabetes Care, 2007. 30(6): p. 1544-8.
65. Abdul-Ghani, M.A., et al., *Two-Step Approach for the Prediction of Future Type 2 Diabetes Risk*. Diabetes Care, 2011. 34(9): p. 2108-2112.
66. Abdul-Ghani, M.A., et al., *Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study*. Diabetes Care, 2009. 32(2): p. 281-6.
67. Abdul-Ghani, M.A., et al., *One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2008. 31(8): p. 1650-5.
68. Abdul-Ghani, M.A., et al., *Role of Glycated Hemoglobin in the Prediction of Future Risk of T2DM*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. 96(8): p. 2596-2600.
69. Alyass, A., et al., *Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts*. Diabetologia, 2015. 58(1): p. 87-97.
70. Manco, M., et al., *One-Hour Plasma Glucose Identifies Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Individuals With Normal Glucose Tolerance*. Cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study, 2010. 33(9): p. 2090-2097.
71. Priya, M., et al., *1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian indians*. Diabetes Technol Ther, 2013. 15(6): p. 497-502.
72. Bianchi, C., et al., *Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(5): p. 2100-5.

73. Bergman, M., et al., *One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: Observations from the 24year follow-up of the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension*. Diabetes Res Clin Pract, 2016. 120: p. 221-8.
74. Fiorentino, T.V., et al., *Frequency of 1-h post-load glucose ≥ 155 mg/dl among individuals with different glucose tolerance conditions*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016. 26(5): p. 439-41.
75. Jagannathan, R., et al., *Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting*. Endocrine, 2016. 52(1): p. 172-5.
76. Fiorentino, T.V., et al., *One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(10): p. 3744-51.
77. Fiorentino, T.V., et al., *One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103(9): p. 3131-3143.
78. Marini, M.A., et al., *Insulin Sensitivity, β -Cell Function, and Incretin Effect in Individuals With Elevated 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels*. Diabetes Care, 2012. 35(4): p. 868-872.
79. Andreozzi, F., et al., *Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with a pro-atherogenic lipid profile*. Atherosclerosis, 2017. 256: p. 15-20.
80. Sesti, G., et al., *Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with unfavorable inflammatory profile*. Acta Diabetol, 2014. 51(6): p. 927-32.
81. Perticone, F., et al., *Serum Uric Acid and 1-h Postload Glucose in Essential Hypertension*. Diabetes Care, 2012. 35(1): p. 153-157.
82. Bardini, G., et al., *Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels*. Diabetes Care, 2010. 33(2): p. 411-3.
83. Sciacqua, A., et al., *Vitamin D and 1-hour post-load plasma glucose in hypertensive patients*. Cardiovasc Diabetol, 2014. 13: p. 48.
84. Marini, M.A., et al., *Elevated 1-h post-challenge plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance or impaired glucose tolerance are associated with whole blood viscosity*. Acta Diabetol, 2017. 54(8): p. 775-784.
85. Sesti, G., et al., *Elevated 1 h postload plasma glucose levels identify adults with normal glucose tolerance but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2014. 2(1): p. e000016.
86. Succurro, E., et al., *One-hour post-load plasma glucose levels are associated with elevated liver enzymes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. 21(9): p. 713-8.
87. Succurro, E., et al., *One-hour postload plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(11): p. 1922-7.
88. Succurro, E., et al., *Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2009. 207(1): p. 245-9.
89. Sciacqua, A., et al., *Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension*. PLoS One, 2012. 7(9): p. e44470.

90. Di Pino, A., et al., *1 h Postload Glycemia Is Associated with Low Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Product Levels and Early Markers of Cardiovascular Disease*. Cells, 2019. 8(8).
91. Sciacqua, A., et al., *One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients*. Diabetes Care, 2011. 34(6): p. 1406-11.
92. Sciacqua, A., et al., *One-hour postload plasma glucose levels and diastolic function in hypertensive patients*. Diabetes Care, 2011. 34(10): p. 2291-6.
93. Pareek, M., et al., *Enhanced Predictive Capability of a 1-Hour Oral Glucose Tolerance Test: A Prospective Population-Based Cohort Study*. Diabetes Care, 2018. 41(1): p. 171-177.
94. Bergman, M., et al., *One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension*. Diabet Med, 2016. 33(8): p. 1060-6.
95. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. 22(9): p. 1462-70.
96. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. 28(7): p. 412-9.
97. Åhrén, B. and G. Pacini, *Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies*. Eur J Endocrinol, 2004. 150(2): p. 97-104.
98. Haschka, S.J., et al., *Pre-diabetes, diabetes and fluctuations of glucose tolerance after gestational diabetes mellitus: 5-year follow-up of a contemporary, prospective study in Germany*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2022. 10(2).
99. Nanditha, A., et al., *Early Improvement Predicts Reduced Risk of Incident Diabetes and Improved Cardiovascular Risk in Prediabetic Asian Indian Men Participating in a 2-Year Lifestyle Intervention Program*. Diabetes Care, 2014. 37(11): p. 3009-3015.
100. Steven, S. and R. Taylor, *Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2015. 32(9): p. 1149-55.
101. Sjöström, L., et al., *Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications*. Jama, 2014. 311(22): p. 2297-304.
102. Olesen, C.R., et al., *Associations between follow-up screening after gestational diabetes and early detection of diabetes--a register based study*. BMC Public Health, 2014. 14: p. 841.
103. *14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care, 2019. 42(Suppl 1): p. S165-s172.
104. Picón, M.J., et al., *Hemoglobin A1c Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening*. Diabetes Care, 2012. 35(8): p. 1648-1653.
105. Aagaard, K.A., et al., *Manifest diabetes after gestational diabetes: a double-cohort, long-term follow-up in a Danish population*. Arch Gynecol Obstet, 2020.
106. Gunderson, E.P., et al., *A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study*. Diabetes, 2007. 56(12): p. 2990-6.

107. Rottenkolber, M., et al., *The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(6): p. E910-8.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich beim Verfassen dieser Arbeit in unterschiedlicher Art und Weise unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Lechner für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung meiner Promotion bedanken. Herzlichen Dank für die wertvollen fachlichen Anregungen und die ansteckende Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten. Gerade zu den unsicheren Zeiten während der Covid-19 Pandemie habe ich es sehr geschätzt, dass für alle aufgetretenen Herausforderungen immer eine sehr gute Lösung gefunden wurde.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Christina Gar möchte ich ganz herzlich danken für ihre unkomplizierte und unmittelbare Unterstützung bei Fragen aller Art und zu jeder Tageszeit sowie für ihre kritischen und konstruktiven Anregungen. Ein herzliches Dankeschön gilt auch dem ganzen Team der Diabetes Research Group für die wunderbare Zeit am Studienzentrum.

Meinen Eltern und Geschwistern sowie meinen Freundinnen und Freunden danke ich ganz herzlich für ihre Ermutigungen und Unterstützung während meines Studiums und der Arbeit an meiner Dissertation. Ich bin sehr froh, dass es euch gibt!

Publikationsliste

Sacco V., **Rauch B.**, Gar C., Haschka S., Potzel A.L., Kern-Matschilles S., Banning F., Benz I., Meisel M., Seissler J., Lechner A.

Overweight/obesity as the potentially most important lifestyle factor associated with signs of pneumonia in COVID-19. PLoS One, 2020. 15(11): p. e0237799.

Gar C., Haschka S.J., Kern-Matschilles S., **Rauch B.**, Sacco V., Prehn C., Adamski J., Seissler J., Wewer Albrechtsen N.J., Holst J.J., Lechner A.

The liver-alpha cell axis associates with liver fat and insulin resistance: a validation study in women with non-steatotic liver fat levels. Diabetologia, 2021. 64(3): p. 512-520.

Haschka S.J., Gar C., Sacco V., Banning F., Ferrari U., Freibothe I., Kern-Matschilles S., Potzel A.L., **Rauch B.**, Fueessl L.U., Meisel M., Benz I., Then C., Seissler J., Lechner A.

Pre-diabetes, diabetes and fluctuations of glucose tolerance after gestational diabetes mellitus: 5-year follow-up of a contemporary, prospective study in Germany. BMJ Open Diabetes Res Care, 2022. 10(2).

Kern-Matschilles S., Gar C., Schilbach K., Haschka S.J., **Rauch B.**, Then C., Seissler J., Bidlingmaier M., Lechner A.

Altered Circulating Leptin, hGH, and IGF-I in Prediabetes and Screening-Diagnosed T2DM Unrelated to Metabolic Syndrome in Women Post Gestational Diabetes. Horm Metab Res, 2022. 54(9): p. 613-619.

Eidesstattliche Erklärung



Eidesstattliche Versicherung

Rauch, Barbara

Name, Vorname

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

Die 1-Stunden-Plasmaglukosekonzentration im oralen Glukosetoleranztest als Prädiktor für den Glukosestatus 5 Jahre postpartum – Untersuchung von Frauen nach Gestationsdiabetes

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

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

München, 16.07.2025

Ort, Datum

Barbara Rauch

Unterschrift Barbara Rauch