

Diplomarbeit

Der Einfluss von Übergewicht und Adipositas im Blutzuckermanagement von schwangeren Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf maternale und fetale Komplikationen

eingereicht von

Verena Reithofer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

Ass.Prof. PD Dr. Gerlies Treiber

Ass. Dr. Anja Ribitsch

Graz, 20.05.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.05.2015

Verena Reithofer, eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen jenen bedanken, die es mir ermöglicht haben, mein Studium der Humanmedizin zu bewältigen und meine Diplomarbeit durchzuführen.

Besonderer Dank gilt hier Frau Ass. Prof. PD Dr. Gerlies Treiber für die gewissenhafte und freundliche Betreuung und ihren Ideenreichtum, durch welche diese Arbeit erst ermöglicht wurde. Darüber hinaus gab sie mir auch die Möglichkeit, mein Wissen über Diabetesbetreuung enorm zu verbessern.

Des Weiteren möchte ich Frau Ass. Dr. Anja Ribitsch und ihren Mitarbeiterinnen in der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel für die gute Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung danken. Auch möchte ich mich beim Chef der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel Univ.-Prof. Dr. Thomas Pieber bedanken, der es mir ermöglicht hat, dieses interessante Thema zu bearbeiten.

Auch meinen Eltern möchte ich danken, ohne deren finanzielle und emotionale Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre. Vor allem meine Mutter Barbara stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und prägte mein Studentenleben mit Fürsorge und aufmunterten Worten.

Meinem Verlobten Manuel möchte ich an dieser Stelle für seine unermüdlichen Motivationsschübe, seine tatkräftige Unterstützung und seinen emotionalen Beistand nicht nur während dieser Arbeit, sondern auch während des ganzen Studiums danken.

Auch meinen Freunden und Kommilitonen, welche immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich während des Studiums unterstützt haben, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Übergewicht und Adipositas sind weltweit am zunehmen und die Rate ist auch bei Typ 1- Diabetes (T1D) am ansteigen. Sowohl Adipositas als auch eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko für maternale und fetale Komplikationen verbunden. Eine Kombination von erhöhtem BMI und T1D wirkt sich negativ auf die Stoffwechselkontrolle aus, da es zusätzlich zum absoluten Insulinmangel zur Insulinresistenz kommt. Somit wird die Blutzuckereinstellung vor und während der Schwangerschaft erschwert und geht wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für maternale und fetale Komplikationen einher. Ziel dieser Arbeit war es den Anteil und den Einfluss von Übergewicht und Adipositas bei Frauen mit T1D in der Schwangerschaft zu evaluieren.

Material und Methoden: Es wurde eine retrospektive Datenerhebung von 70 Schwangerschaften mit präexistentem T1D, welche im Zeitraum zwischen 2006-2014 an der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Graz vorstellig wurden, durchgeführt.

Ergebnisse: Alle Frauen waren Kaukasierinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 32 ± 6 Jahren. Am Beginn der Schwangerschaft wiesen 54% einen erhöhten BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ auf (46% BMI 19-24,9 kg/m^2 , 44% BMI 25-29,9 kg/m^2 , 10% BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Die maternalen und fetalen Komplikationen unterschieden sich nicht in den BMI-Gruppen, jedoch konnte eine signifikant höhere Rate an Makrosomie und erhöhtem Geburtsgewicht bei höherem BMI festgestellt werden. Die Rate an präexistenten diabetischen Spät komplikationen und arteriellem Hypertonus war bei übergewichtigen Patientinnen höher.

Schlussfolgerung: Übergewicht und Adipositas stellen aufgrund des erhöhten Anteils an Spät komplikationen und präexistenten Hypertonus verbunden mit dem negativen Einfluss auf die Stoffwechsellage zusätzliche Risikofaktoren für die Schwangerschaft von Patientinnen mit T1D dar. Adipositas führt zu einer zusätzlichen Erschwernis im Blutzuckermanagement von schwangeren Patientinnen mit T1D. Präventive Maßnahmen in der Betreuung von diesen

Frauen sowie in der präkonzeptionellen Beratung sind zu empfehlen, um dem wachsenden Adipositasrend entgegenzuwirken.

Abstract

Background: The rates of overweight and obesity are increasing worldwide, and there is no exception in pregnant women with type 1 diabetes. Obesity as well as excessive weight gain during pregnancy are associated with an increased risk for maternal and fetal complications. The combination of an excess of bodyweight and T1D are thought to have a negative effect on metabolic control in patients with T1D due to additional insulin resistance on top of absolute insulin deficiency. Furthermore the blood glucose management before and during pregnancy is a challenge. The aim of this study was to evaluate the rate and impact of overweight and obesity in pregnant women with T1D.

Methods: The study population consist of 70 consecutive singleton pregnancies complicated by pre-existing T1D, which consulted the diabetes pregnancy clinic at the department for endocrinology of the medical university of Graz between 2006 and 2014. It's a retrospective study design.

Results: All women were Caucasians with mean age of 32 ± 6 years. 54% had a BMI ≥ 25 kg/m² at pregnancy onset (46% BMI 19-24,9 kg/m², 44% BMI 25-29,9 kg/m², 10% BMI ≥ 30 kg/m²). There was no difference in maternal and fetal complications between the BMI- groups, but there was a significant higher rate of macrosomia and increased birth weight in women with obesity. Furthermore a higher rate of pre-existing long term diabetes complications and arterial hypertension were observed in the group with higher BMI.

Conclusion: Overweight and obesity are additional risk factors to consider in the management of pregnant women with T1D because of higher rates of pre-existing diabetic complications and hypertension. Obesity has a negative impact on metabolic control in pregnant women with type 1-diabetes. Preventive measures in diabetes care and preconception counselling are required in order to cope with the growing obesity trend.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Typ 1-Diabetes	1
1.2 Übergewicht und Adipositas in Kombination mit Typ 1- Diabetes	3
1.3 Metabolische und endokrine Veränderungen in der Schwangerschaft	5
1.4 Kombination aus Adipositas, Typ 1- Diabetes und Schwangerschaft	6
2 Material und Methoden	11
2.1 Zielgrößen (Endpunkte).....	11
2.1.1 Hauptzielgröße	11
2.1.2 Nebenzielparameter	11
2.2 Patientinnen	11
2.2.1 Einschlusskriterien.....	12
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	12
2.3 Ablauf der retrospektiven Datenerhebung	12
2.3.1 Maternale Charakteristika:	13
2.3.2 Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und Lipidstoffwechsel ..	13
2.3.3 Daten zur Schwangerschaft und Geburt	13
2.3.4 Maternale Komplikationen	14
2.3.5 Fetale Komplikationen	14
2.4 Statistische Methoden	15
2.4.1 Fallzahl	15
2.4.2 Datenschutz	16
3 Ergebnisse – Resultate	17
3.1 Charakteristika aller Schwangerschaften ohne Gruppenzuteilung	17

3.1.1	Maternale Charakteristika aller Schwangerschaften (n=70)	17
3.1.2	Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und zum Lipidstoffwechsel aller Patientinnen (n=70)	22
3.1.3	Daten zur Schwangerschaft und Geburt (n=70)	24
3.1.4	Maternale Komplikationen aller Patientinnen	27
3.1.5	Fetale Komplikationen	27
3.2	Vergleich der zwei BMI-Gruppen	29
3.2.1	Maternale Charakteristika	29
3.2.2	Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und Lipidstoffwechsel ..	34
3.2.3	Daten zu Schwangerschaft und Geburt der zwei BMI- Gruppen	37
3.2.4	Maternale Komplikationen	40
3.2.5	Fetale Komplikationen	41
3.3	Vergleich der BMI- Tertilen	43
3.3.1	Maternale Charakteristika	44
3.3.2	Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und Lipidstoffwechsel in den BMI- Tertilen	47
3.3.3	Daten zur Schwangerschaft und Geburt in den BMI- Tertilen	49
3.3.4	Maternale Komplikationen	51
3.3.5	Fetale Komplikationen	52
4	Diskussion	54
5	Literaturverzeichnis	58

Glossar und Abkürzungen

ADA:	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
CGM:	Continuous glucose monitoring/ subcutaner Glukosesensor
CSII:	Continuous subcutaneous insulin infusion/ Insulinpumpentherapie
DDG:	Deutsche Diabetes Gesellschaft
GDM:	Gestationsdiabetes
IIT:	Intensivierte Insulintherapie
IUFT:	intrauteriner Fruchttod
MDI:	multiple daily injections
MODY:	Maturity Onset Diabetes of the Young
NICU:	Neonatal intensive care unit
NI:	Niereninsuffizienz
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
SH:	Schwere Hypoglykämie
SSW:	Schwangerschaftswoche
T1D:	Typ 1 Diabetes mellitus
T2D:	Typ 2 Diabetes mellitus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Die steigende Inzidenzrate von T1D in verschiedenen Regionen in Europa. Am steilsten ist der Anstieg in Regionen mit niedriger Inzidenz am Beginn, wie Zentral- und Osteuropa (3).....	2
Abbildung 1.2: Pränatale, perinatale und postnatale Faktoren, welche zur Entwicklung eines T1D beitragen können (6).....	3
Abbildung 1.3: Daten von 107 Einlingsschwangerschaften mit T1D. Die Durchschnittliche Insulindosis verändert sich nicht bis zur etwa 18. Schwangerschaftswoche und steigt dann kontinuierlich bis zur ca. 28. Schwangerschaftswoche an. Der durchschnittliche Insulinbedarfsabfall von etwa 5% während der 34. bis 38. Schwangerschaftswoche ist individuell sehr variabel.(10).....	6
Abbildung 1.4: Das Risiko einer kongenitalen Fehlbildung steigt bei schlechter Blutzuckereinstellung, wobei das Risiko auch bei einem normnahen HbA1c- Wert um 2% höher ist als bei der Vergleichspopulation. Jedoch haben Frauen ohne Diabetes auch ein ca. 2%iges Risiko für kongenitale Fehlbildungen (10).	7
Abbildung 3.1: Histogramm des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=70); Mittelwert =31,6, SD= 5,5 Jahre.	17
Abbildung 3.2: Histogramm der Diabeteslaufdauer der Patientinnen mit T1D zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=70); Mittelwert= 16,5, SD=8,5 Jahre.	18
Abbildung 3.3: Histogramm des Body Mass Index der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=70), Mittelwert =25,6, SD=3,6 kg/m ²	19
Abbildung 3.4: Histogramm der Gewichtszunahme (n=51), Mittelwert= 13,1 kg, SD= 5,3.	20
Abbildung 3.5: Gewichtsverlauf aller Patientinnen während der Schwangerschaft über die Zeit zu verschiedenen Messzeitpunkten.....	20
Abbildung 3.6: HbA1c- Verlauf aller Patientinnen über die Zeit zu verschiedenen Messzeitpunkten.	23
Abbildung 3.7: Häufigkeits- und Normalverteilung der Perzentilen, Mittelwert = 65,1, SD = 28,1, n=57.	25
Abbildung 3.8: Die Häufigkeitsverteilung des Reifealters aller Lebendgeburten (n=60).....	26
Abbildung 3.9: Die Geschlechtsverteilung aller Lebendgeburten (n=60).....	26
Abbildung 3.10: Die Verteilung von Abort, intrauterinem Fruchttod (IUFT), Frühgeburten und Termingeburten (n=70)	28
Abbildung 3.11: Gewichtsverlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in der Gruppe mit BMI <25kg/m ² und BMI ≥25 kg/m ²	31
Abbildung 3.12: HbA1c-Verlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in den beiden BMI-Gruppen.	36
Abbildung 3.13: Geburtsgewicht der Termingeburten (n=47) der unterschiedlichen BMI- Gruppen.....	40
Abbildung 3.14: Die Verteilung von Termingeburten, Frühgeburten, Abort und IUFT in den beiden BMI-Kohorten (n=69).	42
Abbildung 3.15: Gewichtsverlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in den Tertilen.....	45
Abbildung 3.16: HbA1c- Verlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in den Tertilen.....	48

Abbildung 3.17: Geburtsgewicht der Termingeburten (n=47) in den unterschiedlichen Tertilen.....	51
Abbildung 3.18: Die Verteilung von Termingeburten, Frühgeburten, Abort und IUFT in den Tertilen (n=69).	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Häufigkeitsverteilung der einzelnen BMI-Klassen, n=70.	19
Tabelle 3.2: Häufigkeitsverteilung der Spätkomplikationen von allen Patientinnen (n=70). Diabetische Spätkomplikationen: diabetische Nephropathie, diabetische Retinopathie.	21
Tabelle 3.3: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen aller Patientinnen (n=70).	21
Tabelle 3.4 Häufigkeitsverteilung der vorangegangenen Schwangerschaften aller Patientinnen (n=70).	24
Tabelle 3.5: Aufteilung der maternalen Komplikationen (n=56).	27
Tabelle 3.6: Übersicht über fetale Komplikationen (n=60).	29
Tabelle 3.7: Übersicht über diabetische Spätkomplikationen der einzelnen BMI-Gruppen (n=70).	32
Tabelle 3.8: Übersicht über vorbestehende Begleiterkrankungen der einzelnen BMI- Gruppen (n=70).	33
Tabelle 3.9: Übersicht über verschiedene Arten der Diabetestherapie der einzelnen BMI- Gruppen (n=70).	34
Tabelle 3.10: Übersicht über die Daten zur Schwangerschaft (n=70) und Geburt (n=60) der einzelnen BMI- Klassen.	38
Tabelle 3.11: Aufschlüsselung der maternalen Komplikationen im Vergleich zwischen den BMI- Gruppen (n=56).	41
Tabelle 3.12: Übersicht über fetale Komplikationen im Vergleich zwischen den BMI- Gruppen (n=60).	43
Tabelle 3.13: Maternale Charakteristika im Vergleich zwischen den BMI- Tertilen (n=70).	44
Tabelle 3.14: Vorbestehende diabetische Spätkomplikationen und Begleiterkrankungen in den Tertilen (n=70).	46
Tabelle 3.15: Vorbestehende Begleitmedikation der Patientinnen in den Tertilen (n=67).	46
Tabelle 3.16: Übersicht über verschiedene Arten der Diabetestherapie der einzelnen Tertilen (n=70).	47
Tabelle 3.17: Übersicht über den HbA1c- Verlauf in den Tertilen.	47
Tabelle 3.18: Übersicht über Anzahl der präkonzeptionellen Beratungen, die Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung und Anzahl bisheriger Schwangerschaften der Patientinnen in den Tertilen (n=70).	49
Tabelle 3.19: Übersicht über Geburtsart, Verteilung der Perzentilen, Schwangerschaftswoche bei der Geburt und Verteilung des Reifealters der Lebendgeburten in den Tertilen.	50
Tabelle 3.20: Übersicht maternale Komplikationen der Patientinnen in den Tertilen (n=56).	52
Tabelle 3.21: Übersicht über fetale Komplikationen der Lebendgeburten (n=60).	53

1 Einleitung

Diabetes mellitus heißt wörtlich übersetzt „Honigsüßer Durchfluss“ und umfasst eine Gruppe von Krankheiten, die mit einer chronischen Hyperglykämie einhergehen. Die Ursache kann hierbei sowohl sinkende Insulinproduktion oder eine Störung der Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem sein. Typische Symptome sind dabei Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit und Gewichtsverlust im Rahmen der Hyperglykämie. Die chronische Hyperglykämie kann zu Langzeitfolgen in verschiedenen Organen führen, dabei sind vor allem Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße betroffen. Die Diagnosekriterien für Diabetes mellitus sind entweder ein HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) oder eine nüchterne freie Plasma-Glucose (FPG) von ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) oder ein Zwei-Stunden-Wert von ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) in einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT). Diabetes mellitus kann in vier große Gruppen eingeteilt werden: Typ 1-Diabetes, Typ 2-Diabetes, andere Diabetesformen (u.a. Mody-Diabetes, pankreopriv, Kortison induziert, etc.) und Gestationsdiabetes (1,2).

1.1 Typ 1-Diabetes

Diese Form ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der β -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas, welche zu einem absoluten Insulinmangel führt. Ursächlich dafür ist ein immunmediierter Prozess mit Bildung von Autoantikörpern, welche in 85-90% bei Diagnosestellung nachweisbar sind. Die Zerstörung der β -Zellen kann unterschiedlich schnell geschehen, von wenigen Wochen bis hin zu mehreren Jahrzehnten: vor allem Kinder und Jugendliche können sich bei Erstdiagnose bereits mit einer Ketoazidose präsentieren, wohingegen vor allem Erwachsene am Beginn oft noch eine residuale β -Zellfunktion aufweisen. T1D tritt meist bereits in der Kindheit und Adoleszenz auf, es kann aber auch im gesamten Erwachsenenalter zu einer Erstdiagnose kommen. Gehäuft ist diese Diabetesform mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto Thyreoiditis und/ oder Zöliakie assoziiert (2).

Die Inzidenz von T1D bis zu einem Alter von 10 bis 15 Jahren ist stetig am steigen (siehe Abbildung 1.1). Studien sagen voraus, dass die Anzahl der Neuerkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren von 15 000 im Jahr 2005 auf

24 400 im Jahr 2020 in Europa steigen wird. Dieser Anstieg ist vor allem bei den Kindern unter 5 Jahren bemerkbar: hier werden sich die Neuerkrankungen bis zum Jahr 2020 verdoppeln (3).

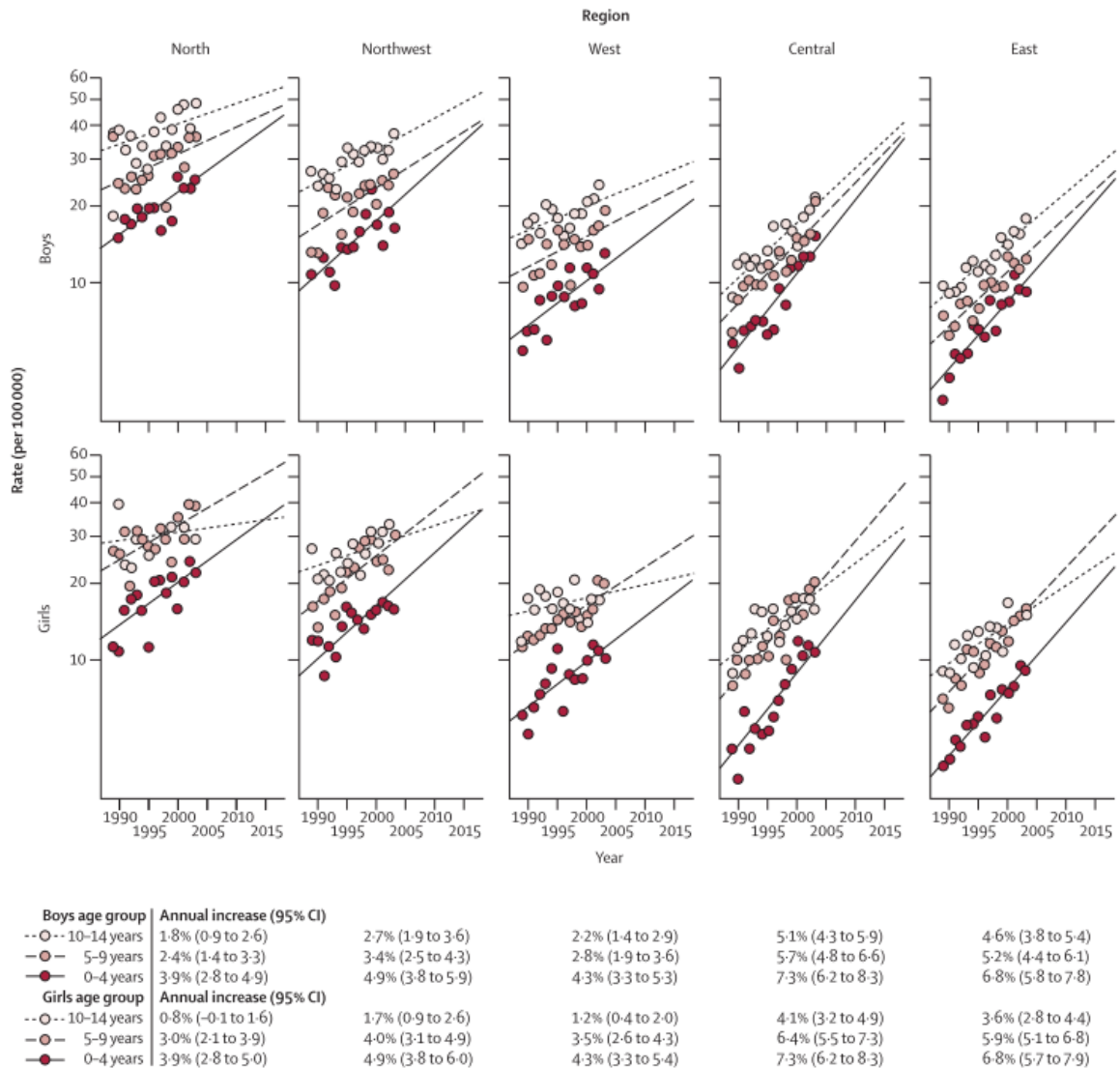


Abbildung 1.1: Die steigende Inzidenzrate von T1D in verschiedenen Regionen in Europa. Am steilsten ist der Anstieg in Regionen mit niedriger Inzidenz am Beginn, wie Zentral- und Osteuropa (3).

Die Ursache für diesen Anstieg der Inzidenz ist nicht ganz klar. Es gibt eine genetische Komponente, aber es wird vermutet dass Umweltfaktoren wie zum Beispiel der moderne Lebensstil, das steigende Übergewicht und die höheren Sektioraten einen viel größeren Einfluss darauf haben (3). Außerdem scheint auch die Hygienehypothese eine Rolle zu spielen. Es wird vermutet, dass es durch den verbesserten Lebensstandard und die dadurch verminderte Exposition von Mikroorganismen zu einer erhöhten Autoimmunität kommt (4) (siehe Abbildung

1.2). Große Kohortenstudien wie z.B. TEDDY versuchen diese Umweltfaktoren sowie deren Interaktionen mit genetischen Anlagen, welche zur Autoimmunität in den Betazellen führt, herauszufinden (5).

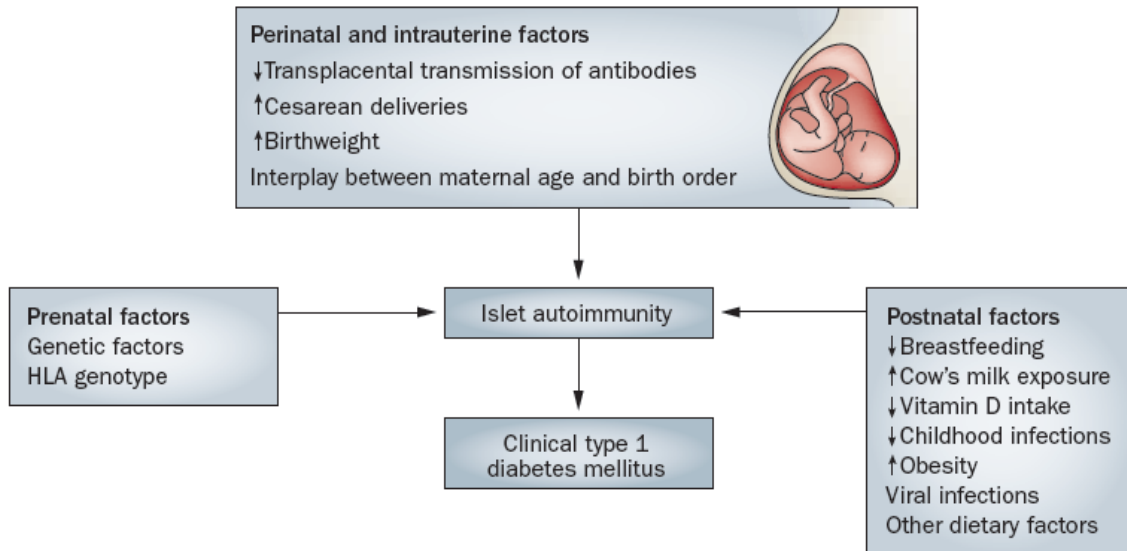


Abbildung 1.2: Pränatale, perinatale und postnatale Faktoren, welche zur Entwicklung eines T1D beitragen können (6).

Die Therapie von T1D sollte immer aus einer Kombination von Insulintherapie, Ernährungsberatung, Schulung und psychosoziale Betreuung bestehen. Es ist eine lebenslange Substitution mit externem Insulin notwendig, welche durch eine intensivierete Insulintherapie erfolgen sollte. Hierbei wird ein langwirksames Basisinsulin für den basalen Insulinbedarf zugeführt und zusätzlich für den prandialen Insulinbedarf ein kurzwirksames Insulin zu den Mahlzeiten. Eine konventionelle Insulintherapie mit einer fixen Vorgabe von Insulindosis, Größe und Zeitpunkt der Mahlzeiten ist nur in Ausnahmefällen zu empfehlen. Eine weitere Möglichkeit ist die Insulinpumpentherapie, welche vor allem auch bei geplanter Schwangerschaft oder Kleinkindern zu empfehlen ist (7).

1.2 Übergewicht und Adipositas in Kombination mit Typ 1-Diabetes

Übergewicht und Adipositas ist weltweit am zunehmen und gelten als der wichtigste Promoter des Metabolischen Syndroms, welches mit einem hohen Atheroskleroserisiko und damit verbundenen kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert ist. In einigen Ländern wie zum Beispiel Deutschland, Australien,

Finnland, Frankreich, Japan, Griechenland, Chile und UK hat sich die Prävalenz für Adipositas in der Kindheit zwischen den frühen 1970er und späten 1990er Jahren verdoppelt oder sogar verdreifacht (8,9). Die Prävalenz von Übergewicht und/oder Adipositas ist leider auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) am steigen (10,11).

Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2, allerdings zeigen einige Studien auch einen Zusammenhang zwischen Adipositas in der Kindheit und einem erhöhtem Risiko von T1D (10). Ein Anstieg des Körpergewichts ist vor allem bei jüngeren Frauen mit T1D zu beobachten (12).

Insulin ist ein anaboles Hormon, welches die Glykolyse und Glykogensynthese steigert, die Glukoneogenese hemmt, die Fettsäuresynthese und Fettspeicherung steigert und die Lipolyse hemmt. Darüber hinaus hat es auch Einfluss auf die Proteinbiosynthese, welche stimuliert wird. Diese Wirkungen haben einen großen Einfluss auf die bekannte Gewichtszunahme durch die Insulintherapie bei T1D, welche durch die unphysiologische subkutane Verabreichung des Insulins noch verstärkt wird. Die vor allem bei Diabetes Typ 2 auftretende Insulinresistenz führt darüber hinaus nicht zu einer Hemmung der wachstumsfördernden Eigenschaften des Insulins und somit kann die Insulintherapie zu pathologischen Gewebsveränderungen führen (13).

Studien haben gezeigt, dass eine massive Gewichtszunahme bei T1D durch intensive Insulintherapie negative Auswirkungen auf den Lipidstatus, den arteriellen Blutdruck und auch auf das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen haben könnte. Darüber hinaus steigt mit zunehmender Adipositas auch die Insulinresistenz (14).

Andere Untersuchungen zeigten, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen Adipositas und Mortalität bei Patienten mit T1D gibt, sondern das Verhältnis ähnlich zu dem der Allgemeinbevölkerung ist (15). Lediglich der HbA1c-Wert wurde als Risiko für Mortalität bei Diabetikern beschrieben (16,17).

Nichtsdestotrotz sind Experten und Expertinnen der Meinung, dass eine Kombination von Adipositas und T1D auch mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose und Herzinsuffizienz einhergeht (18).

Die Kombination von Adipositas und T1D stellt zusätzlich eine weitere Herausforderung im Blutzuckermanagement dar, insbesondere während der

Schwangerschaft, wo es physiologisch zum Eintreten einer Insulinresistenz in der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt.

1.3 Metabolische und endokrine Veränderungen in der Schwangerschaft

Die plazentaren Hormone (Östrogen, Progesteron, humanes Plazentalaktogen) wirken sich auf die Insulinwirkung in der Schwangerschaft aus. Die Schwangerschaft bewirkt physiologischerweise tiefgreifende Veränderungen im mütterlichen Stoffwechsel mit unterschiedlicher Wirksamkeit des Insulins, was einerseits zu vermehrten Hypoglykämien im ersten Trimenon (19) und andererseits zum gesteigerten Insulinbedarf im 2. und 3. Trimenon bis auf das 3-fache führen kann.

In der ersten Hälfte der Schwangerschaft findet sich physiologisch eine anabole Stoffwechsellage vor, in welcher die Insulinsensitivität erhöht und der Nüchternblutzucker erniedrigt ist, vor allem wegen der plazentaren Glucose-Clearance. (20). Für eine Schwangerschaft mit T1D bedeutet das ein erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien (Fremdhilfe notwendig) vor allem im 1. Trimenon.

Im Verlauf der Schwangerschaft ändert sich die Stoffwechsellage dann in Richtung katabol. Die Insulinresistenz steigt in weiterer Folge an und es kommt zu einer vermehrten endogenen Glukoseproduktion. Es folgt eine Hypertrophie und Hyperplasie der β -Zellen im Pankreas und somit zur vermehrten Insulinausschüttung. Sollte diese Kompensation der Betazellen nicht adäquat sein, dann kommt es zum Gestationsdiabetes (erstmalig erhöhte Blutzuckerwerte in der 2. Hälfte der Schwangerschaft). Der Fötus ist auf die Glucose als nahezu einzige Energiequelle angewiesen. Deshalb sorgt der steigende hPL- Spiegel (humanes Plazentalaktogen) durch seine lipolytische Wirkung dafür, dass eine gesteigerte maternale Lipolyse stattfindet. So finden sich vermehrt freie Fettsäuren, welche den mütterlichen Energiebedarf mehr und mehr decken, damit die Glucose für den steigenden Bedarf des Fetus verwendet werden kann (20). Durch den Anstieg der freien Fettsäuren im Blut kommt es physiologisch zur vermehrten Insulinresistenz. Für eine Schwangerschaft mit T1D bedeutet das ein steigender externer

Insulinbedarf mit häufigen Dosisanpassungen in der 2. Schwangerschaftshälfte (siehe Abbildung 1.3).

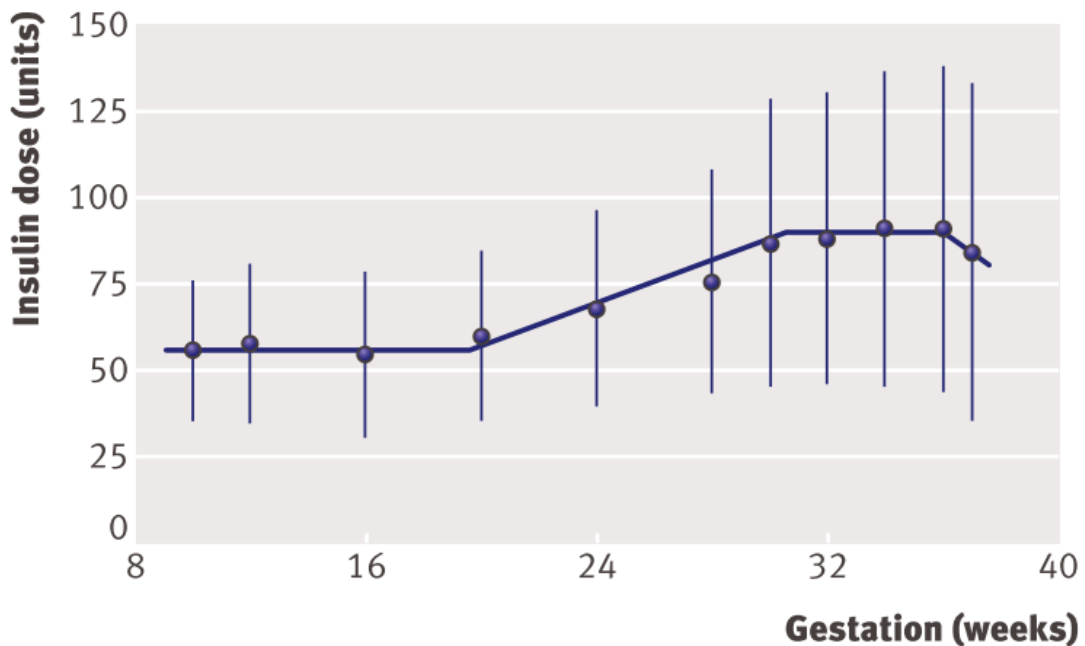


Abbildung 1.3: Daten von 107 Einlingsschwangerschaften mit T1D. Die Durchschnittliche Insulindosis verändert sich nicht bis zur etwa 18. Schwangerschaftswoche und steigt dann kontinuierlich bis zur ca. 28. Schwangerschaftswoche an. Der durchschnittliche Insulinbedarfsabfall von etwa 5% während der 34. bis 38. Schwangerschaftswoche ist individuell sehr variabel.(21)

1.4 Kombination aus Adipositas, Typ 1- Diabetes und Schwangerschaft

Das Blutzuckermanagement bei präexistentem T1D stellt aufgrund steigender Prävalenz eine wachsende Herausforderung in der Betreuung vor und während der Schwangerschaft dar (22). Diese Hochrisiko-Schwangerschaften bedürfen einer gemeinsamen Betreuung durch spezialisierte Diabetologen, Geburtshelfer und Neonatologen in enger Kooperation mit anderen Fachgebieten. Die normnahe Blutzuckereinstellung dieser Patientinnen ist vor und während einer Schwangerschaft zur Vermeidung von fetalen und maternalen Komplikationen essentiell. Die Rate an Fehlgeburten, Fehlbildungen sowie Makrosomie korrelieren größtenteils mit erhöhten Blutzuckerwerten genauso wie perinatale Mortalität und Morbidität (23–28). Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei einer schlechten Blutzuckereinstellung um bis zu 25%

erhöht, wobei das Risiko auch bei einem normnahen HbA_{1c}- Wert um 2% höher ist, als bei Frauen ohne Diabetes (21) (siehe Abbildung 1.4).

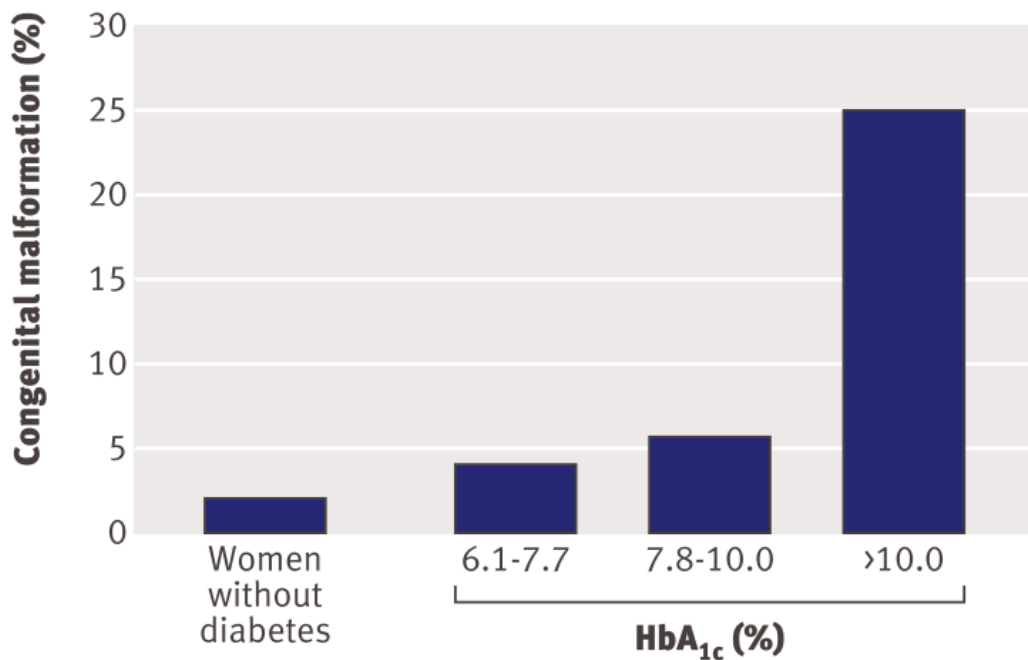


Abbildung 1.4: Das Risiko einer kongenitalen Fehlbildung steigt bei schlechter Blutzuckereinstellung, wobei das Risiko auch bei einem normnahen HbA_{1c}- Wert um 2% höher ist als bei der Vergleichspopulation. Jedoch haben Frauen ohne Diabetes auch ein ca. 2%iges Risiko für kongenitale Fehlbildungen (21).

Bei zusätzlichen vaskulären Erkrankungen der Mutter sind die fetalen Komplikationen während der Schwangerschaft häufiger und die Neugeborenen mehr gefährdet (29). Bereits vorbestehende diabetische Spätkomplikationen wie die diabetische Retinopathie oder die diabetische Nephropathie können sich während der Schwangerschaft verschlechtern bzw. auch erstmals manifestieren (30,31). Des Weiteren hängt das Schwangerschaftsoutcome stark von der präkonzeptionellen Nierenfunktion ab: eine diabetische Nephropathie kann das Risiko für fetale Komplikationen deutlich erhöhen (31). Das Risiko einer Gestationshypertonie bzw. Präeklampsie liegt bei Frauen mit einem präexistentem Diabetes im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen deutlich höher (Inzidenz 20-45% vs. 5-10%), wobei vorbestehende diabetische Retinopathie, Mikroalbuminurie sowie manifeste diabetische Nephropathie das Risiko noch zusätzlich beeinflussen (32,33).

Schwere Hypoglykämien (SH) mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe wurden in 18-40% der Schwangerschaften mit T1D beobachtet (34,35). Bei Schwangeren mit

T1D wurden Fälle mit schwerer Morbidität (Grand-Mal-Krämpfe, Hirnödem, Frakturen) sowie Todesfälle durch gesicherte Hypoglykämien, ebenso wie das „Tod-im-Bett“-Syndrom, dem protrahierte Hypoglykämien zugrunde liegen können, beobachtet (36). Mit der Diabeteslaufdauer steigt auch dieses maternale Risiko, während der Schwangerschaft oder postpartum zu versterben. In einer finnischen Studie wurde belegt, dass das Risiko während der Schwangerschaft zu versterben bei Patientinnen mit einer durchschnittlichen Diabeteslaufdauer von 20 bis 25 Jahren um 8,9 mal höher war, als in der Vergleichspopulation (36,37). Hypoglykämien der Mutter können sich auch potential teratogen auf den Embryo auswirken, sowie langfristig neuropsychologische Defekte zeigen (38).

Auf der anderen Seite ist durch die verstärkte lipolytische und ketogenetische Wirkung des Plazentalaktogens mit gesteigerter Lipolyse in der 2. Schwangerschaftshälfte das Risiko einer hyperglykämischen Entgleisung im Rahmen von Erbrechen, Infekten, Nahrungskarenz, Unterbrechung der Insulinzufuhr bei Insulinpumpentherapie, Gabe von β -Mimetika und/oder Glukokortikoide bei der Therapie vorzeitiger Wehen und fetaler Lungenreifeinduktion vor allem bei Patientinnen mit Typ 1 Diabetes erhöht. Hierdurch besteht ein erhöhtes Ketoazidose Risiko, das sich in der Schwangerschaft schnell und bei niedrigeren Blutglukosewerten entwickeln kann. Fetale Mortalitätsraten wurden mit 9-35% berichtet (39). Es wurden auch Ketoazidosen bei Schwangeren mit T2D beschrieben (40).

Insulin ist derzeit die einzige medikamentöse Therapieoption bei diabetischen Schwangerschaften und diese Insulintherapie ist laufend an die wechselnden Erfordernisse aufgrund der Veränderungen im Glukosestoffwechsel im Schwangerschaftsverlauf anzupassen.

Als optimale Insulintherapie gelten die intensivierete Insulintherapie (IIT) oder die Insulinpumpentherapie (CSII). Beide Therapieformen können bei entsprechender Schulung als gleichwertig bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse eingestuft werden (41). Obwohl von manchen Experten und Expertinnen die Insulinpumpe bevorzugt wird, hat deren Einsatz in der Schwangerschaft in Studien noch keine Überlegenheit gezeigt (42).

Ziel der Blutzuckereinstellung ist ein HbA1c von zumindest unter 7% (53 mmol/mol) präkonzeptionell. Dieser Wert sollte wenn möglich bereits bei

einem bestehenden Kinderwunsch erreicht werden. Die Blutzucker- Zielwerte während der Schwangerschaft lauten wie folgt:

- Nüchtern: <90 mg/dL
- 1h- Wert: <140 mg/dL
- 2h- Wert: <120 mg/dL (22)

In der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel wurden im Zeitraum 2005- 2010 ein Drittel der Schwangerschaften mit T1D mit CSII therapiert, wobei diese Patientinnen einen niedrigeren HbA1c vor der Geburt und weniger schwere Hypoglykämien während der Schwangerschaft hatten (43). Seit kurzem ist auch der Einsatz von CGM-Systemen in der Schwangerschaft möglich, jedoch ist der Einsatz der derzeit vorhandenen Systeme nur in ausgewählten, gut geschulten Patientinnen zu unterstützen (44,45).

Idealerweise sollte die Schwangerschaft geplant sein, um bereits präkonzeptionell die Stoffwechseleinstellung zu optimieren (46). Nicht alle Diabetikerinnen können oder wollen jedoch eine Schwangerschaft planen. Die normnahe Blutzuckereinstellung vor und während der Schwangerschaft ist jedoch unumgänglich, da der präexistente Diabetes mit erhöhter fetalen und Neugeborenen- Mortalität verbunden ist (47). Im Rahmen ihrer Diplomarbeit hat Dr. Olyneec gezeigt, dass 59% der erhobenen Schwangerschaften von Frauen mit T1D die initiale Blutzuckereinstellung über dem empfohlenen HbA1c von 7% (53 mmol/mol) lag. Diese Gruppe zeigte häufiger maternale Komplikationen (schwere Hypoglykämien, Gestose), sowie fetale Komplikationen (Frühgeburt, Abort, neonatale Hypoglykämien, Hyperbilirubinämie) (43). Basierend auf den Erkenntnissen dieser Arbeit, wurde 2011 eine strukturierte präkonzeptionelle Beratung mit Checkliste sowie die Dokumentation dieser Beratung in den Patientenkarteeien in der Diabetesambulanz eingeführt. Weiteres wird bei jeder Patientin mit T1D im gebärfähigen Alter im Rahmen der Routinekontrollen in der Diabetesambulanz der Kinderwunsch erhoben, dokumentiert und bei positiven Kinderwunsch entsprechende Maßnahmen zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung (Ernährungsberatung, Nachschulung, Pumpeneinstellung) forciert.

Des Weiteren hat die Erhebung der maternalen Charakteristika durch Dr. Olyneec gezeigt, dass nur 45% der Frauen mit T1D zu Beginn ihrer Schwangerschaft einen BMI im Normalbereich hatten ($\leq 25\text{kg/m}^2$)(43). In einer kürzlich durchgeführten

Untersuchung (2012) im Rahmen der Diplomarbeit von Tina Kienreich, wurde bei den Charakteristika aller T1D Patienten der Diabetesambulanz der UKIM festgestellt, dass 45% bereits Übergewicht oder per Definition eine Adipositas ($\geq 30\text{kg/m}^2$) hatten, davon waren in erster Linie Frauen im jüngeren (gebärfähigen) Alter betroffen. Dies entspricht dem generellen Trend(48). Die Kombination von T1D und Übergewicht bzw. Adipositas stellt eine zusätzliche Herausforderung im Blutzuckermanagement während der Schwangerschaft dar und die Auswirkung auf maternale und fetale Komplikationen sind bisher nur spärlich untersucht worden. Ziel dieser Studie war die Klärung der Frage, ob es bei übergewichtigen oder adipösen Frauen mit T1D im Rahmen einer Schwangerschaft zum vermehrten Auftreten von maternalen und fetalen Komplikationen kommt. Das primäre Studienziel war es zu evaluieren, ob ein erhöhter BMI ($\geq 25\text{kg/m}^2$) mit einer erhöhten Rate an maternale und fetale Komplikationen bei schwangeren Patientinnen mit T1D verbunden ist. Als sekundäres Studienziel galt die Frage, ob ein erhöhter BMI die Blutzuckereinstellung (HbA1c), Insulintherapie (Art der Therapie, Insulindosis), Lipidstoffwechsel (Triglyzeride, Cholesterin), Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und die Sektiorate beeinflusst.

2 Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse unter Verwendung der elektronischen Krankenakten und Ambulanzakten durchgeführt, mit Auswertung von routinemäßig erhobenen Patientendaten während den Kontrollen in der Schwangerschaft sowie in der postpartum Kontrolle in der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin.

Ein positives Ethikkommissionsvotum zur Erhebung und Auswertung der Routinedaten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erteilt.

2.1 Zielgrößen (Endpunkte)

2.1.1 Hauptzielgröße

- Maternale und fetale Schwangerschaftsoutcome

2.1.2 Nebenzielparameter

- Blutzuckereinstellung (HbA1c)
- Insulintherapie (Art der Therapie)
- Lipidstoffwechsel (Triglyzeride, Cholesterin)
- Gewichtszunahme
- Sektiorate

2.2 Patientinnen

Alle Patientinnen mit Typ 1 Diabetes, die zwischen 2004 und 2014 während ihrer Schwangerschaft in der Diabetesambulanz der UKIM-ENDO behandelt wurden, werden erfasst. In der Diabetesambulanz der UKIM-ENDO werden pro Jahr zwischen 9-18 Schwangerschaften mit präexistentem T1D behandelt, Tendenz steigend.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Schwangere Patientinnen mit Typ 1 Diabetes
- Alter ab 18 Jahre

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Patientinnen mit Diabetes Typ 2
- Patientinnen mit Gestationsdiabetes
- Schwangere Patientinnen mit anderen Diabetesformen (zB. pankreoпрiver Diabetesformen, MODY Diabetes)

Die Klassifikation des Diabetes erfolgte nach den ADA Diagnosekriterien (2).

Auf die Angabe von WHITE-Klassen wurde verzichtet, sie haben heute laut der DDG Leitlinie keine Bedeutung mehr für die individuelle, klinische Entscheidungsfindung.

2.3 Ablauf der retrospektiven Datenerhebung

In der Diabetes-Ambulanz der Abteilung für Endokrinologie der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin wurden die Patientenakten der „Pregnancy Clinic“ für die Datenerhebung verwendet. Zusätzlich wurden von diesen Patientinnen Daten aus der elektronischen Patientenakte (Medocs) erhoben. Es wurde chronologisch mit dem Jahr 2004 begonnen und bis 2014 behandelten Patientinnen erfasst. Jede Patientin bekam eine Studiennummer zugeordnet, wobei die erste Patientin die Studiennummer 1001 bekam und dann fortlaufend ansteigende Studiennummern vergeben wurden. Diese Datensammlung erfolgte mit Hilfe eines Excel-Arbeitsblatts. Die Studiennummern mit den dazugehörigen Namen und Geburtsdaten wurden in einer eigenen Liste unter Verschluss in der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des LKH Graz aufbewahrt. Die weitere Datenauswertung erfolgte mit dem SPSS Programm (Version 22.0.) wobei zur weiteren Datenqualitätssicherung Plausibilitätsprüfungen für alle Daten durchgeführt wurden.

Folgende routinemäßig erhobenen Daten bei der Erstvorstellung bzw. nachfolgenden Kontrollen wurden im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung erfasst:

2.3.1 Maternale Charakteristika:

- Alter der Mutter bei Erstvorstellung in der Pregnancy Clinic
- Diabeteslaufdauer bei Erstvorstellung (in Jahren)
- Gewicht (kg) und Größe (cm) bei Erstvorstellung zur BMI Kalkulation sowie Gewichtsverlauf im 1., 2. 3. Trimester bis zur Geburt.
- Vorbestehende diabetische Spätkomplikationen bei Erstvorstellung:
 - *mikrovaskulär*: diabetische Retinopathie (keine, nicht proliferativ, proliferativ, Z.n. Laserkoagulation) diabetische Nephropathie (Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, NI 2-5 (49)) diabetische Neuropathie ($\leq 5/8$ Vibrationsempfinden mit der Stimmgabel und/oder negatives Monofilament) bekannte diabetische Gastropathie;
 - *makrovaskulär*: Z.n. TIA, Insult, KHK-Event, bekannte PAVK
- Vorbestehende Begleiterkrankungen: art. Hypertonus, Hashimotothyreopathie, Nikotinabusus
- Vorbestehende Begleitmedikation: Antihypertensiva, SD-Substitution

2.3.2 Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und Lipidstoffwechsel

- Art der Insulintherapie (MDI oder CSI) bei Erstvorstellung sowie während der Schwangerschaft
- Einsatz von CGM (ja/nein)
- HbA1c (mmol/mol) bei Erstvorstellung sowie Verlauf im 1., 2., 3. Trimester sowie zur Geburt
- Triglyzeride und Cholesterin bei Erstvorstellung und im 3. Trimenon.

2.3.3 Daten zur Schwangerschaft und Geburt

- Präkonzeptionelle Beratung Diabetes und Schwangerschaft (ja/nein)
- Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft
- Anzahl bisheriger Schwangerschaften

- Art der Geburt (Spontan, primäre oder sekundäre Sektio)
- Perzentile
- Schwangerschaftswoche bei Geburt
- SGA, AGA oder LGA; Geburtsgewicht (Gramm) und Geschlecht des Baby
 - *Definitionen:*
 - *SGA:* small for gestational age; Geburtsgewicht <10. Perzentile
 - *AGA:* appropriate for gestational age; Geburtsgewichte zwischen 2500-3999g bei zum Termin geborenen Babys
 - *LGA:* large for gestational age; Geburtsgewicht >90. Perzentile

2.3.4 Maternale Komplikationen

- Auftreten (ja/nein) und Anzahl von schwerer Hypoglykämien (Fremdhilfe notwendig, Glukagongabe oder Krankenhausaufenthalt)
- Auftreten (ja/nein) und Anzahl hyperglykämischen Entgleisungen (Ketoazidose, Krankenhausaufenthalt zur Blutzuckereinstellung)
- Progression bzw. Manifestation von diabetischen Spätkomplikationen (diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie, makrovaskuläre Komplikationen) (ja/nein; und welche)
- Auftreten von Gestationshypertonus, Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom (ja/nein; und welche)
- Auftreten (ja/nein) und Anzahl von Infektionen des Urogenitaltrakts während der Schwangerschaft

2.3.5 Fetale Komplikationen

- Auftreten von Abort, IUFT oder Totgeburt (ja/nein; und welche)
- Auftreten von Fehlbildungen (ja/nein) und welche Art von Fehlbildung
- Auftreten von Frühgeburt (vor vollendeter 37. SSW) (ja/nein; SSW)
- Auftreten von Postnatale Hypoglykämien (ja/nein; wann ja, >24h postnatal)
- Vorhandensein Makrosomie (Geburtsgewicht >4000g; wenn ja, welcher Grad [Grad 1: 4000-4499g; Grad 2: 4500-4999g; Grad 3: >5000g] (50)
- Auftreten von Hyperbilirubinämie (ja/nein)

- Auftreten von Atemnotsyndrom (ja/nein)
- Notwendigkeit von NICU Überwachung (ja/nein)

2.4 Statistische Methoden

Abhängig davon, ob der BMI zu Beginn der Schwangerschaft im Normalbereich ($<25\text{kg/m}^2$) oder erhöht ($\geq 25\text{kg/m}^2$) war, wurden alle Patientinnen in 2 Gruppen eingeteilt. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung der erhobenen Parameter anhand von BMI- Tertilen. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung überprüft. Für numerische Daten wurden der Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum ermittelt und für nicht normalverteilte Variablen als Median mit der 25. und 75. Perzentile angegeben. Kategorische Daten wurden als Prozentwert angegeben.

Normalverteilte Ergebnisse wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben und nicht normalverteilte Ergebnisse mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede verglichen. Für Vergleiche zu Beginn und am Ende der Schwangerschaft in beiden Gruppen wurde der T-Test für verbundene Stichproben oder wo angebracht der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest verwendet. Die Auswertung der BMI- Tertilen erfolgte mit einer Varianzanalyse (ANOVA). Für Messwiederholungen (HbA1c, Körpergewicht während Schwangerschaft) wurde ebenfalls eine Varianzanalyse (Repeated measures ANOVA) verwendet. Zur Analyse der Differenzen einzelner Faktorstufen wurde als Post-hoc Test der Bonferroni-Test angewendet. P-Werte unterhalb von $<0,05$ wurden als signifikant angesehen.

2.4.1 Fallzahl

Die Fallzahl ergab sich aus der Anzahl der behandelten Patienten. Es wurden 70 Datensätze mit Einlingsschwangerschaften verwendet, 3 Geminischwangerschaften wurden aus der Studie ausgeschlossen. Da es sich um eine rein explorative Studie handelt, wurde auf eine formale Fallzahl/Power-Berechnung verzichtet.

2.4.2 Datenschutz

Alle Patienten werden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

3 Ergebnisse – Resultate

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Verläufe von 70 Schwangerschaften mit Diabetes Typ 1 erhoben und ausgewertet.

3.1 Charakteristika aller Schwangerschaften ohne Gruppeneinteilung

3.1.1 Maternale Charakteristika aller Schwangerschaften (n=70)

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei $31,6 \pm 5,5$ Jahren mit einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 43 Jahren. Die Daten waren normalverteilt (Shapiro-Wilk Test; $p=0,277$; siehe Abbildung 3.1).

Bei der Diabeteslaufdauer zeigte sich ein Mittelwert von $16,5 \pm 8,5$ Jahren mit einer Spannweite von 1 bis 36 Jahren. Auch hier lag eine Normalverteilung vor (Shapiro-Wilk Test: $p=0,107$; siehe Abbildung 3.2)

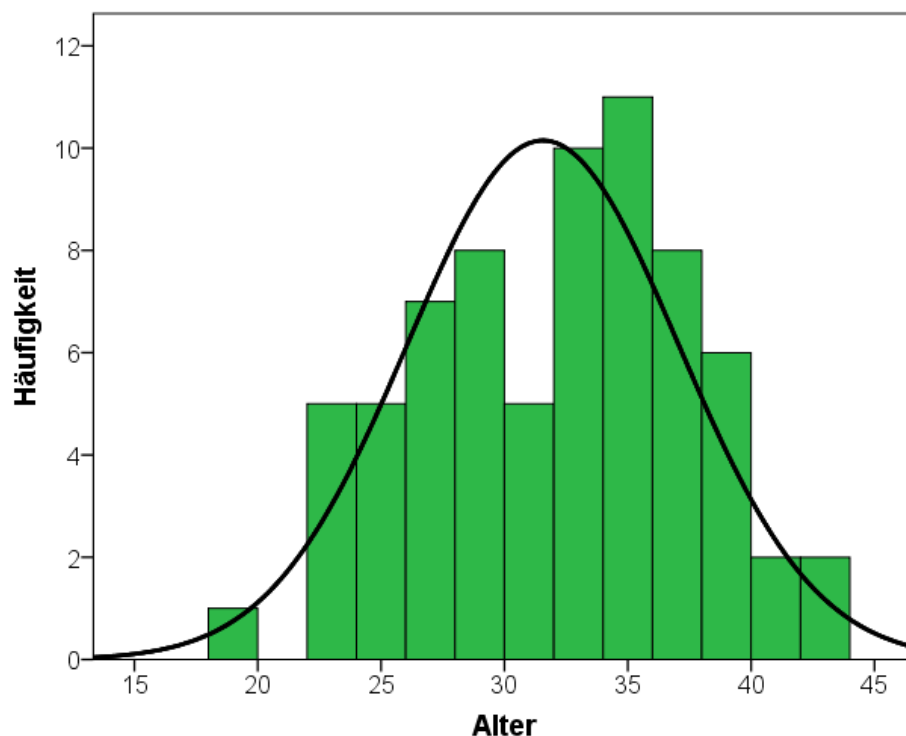


Abbildung 3.1: Histogramm des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=70); Mittelwert =31,6, SD= 5,5 Jahre.

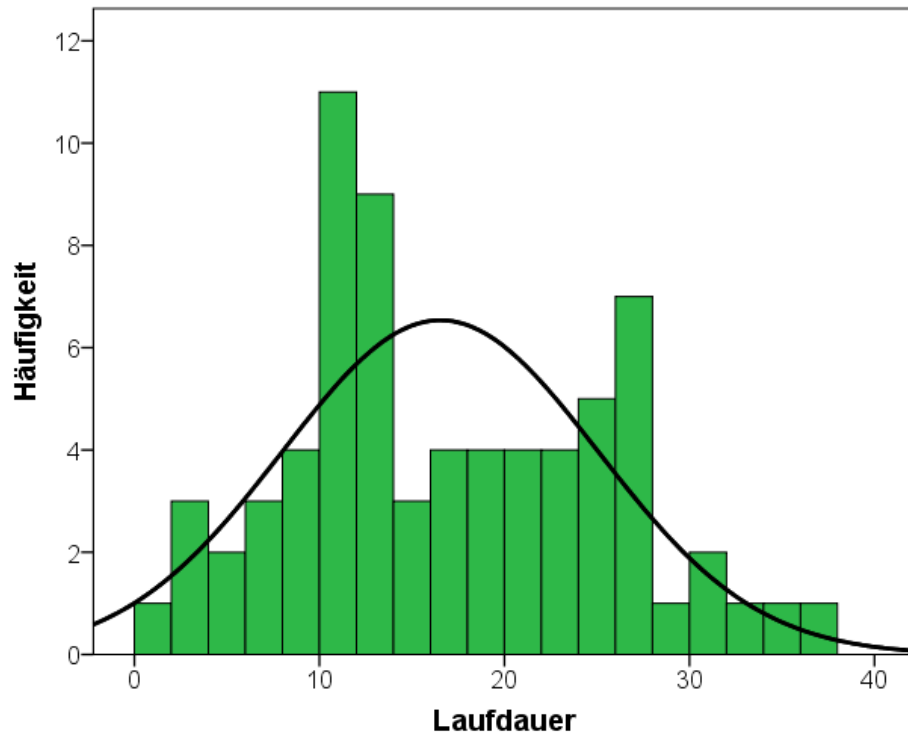


Abbildung 3.2: Histogramm der Diabeteslaufdauer der Patientinnen mit T1D zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=70); Mittelwert= 16,5, SD=8,5 Jahre.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung war der BMI nicht normalverteilt (Shapiro- Wilk Test: $p < 0,001$; siehe Abbildung 3.3). Der Mittelwert lag leicht über der Norm bei $25,6 \pm 3,6$, das Minimum lag bei einem BMI von $19,6 \text{ kg/m}^2$ und das Maximum bei einem BMI von $41,8 \text{ kg/m}^2$. Von allen Patientinnen (n=70) waren 45,7 % bei der Erstvorstellung normalgewichtig (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$), 44,3% waren übergewichtig (BMI = $25-29,9 \text{ kg/m}^2$) und 10% waren adipös (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; siehe Tabelle 3.1).

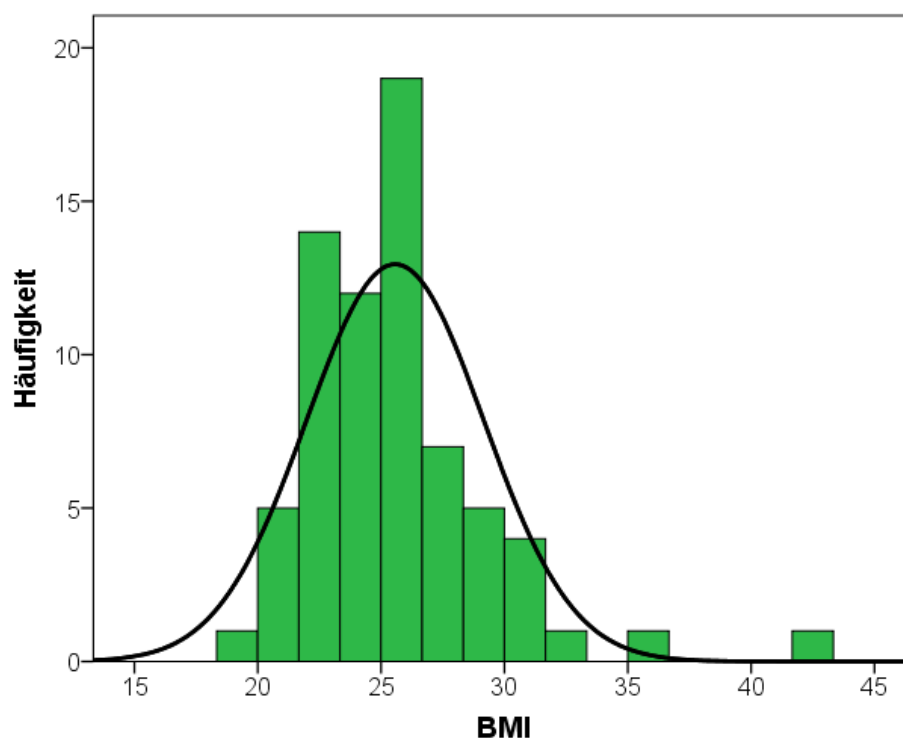


Abbildung 3.3: Histogramm des Body Mass Index der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=70), Mittelwert =25,6, SD=3,6 kg/m².

Tabelle 3.1: Häufigkeitsverteilung der einzelnen BMI-Klassen, n=70.

BMI	Häufigkeitsverteilung
<25 kg/m ²	45,7% (n=32)
25- 29,9 kg/m ²	44,3% (n=31)
>30 kg/m ²	10% (n=7)

Im Durchschnitt nahmen die Patientinnen während der Schwangerschaft $13,1 \pm 5,3$ kg zu, wobei die Gewichtszunahme normalverteilt ist (Shapiro- Wilk Test: $p=0,094$; siehe Abbildung 3.4). Die Spannweite ist dabei sehr groß, die geringste Gewichtszunahme betrug 3 kg, die größte lag bei 26 kg. Es konnte leider aufgrund von fehlenden Aufzeichnungen nicht bei allen Patientinnen der Gewichtsverlauf kontinuierlich verfolgt werden.

Das durchschnittliche Gewicht bei der Erstvorstellung von $72,2 \pm 11,3$ kg steigt im Verlauf der Schwangerschaft beinahe linear auf $76,6 \pm 12,4$ kg im 2. Trimenon und dann weiter auf $81,6 \pm 12,4$ kg im 3. Trimenon. Vor der Geburt wurde dann ein durchschnittliches Gewicht von $86,6 \pm 13,3$ kg Körpergewicht gemessen (siehe Abbildung 3.5).

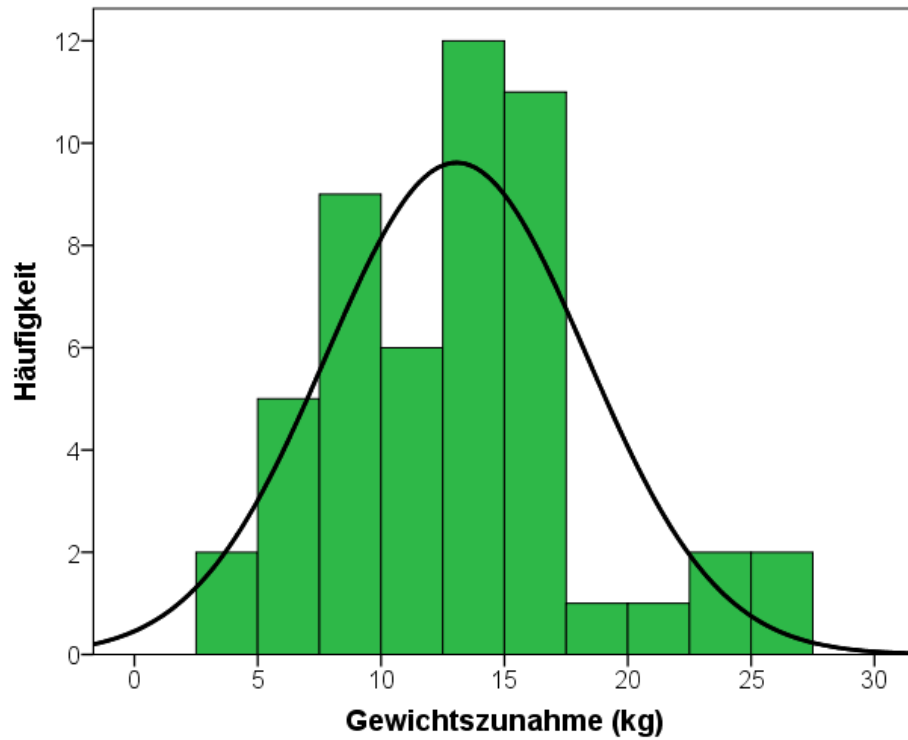


Abbildung 3.4: Histogramm der Gewichtszunahme (n=51), Mittelwert= 13,1 kg, SD= 5,3.

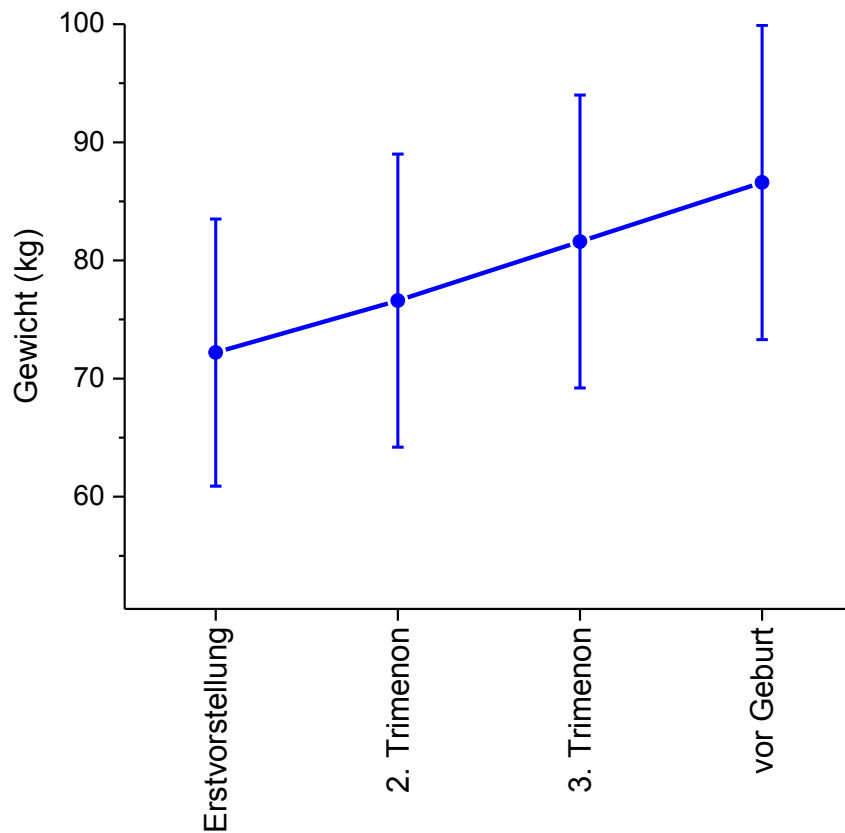


Abbildung 3.5: Gewichtsverlauf aller Patientinnen während der Schwangerschaft über die Zeit zu verschiedenen Messzeitpunkten.

Am Beginn der Schwangerschaft hatten bereits 28,6% aller Patientinnen vorbestehenden diabetischen Spät komplikationen (siehe Tabelle 3.2), allerdings waren bei allen Patientinnen nur milde Verläufe vorhanden. Makrovaskuläre Ereignisse waren zu diesem Zeitpunkt bei keiner Patientin bekannt. Von allen Frauen wiesen 25,7% eine milde diabetische Retinopathie auf, 2,9% hatten eine diabetische Nephropathie und 71,4% (n=50) der Frauen hatten noch keine Anzeichen von diabetischen Spät komplikationen. Allerdings litten zusätzlich noch 4,3% der Frauen an Hypoglykämiewahrnehmungsstörung.

Tabelle 3.2: Häufigkeitsverteilung der Spät komplikationen von allen Patientinnen (n=70). Diabetische Spät komplikationen: diabetische Nephropathie, diabetische Retinopathie.

	Häufigkeitsverteilung
Spät komplikation	28,6% (n=20)
Diab. Retinopathie	25,7% (n=18)
Diab. Nephropathie	2,9% (n=2)
Hypoglykämiewahrnehmungsstörung	4,3% (n=3)

Von allen Patientinnen zeigten sich bei 58,6% Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, Hypothyreose, Nikotinabusus oder ehemaliger Nikotinabusus). Bei 42,9% zeigte sich nur eine dieser Erkrankungen, 15,7% litten an zwei oder mehr. 41,4 % wiesen keine zusätzlichen Erkrankungen auf. 75,7% der Frauen waren Nichtraucherinnen, 11,4 % gaben einen aktuellen Nikotinabusus an und 12,9% gaben an, den Nikotinkonsum bereits beendet zu haben. Des Weiteren hatten 30% aller Frauen eine diagnostizierte Hypothyreose, 70% waren euthyreot. Auffallend war, dass 20% der Frauen einen arteriellen Hypertonus als Diagnose hatten, 80% wiesen keine erhöhten Blutdruckwerte auf (siehe Tabelle 3.3). Dennoch hatten von allen Patientinnen nur 10% eine medikamentöse antihypertensive Therapie.

Tabelle 3.3: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen aller Patientinnen (n=70).

	Häufigkeitsverteilung
Begleiterkrankung	58,6% (n=41)
Art. Hypertonus	20% (n=14)
Hypothyreose	30% (n=21)
Aktueller Nikotinabusus	11,4% (n=8)
Beendeter Nikotinabusus	12,9% (n=9)

Eine Schilddrüsensubstitution gaben allerdings 35,8% (n=24) der Frauen an, obwohl nur 30% eine Hypothyreose als Diagnose hatten. Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass es bei unerfülltem Kinderwunsch häufig zu einer niedrig dosierten Schilddrüsensubstitution kommt, wenn die Schilddrüsenfunktionsparameter nur grenzwertig verändert sind.

Insgesamt wurden 76,1% (n=51) aller Patientinnen mit Begleitmedikamenten therapiert, nur 23,9% (n=16) hatten keine zusätzlichen Medikamente, auch keine Vitaminpräparate. Allerdings gab es hier bei 3 Fällen keine Angabe, also beträgt bei der Medikamentenanamnese (ohne Insulintherapie) die Fallzahl nur 67.

3.1.2 Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und zum Lipidstoffwechsel aller Patientinnen (n=70)

Bei Betrachtung der gesamten Kohorte konnte festgestellt werden, dass 35,7% (n=25) mit einer Insulinpumpentherapie (CSII) versorgt waren und 64,3% (n=45) verwendeten mehrere Insulininjektionen mit Insulinpens (MDI). Zusätzlich benützten 10% einen kontinuierlich messenden Glukosesensor (CGM).

Am Beginn der Schwangerschaft lag der durchschnittliche HbA1c-Wert der Frauen bei $55,5 \pm 14,5$ mmol/mol. Dieser Wert ist nicht normalverteilt (Shapiro- Wilk Test: $p=0,007$). Der niedrigste Wert befand sich bei 26 mmol/mol und der höchste bei 90 mmol/l. 57,1% (n=40) der Patientinnen hatten am Beginn der Schwangerschaft einen HbA1c- Wert unter den empfohlenen 7% (53 mmol/mol) und bei 42,9% (n=30) der Frauen lag der initiale HbA1c- Wert darüber. Im Rahmen der Betreuung an der Diabetesambulanz kam es im Schwangerschaftsverlauf zur weiteren Absenkung der HbA1c- Werte (siehe Abbildung 3.6). Ein Monat nach dem Erstkontakt sank der Mittelwert auf $46,5 \pm 9,5$ mmol/mol, im 2. Trimenon lag

der Durchschnittswert bei $42,5 \pm 8$ mmol/mol, im 3. Trimenon bei $42,1 \pm 6,6$ mmol/mol und kurz vor der Geburt stieg der Mittelwert geringfügig auf $43,8 \pm 6,6$ mmol/mol an. Es konnte jedoch nicht bei allen Patientinnen der HbA1c-Wert über die gesamte Schwangerschaft verfolgt werden, somit reduziert sich die Fallzahl entsprechend.

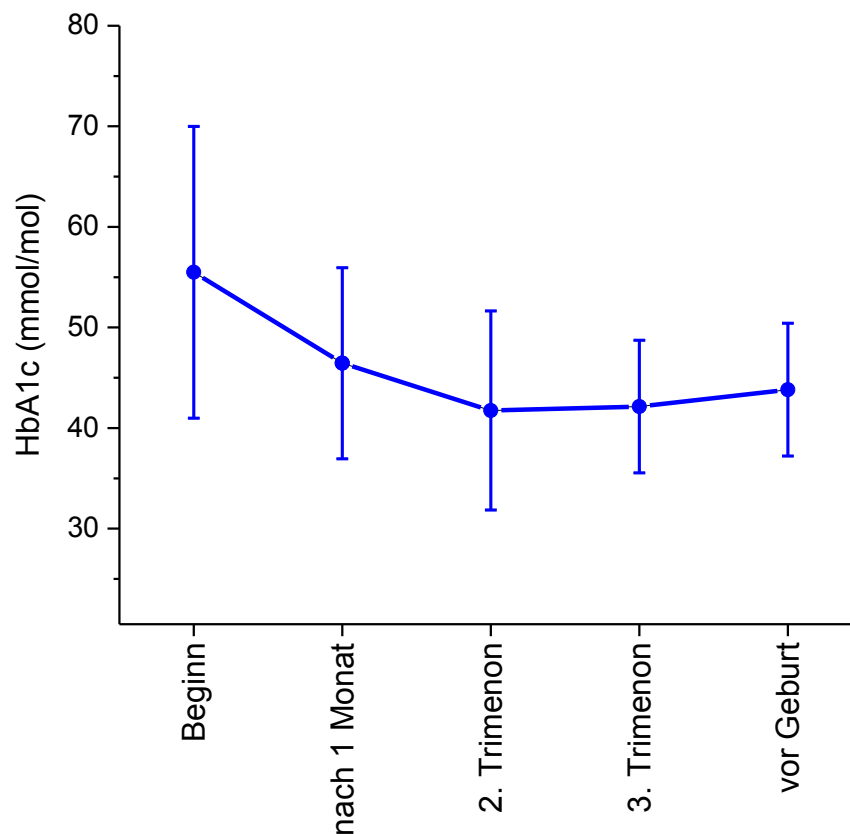


Abbildung 3.6: HbA1c- Verlauf aller Patientinnen über die Zeit zu verschiedenen Messzeitpunkten.

Um den Lipidstoffwechsel beurteilen zu können, wurden Triglyzerid- und Cholesterinwerte sowohl bei Erstvorstellung als auch im 3. Trimenon erhoben. Allerdings ist die Aussagekraft beschränkt, da die Blutabnahmen oft in nicht nüchternem Zustand durchgeführt wurden. Zusätzlich konnten nicht bei allen Frauen beide Werte bestimmt werden, die Fallzahl ist somit erniedrigt.

Bei Erstkontakt lag der Mittelwert der Triglyceride (n=63) bei $78,3 \pm 52$ mg/dL mit einem Minimum von 26 mg/dL und einem Maximum von 314 mg/dL. Nach dem Shapiro- Wilk- Test ist dieser Wert nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Im Verlauf der Schwangerschaft ist der Mittelwert der Triglyceride auf 233 ± 79 mg/dL im 3. Trimenon (n=42) angestiegen, wobei der Wert nun normalverteilt ist

(Shapiro- Wilk- Test: $p=0,79$). Das Minimum liegt hier bei 83 mg/dL, das Maximum bei 424 mg/dL. Der Mittelwert des Cholesterins lag zu Beginn ($n=63$) bei 174 ± 32 mg/dL, wobei der niedrigste Wert 75 mg/dL betrug und der höchste 290 mg/dL. Auch die Verteilung des Cholesterins ist nicht normalverteilt (Shapiro- Wilk- Test: $p=0,011$). Am Ende der Schwangerschaft ($n=42$) wurde ein durchschnittlicher Cholesterinwert von 254 ± 36 mg/dL gemessen, mit einem Minimum von 178 mg/dL und einem Maximum von 350 mg/dL. Zu diesem Zeitpunkt sind die Cholesterinwerte normalverteilt (Shapiro- Wilk- Test: $p=0,808$).

3.1.3 Daten zur Schwangerschaft und Geburt ($n=70$)

Von allen Probandinnen nahmen 52,9% ($n=37$) eine präkonzeptionelle Beratung in der Diabetesambulanz an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel in Anspruch, 47,1% ($n=33$) der Patientinnen hatten keine strukturierte präkonzeptionelle Beratung, da die Schwangerschaft ungeplant eintrat.

Bei der Erstvorstellung befanden sich die Frauen durchschnittlich in der $9,7 \pm 5,3$ Schwangerschaftswoche. Der früheste Erstkontakt einer Patientin erfolgte bereits in der 4. Schwangerschaftswoche, der späteste in der 30. Schwangerschaftswoche.

Für 50% der Patientinnen war es die erste Schwangerschaft, 31,4% hatten bereits eine vorhergegangene Schwangerschaft und 18,6% waren bereits zwei Mal oder öfter schwanger (siehe Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 Häufigkeitsverteilung der vorangegangenen Schwangerschaften aller Patientinnen ($n=70$).

	Häufigkeitsverteilung
1. Schwangerschaft	50% ($n=35$)
2. Schwangerschaft	31,4% ($n=22$)
>2 Schwangerschaften	18,6% ($n=13$)

Von 70 Schwangerschaften trat bei 85,7% ($n=60$) eine Lebendgeburt ein, bei 14,3% ($n=10$) kam es zu einem Abort oder intrauterinem Fruchttod.

Von allen Probandinnen mit einer Lebendgeburt ($n=60$) brachten 35% ($n=21$) ihr Neugeborenes mittels einer Spontangeburt zur Welt, bei 36,7% ($n=22$) wurde eine

primäre Sectio caesarea durchgeführt und 28,3% (n=17) hatten eine sekundäre Sectio caesarea.

Die durchschnittliche Perzentile der Lebendgeburten (n=57) betrug $65,1 \pm 28,1$. Es lag keine Normalverteilung vor ($p < 0,001$; siehe Abbildung 3.7). Das Minimum lag an der 4. Perzentile, das Maximum an der 99. Perzentile. Von den 60 Lebendgeburten fehlen hier allerdings drei Angaben, wodurch sich die Fallzahl auf 57 reduziert.

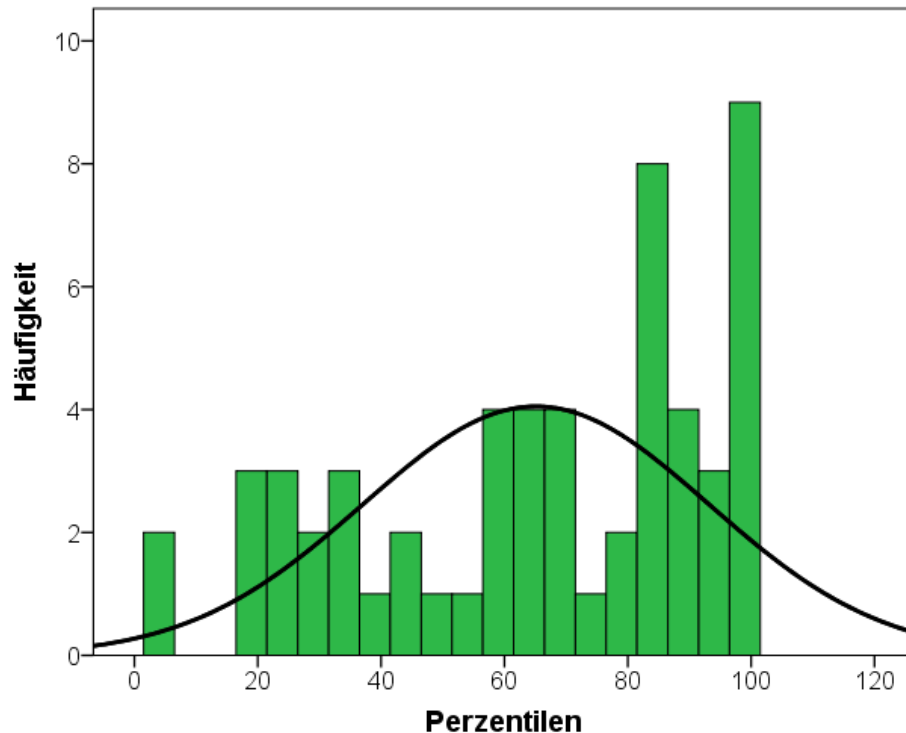


Abbildung 3.7: Häufigkeits- und Normalverteilung der Perzentilen, Mittelwert = 65,1, SD = 28,1, n=57.

Im Durchschnitt kamen die Neugeborenen in der 38 ± 2 Schwangerschaftswoche auf die Welt, wobei kein Kind vor der 33. Woche geboren wurde und keines nach der 41. Woche. 76,7% (n=46) der Lebendgeburten (n=60) waren normal schwer (AGA) mit einem Geburtsgewicht zwischen 2500 und 3999 Gramm, 18,3% (n=11) waren zu schwer (LGA) mit einem Geburtsgewicht > 90 . Perzentile und 3,3% (n=2) waren zu leicht (SGA), wobei das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile lag (siehe Abbildung 3.8).



Abbildung 3.8: Die Häufigkeitsverteilung des Reifealters aller Lebendgeburten (n=60).

Der Mittelwert des Geburtsgewichtes aller Lebendgeburten (n=58) beträgt $3406,5 \pm 520,3$ Gramm, bei einem Minimum von 2026 Gramm und einem Maximum von 4456 Gramm. Diese Werte sind normalverteilt (Shapiro- Wilk- Test: $p=0,079$). Betrachtet man nur die Termingerburten (n=47), so ergibt sich ein Mittelwert des Geburtsgewichtes von $3491,5 \pm 446,7$ Gramm, wobei das geringste Gewicht bei 2400 Gramm und das höchste bei 4456 Gramm liegt. Eine Normalverteilung liegt ebenfalls vor (Shapiro- Wilk- Test: $p=0,181$).

Bei den Frühgeburten (n=11) zeigt sich ein durchschnittliches Geburtsgewicht von $3043,18 \pm 668,2$ Gramm mit einem Minimum von 2026 Gramm und einem Maximum von 4015 Gramm. Auch hier sind die Werte normalverteilt (Shapiro- Wilk- Test: $p=0,323$).

Bei Betrachtung aller Lebendgeburten (n=60) zeigte sich, dass 55% (n=33) der Neugeborenen männlich und 45% (n=27) weiblich waren (siehe Abbildung 3.9).

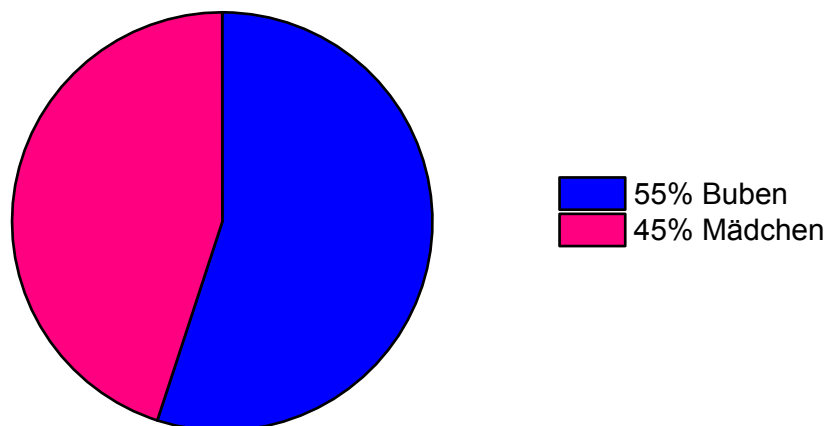


Abbildung 3.9: Die Geschlechtsverteilung aller Lebendgeburten (n=60).

3.1.4 Maternale Komplikationen aller Patientinnen

Da es bei vier Lebendgeburten keine Dokumentation der maternalen Komplikationen gab, reduziert sich die Fallzahl auf 56. Bei 75% (n=42) der Patientinnen mit einer Lebendgeburt zeigten sich keine maternalen Komplikationen, 25% (n=14) wiesen zumindest eine der folgenden Komplikationen auf: Gestationshypertonus, Gestosen, Infektionen des Urogenitaltrakts oder vaginale Blutungen. Bei genauerer Aufschlüsselung der maternalen Komplikationen zeigte sich folgendes: 7,1% der Patientinnen wiesen einen Gestationshypertonus auf, ebenfalls 7,1% entwickelten eine Gestose (Präeklampsie), weitere 7,1% waren von einer urogenitalen Infektion betroffen und bei 3,6% zeigte sich während der Schwangerschaft eine vaginale Blutung (siehe Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Aufteilung der maternalen Komplikationen (n=56).

	Maternale Komplikationen
Alle maternalen Komplikationen	25% (n=14)
Gestationshypertonus	7,1% (n=4)
Gestose	7,1% (n=4)
Infektion	7,1% (n=4)
Vaginale Blutung	3,6% (n=2)

Von diesen 56 Patientinnen trat bei 19,6% (n=11) nur eine Komplikation auf und bei 5,4% (n=3) waren es zumindest zwei oder mehrere.

Zusätzlich zeigte sich bei 24,2% der Patientinnen (n=66) zumindest einmal während der Schwangerschaft eine schwere Hypoglykämie, zu deren Behandlung Fremdhilfe und/oder eine Glukagongabe nötig war. Bei 75,8% der Schwangeren kam es im Rahmen der Insulintherapie zu keinen schweren Hypoglykämien und bei 4 Patientinnen fehlt die Dokumentation bezüglich Hypoglykämien während der Schwangerschaft.

3.1.5 Fetale Komplikationen

Bei 68,6% (n=48) der Patientinnen stellte sich eine Termingeburt ein (Geburt zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche) und 15,7% (n=11) hatten eine Frühgeburt (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche), wobei, wie bereits

erwähnt, kein Kind vor der 33. Schwangerschaftswoche entbunden wurde. 10% (n=7) der Frauen erlitten einen Abort und 4,3% (n=3) einen intrauterinen Fruchttod (IUFT; siehe Abbildung 3.10). Bei einer Patientin fehlt die Dokumentation.

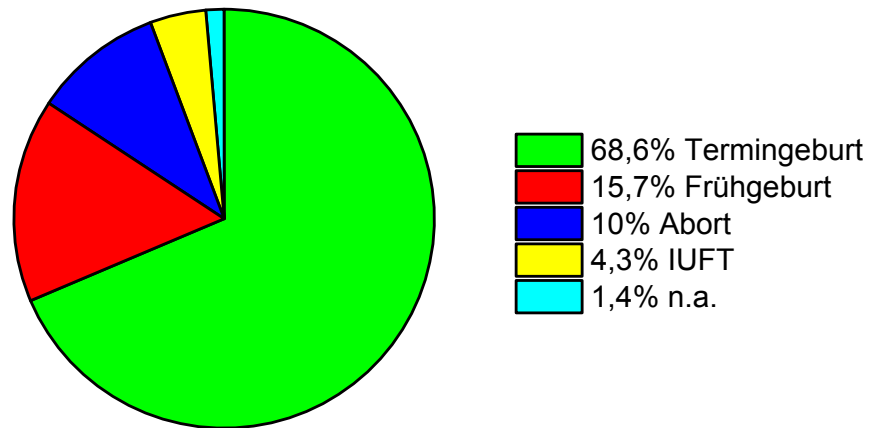


Abbildung 3.10: Die Verteilung von Abort, intrauterinem Fruchttod (IUFT), Frühgeburten und Termingerburten (n=70)

Bei Betrachtung der Lebendgeburten (n=60) wiesen 53,3% (n=32) keine fetalen Komplikationen auf, 46,7% (n=28) zeigten zumindest eine der folgenden Komplikationen: neonatale Hypoglykämien, Fehlbildungen, Hyperbilirubinämie, Atemnotsyndrom, notwendiger NICU (neonatal intensive care unit)- Aufenthalt, Makrosomie (Geburtsgewicht >4000 Gramm).

Bei genauerer Analyse der fetalen Komplikationen lässt sich folgendes feststellen: 8,3% (n=5) der Lebendgeburten wiesen eine Fehlbildung auf, davon waren es in 3,3% (n=2) der Fälle ein persistierendes Foramen ovale (PFO), in 1,7% (n=1) eine Hydronephrose und ein Hodenhochstand, in 1,7% (n=1) sowohl ein PFO als auch ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) und ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) und 1,7% (n=1) wiesen eine Hüftdysplasie auf. Die Herzfehlbildungen waren minimal und benötigten keine chirurgische Intervention. Bei 91,7% (n=55) trat keine bei Geburt diagnostizierte Fehlbildungen auf. 11,7% (n=7) wiesen eine postpartale Hyperbilirubinämie auf, 15 % (n=9) zeigten ein Atemnotsyndrom und 8,3% (n=5) litten an einer Makrosomie Grad 1 (Grad 1: 4000- 4499 Gramm). Glücklicherweise gab es in dieser Studie keinen Fall einer Makrosomie zweiten oder dritten Grades. Bei 6,7% (n=4) der Neugeborenen war zumindest ein kurzer NICU-Aufenthalt nötig, jedoch wurden Überwachungen für eine Nacht auf der

Säuglingsstation nicht dokumentiert. Tabelle 3.6 gibt eine genaue Übersicht über die verschiedenen fetalen Komplikationen.

Tabelle 3.6: Übersicht über fetale Komplikationen (n=60).

	Fetale Komplikationen
Alle fetalen Komplikationen	46,7% (n=28)
Fehlbildungen	8,3% (n=5)
Hyperbilirubinämie	11,7% (n=7)
Atemnotsyndrom	15% (n=9)
Makrosomie Grad 1	8,3% (n=5)
NICU- Aufenthalt	6,7% (n=4)
Neonatale Hypoglykämie	15% (n=9)

3.2 Vergleich der zwei BMI-Gruppen

Abhängig davon ob die Patientinnen am Beginn der Schwangerschaft einen BMI im Normalbereich ($<25 \text{ kg/m}^2$) oder einen erhöhten BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) aufwiesen, wurden sie in zwei Gruppen aufgeteilt, welche dann im Anschluss miteinander verglichen wurden. In der normalgewichtigen Gruppe befanden sich 45,7% der Patientinnen (n=32), in der Gruppe mit erhöhtem BMI 54,3% (n=38).

3.2.1 Maternale Charakteristika

Bezüglich des durchschnittlichen Alters und der Diabeteslaufdauer der Patientinnen bei der Erstvorstellung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Mittel waren die Frauen der BMI-Gruppe $<25 \text{ kg/m}^2$ $32,6 \pm 4,7$ Jahre alt, mit einem Minimum von 24 und einem Maximum von 42 Jahren und die Frauen in der BMI-Gruppe $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ hatten einen Mittelwert von $30,7 \pm 6$ Jahren, bei welchen der niedrigste Wert 19 und der höchste 43 Jahre beträgt (T-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,142$). Bei beiden Gruppen betrug die durchschnittliche Diabeteslaufdauer 16,5 Jahre. Die erste Gruppe mit einem BMI im Normalbereich wies dabei eine Standardabweichung von 8,2 Jahren, einen Minimalwert von 4 und einen Maximalwert von 36 Jahren auf. Bei der Vergleichsgruppe lag die

Standartabweichung bei 8,9 Jahren, das Minimum bei 1 Jahr und das Maximum bei 35 Jahren (T-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,980$).

Da der Gewichtsverlauf aufgrund fehlender Aufzeichnungen nicht bei jeder Patientin kontinuierlich verfolgt werden konnte, reduziert sich die Fallzahl dementsprechend. Durchschnittlich nahm die Gruppe mit niedrigerem BMI ($n=23$) mit $13,3 \pm 5,1$ kg etwas mehr zu, als die Vergleichsgruppe ($n=28$) mit einer Gewichtszunahme von $12,8 \pm 5,5$ kg, es lag allerdings keine Signifikanz vor (T-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,744$). Der Minimalwert lag in beiden Gruppen bei 3 kg, der Maximalwert unterschied sich folgendermaßen: in der BMI-Gruppe <25 kg/m² befand er sich bei 25 kg, in der Gruppe mit BMI ≥ 25 kg/m² lag er bei 26 kg.

Die Patientinnengruppe mit normalem BMI ($n=32$) startete durchschnittlich mit einem Gewicht von $64,7 \pm 5,3$ kg, einem Minimum von 52 kg und einem Maximum von 73 kg. Im zweiten Trimenon ($n=22$) stieg das durchschnittliche Gewicht auf $68,4 \pm 6,6$ kg an, wobei der Minimalwert bei 52,1 kg und der Maximalwert bei 76,4 kg lag. Der Mittelwert des Gewichts stieg im 3. Trimenon ($n=22$) auf $73,4 \pm 6$ kg an, wobei der niedrigste Wert 55 kg und der höchste 82 kg betrug. Am Ende der Schwangerschaft ($n=20$) lag der Mittelwert des Gewichts bei $77,8 \pm 7,2$ kg mit einem Minimalwert von 60 kg und einem Maximalwert von 90 kg. Im Vergleich dazu lag das durchschnittliche Gewicht der Gruppe mit erhöhtem BMI am Beginn der Schwangerschaft ($n=38$) bei $78,5 \pm 11,2$ kg, wobei der Minimalwert 62 kg und der Maximalwert 128 kg betrug. Im 2. Trimenon stieg der Mittelwert dieser Gruppe ($n=28$) auf $82,9 \pm 12,3$ kg an, mit einem Minimum von 64 kg und einem Maximum von 130 kg. Im 3. Trimenon hatten diese Patientinnen ($n=28$) ein Durchschnittsgewicht von $88,1 \pm 12,3$ kg, wobei das geringste Gewicht 70 kg und das höchste 136 kg betrug. Am Ende der Schwangerschaft lag der Mittelwert des Gewichts bei der Gruppe mit erhöhtem initialen BMI ($n=23$) bei $94,3 \pm 12,6$ kg. Das Minimalgewicht betrug 78 kg, das Maximalgewicht 144 kg (siehe Abbildung 3.11).

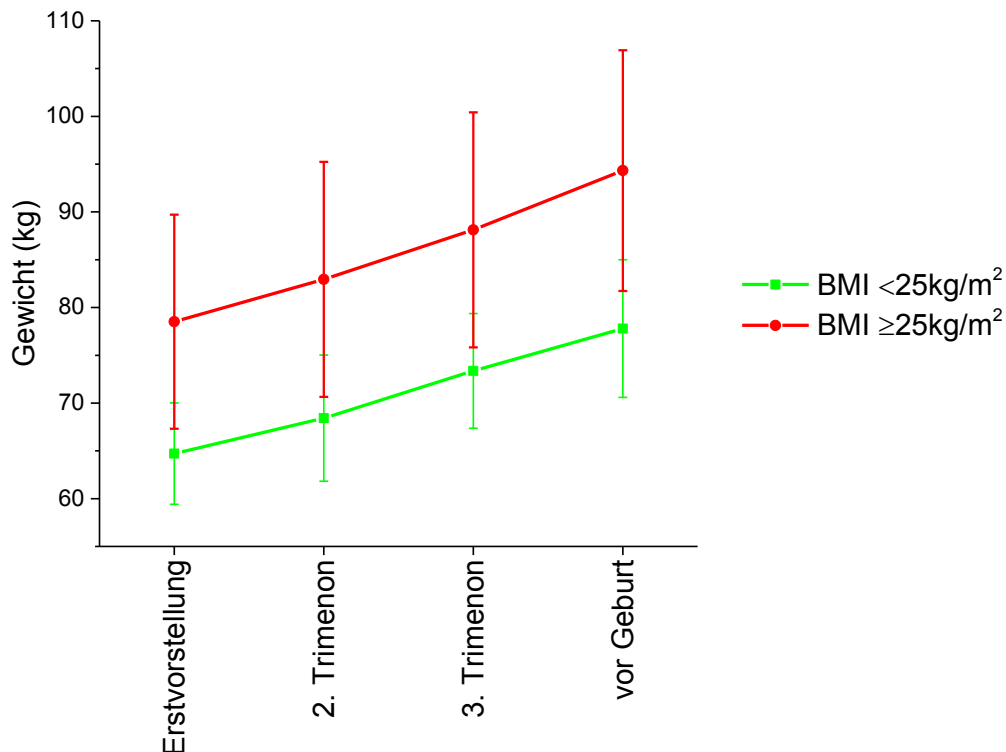


Abbildung 3.11: Gewichtsverlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in der Gruppe mit BMI <25kg/m² und BMI ≥25 kg/m².

Bei Vergleich des Vorliegens von diabetischen Spätkomplikationen zwischen den beiden BMI- Gruppen konnte ein Trend in Richtung vermehrten Anteil bei erhöhtem BMI festgestellt werden (Pearson- Chi- Quadrat: $p=0,095$). In der Gruppe mit BMI <25 kg/m² ($n=32$) hatten in 18,8% der Fälle zumindest eine diabetische Spätkomplikation (diabetische Retinopathie oder diabetische Nephropathie). Im Vergleich dazu hatten in der Kohorte mit BMI ≥ 25 kg/m² ($n=38$) bereits 36,8% eine vorbestehende diabetische Spätkomplikation.

Von den 18,8% der Patientinnen aus der Gruppe mit normalem BMI, welche bereits eine vorbestehende diabetische Spätkomplikation aufwiesen, hatte keine eine diabetische Nephropathie, sondern bei allen 18,8% handelte es sich um eine diabetische Retinopathie. Im Gegensatz dazu verteilten sich die 36,8% der Patientinnen aus der Gruppe mit erhöhtem BMI, welche bereits Anzeichen einer diabetischen Spätkomplikation aufwiesen, wie folgt: 31,6% hatten eine vorbestehende diabetische Retinopathie und 5,3% wiesen eine diabetische Nephropathie auf (siehe Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Übersicht über diabetische Spätkomplikationen der einzelnen BMI- Gruppen (n=70)

	BMI <25 kg/m² (n=32)	BMI ≥ 25 kg/m (n=38)²
<u>Diabetische Spätkomplikation:</u>	18,8% (n=6)	36,8% (n=14)
Diabetische Retinopathie	18,8% (n=6)	31,6% (n=12)
Diabetische Nephropathie	0% (n=0)	5,3% (n=2)

Zusätzlich hatten bei der Gruppe mit normalem BMI 2 Frauen und bei der Gruppe mit erhöhtem BMI 1 Frau eine vorbestehende Hypoglykämiewahrnehmungsstörung.

Bei Vergleich der Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, Hypothyreose, Nikotinabusus oder ehemaliger Nikotinabusus) zwischen den beiden BMI-Gruppen zeigte sich ein Trend in Richtung höhere Anzahl an vorbestehenden Begleiterkrankungen bei erhöhtem BMI (Pearson- Chi- Quadrat: $p=0,068$). 68,4% der Patientinnen mit erhöhtem BMI (n=38) hatten bereits mindestens eine diagnostizierte Begleiterkrankung, wohingegen es in der leichteren Gruppe (n=32) nur 46,9% waren. Bezüglich des arteriellen Hypertonus zeigte sich eine signifikant höhere Rate (Pearson- Chi- Quadrat: $p=0,008$) an Diagnosen in der Gruppe mit einem BMI ≥ 25 kg/m². In dieser Kohorte hatten 31,6% einen arteriellen Hypertonus am Beginn der Schwangerschaft. In der Vergleichsgruppe mit einem BMI von <25 kg/m² waren es hingegen nur 6,3%. Bei Vergleich der Hypothyreoseerkrankungen und auch des Nikotinabusus zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 3.8. gibt eine genaue Übersicht über die Verteilung der vorbestehenden Begleiterkrankungen auf die BMI- Gruppen.

Tabelle 3.8: Übersicht über vorbestehende Begleiterkrankungen der einzelnen BMI- Gruppen (n=70).

	BMI <25 kg/m² (n=32)	BMI ≥25 kg/m² (n=38)
<u>Vorbestehende</u> <u>Begleiterkrankungen:</u>	46,9% (n=15)	68,4% (n=26)
Arterieller Hypertonus	6,3% (n=2)	31,6% (n=12)
Hypothyreose	25% (n=8)	34,2% (n=13)
Nichtraucher	78,1% (n=25)	73,7% (n=28)
Aktueller Nikotinabusus	12,5% (n=4)	10,5% (n=4)
Beendeter Nikotinabusus	9,4% (n=3)	15,8% (n=6)

Auch die Anzahl der vorbestehenden Begleiterkrankungen unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen. In der leichteren Gruppe wiesen 37,5% (n=12) nur eine Begleiterkrankung auf und 9,4% (n=3) hatten zwei oder mehr. 53,1% (n=17) hatten keine zusätzliche Erkrankung. In der schwereren Gruppe hatten hingegen 47,4% (n=18) nur eine Begleiterkrankung, bei 21,1% (n=8) waren es zwei oder mehr und 31,6% (n=12) hatten keine zusätzliche Diagnose.

Bei der Datenerhebung zur vorbestehenden Begleitmedikation fehlten drei Angaben, somit reduziert sich die Fallzahl auf n=67. Bei Vergleich der beiden BMI-Gruppen bezüglich vorbestehender Begleitmedikation lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. In der Gruppe mit einem BMI von <25 kg/m² (n=30) nahmen 76,7% (n=23) eine zusätzliche Medikation ein, im Gegensatz dazu waren es in der Gruppe mit einem BMI von ≥25 kg/m² (n=37) 75,7% (n=28), welche zusätzliche Medikamente benötigten. Bei Vergleich der Antihypertensivaeinnahme zeigt sich ein Trend in Richtung vermehrte Einnahme bei erhöhtem BMI (Pearson-Chi-Quadrat: p= 0,086). In der Kohorte mit niedrigerem BMI gaben nur 3,3% (n=1) eine Behandlung mit Antihypertensiva an, wohingegen es in der Kohorte mit erhöhtem BMI 16,2% (n=6) waren. Bei der Schilddrüsensubstitution zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Kohorten (Pearson-Chi-Quadrat: p=0,702). Bei den Patientinnen mit normalem BMI nahmen 33,3% (n=10) Schilddrüsenhormone ein. Im Vergleich dazu waren es bei den Patientinnen mit erhöhtem BMI 37,8% (n=14). Wie bereits oben erwähnt erklärt sich die höhere Anzahl der Patientinnen, welche eine Schilddrüsensubstitution einnehmen im

Vergleich zu jenen, welche eine diagnostizierte Hypothyreose haben, dadurch, dass bei unerfülltem Kinderwunsch häufig eine niedrig dosierte Schilddrüsen substitution durchgeführt wird, wenn der Schilddrüsenparameter TSH im hochnormalen Bereich liegt.

3.2.2 Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und Lipidstoffwechsel

Bei Betrachtung der Art der Diabetestherapie zeigt sich ein Trend in Richtung vermehrte Verwendung einer Insulinpumpentherapie (CSII) bei erhöhtem BMI (Pearson- Chi- Quadrat: $p=0,086$). Die Kohorte mit BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ verwendete zu 75% ($n=24$) eine intensivierete Insulintherapie mit mehrfachen Insulininjektionen mittels Pen (MDI) und zu 25% ($n=8$) eine Insulinpumpentherapie (CSII). In der Kohorte mit BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ verwendeten 55,3% ($n=21$) eine MDI und 44,7% ($n=17$) eine Insulinpumpentherapie. Bei der Verwendung eines zusätzlichen kontinuierlich messenden Glukosesensors (CGM) zur Insulintherapie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In der normalgewichtigen Gruppe verwendeten 12,5% ($n=4$) einen CGM, wohingegen es in der übergewichtigen Gruppe 7,9% ($n=3$) waren. Tabelle 3.9 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Arten der Diabetestherapie zwischen den einzelnen BMI- Gruppen.

Tabelle 3.9: Übersicht über verschiedene Arten der Diabetestherapie der einzelnen BMI- Gruppen ($n=70$).

	BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ ($n=32$)	BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($n=38$)
MDI	75% ($n=24$)	55,3% ($n=21$)
CSII	25% ($n=8$)	44,7% ($n=17$)
CGM	12,5% ($n=4$)	7,9% ($n=3$)

Im HbA1c- Verlauf zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI- Gruppen. Wie bereits erwähnt, konnte nicht bei allen Frauen kontinuierlich über die gesamte Schwangerschaft der HbA1c- Wert verfolgt werden, somit reduziert sich die Fallzahl dementsprechend. In der Gruppe mit normalem BMI lag der HbA1c- Wert am Beginn der Schwangerschaft ($n=32$) im Mittel bei $56,1 \pm 14,3 \text{ mmol/mol}$ mit einem Minimum von 26 mmol/mol und einem Maximum von 81 mmol/mol . Im Vergleich dazu lag

der Mittelwert in der Gruppe mit erhöhtem BMI (n=38) bei $55 \pm 14,8$ mmol/mol, einem Minimum von 36 mmol/mol und einem Maximum von 90 mmol/mol. Nach einem Monat reduzierte sich der durchschnittliche HbA1c in der normalgewichtigen Gruppe (n=25) auf $47 \pm 9,2$ mmol/mol. Der niedrigste Wert lag bei 32 mmol/mol und der höchste bei 65 mmol/mol. In der Vergleichsgruppe (n=29) sank der mittlere HbA1c auf 46 ± 10 mmol/mol ab, mit einem Minimum von 30 mmol/mol und einem Maximum von 70 mmol/mol. Im zweiten Trimenon sank der Mittelwert in beiden Gruppen weiter ab. In der Kohorte mit einem BMI <25 kg/m² (n=27) befand er sich bei $41,9 \pm 7,6$ mmol/mol. Der niedrigste Wert war 30 mmol/mol und der höchste 58 mmol/mol. Die Kohorte mit einem BMI ≥ 25 kg/m² (n=31) zeigte einen Mittelwert von $42,9 \pm 9$ mmol/mol, einen Minimalwert von 21 mmol/mol und einen Maximalwert von 73 mmol/mol. Im dritten Trimenon befand sich der durchschnittliche HbA1c in der normalgewichtigen Gruppe (n=26) bei $41,9 \pm 6,6$ mmol/mol, wobei der niedrigste Wert 27 mmol/mol war und der höchste 55 mmol/mol. Im Vergleich dazu lag der Mittelwert in der übergewichtigen Gruppe (n=29) bei $42,3 \pm 6,6$ mmol/mol. Das Minimum betrug hier 22 mmol/mol und das Maximum 56 mmol/mol. Am Ende der Schwangerschaft war der Mittelwert in der Kohorte mit normalem BMI (n=26) $42,8 \pm 5,8$ mmol/mol, der Minimalwert war 27 mmol/mol und der Maximalwert 54 mmol/mol. In der Vergleichskohorte mit erhöhtem BMI (n=29) lag der durchschnittliche HbA1c vor der Geburt bei $44,8 \pm 7,2$ mmol/mol. Der niedrigste Wert befand sich hier bei 30 mmol/mol und der höchste bei 58 mmol/mol. Abbildung 3.12 gibt einen Überblick über die HbA1c- Verläufe der einzelnen BMI- Gruppen.

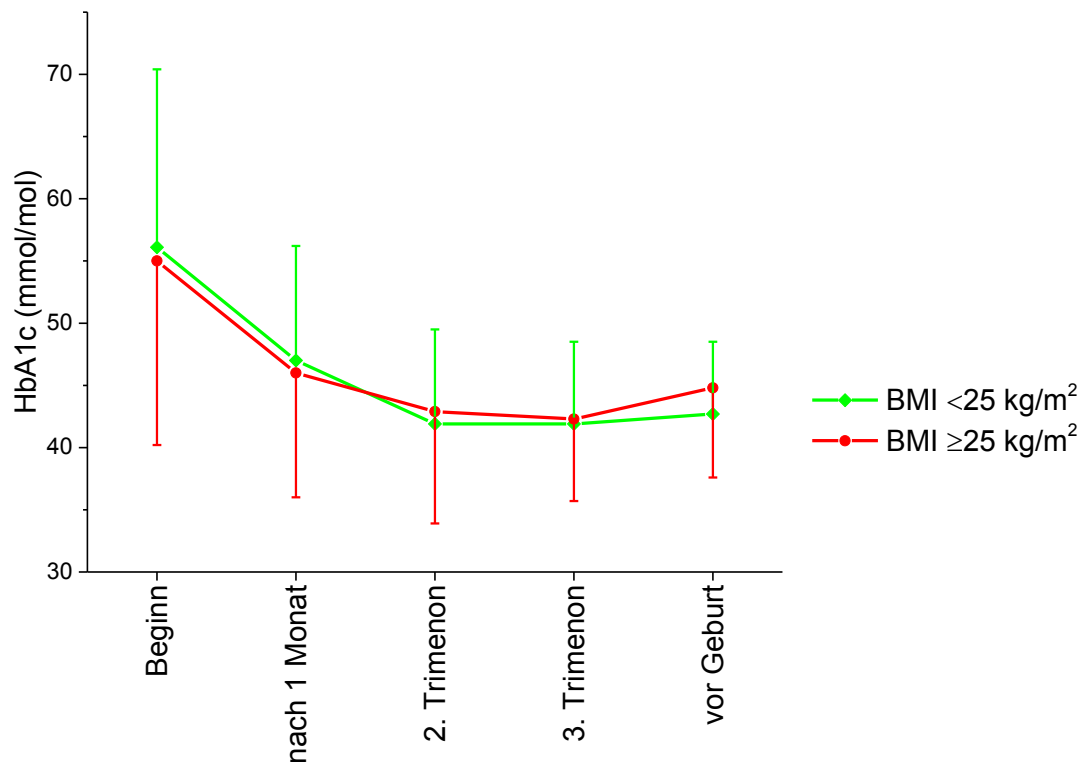


Abbildung 3.12: HbA1c-Verlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in den beiden BMI-Gruppen.

Auch bei einem Vergleich der Triglycerid- und Cholesterinwerte lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI-Gruppen feststellen. In der Gruppe mit normalem BMI ($n=27$) lag am Beginn der Schwangerschaft der durchschnittliche Triglyceridwert bei $70,4 \pm 38$ mg/dL mit einem Minimum von 26 mg/dL und einem Maximum von 205 mg/dL. Im Vergleich dazu betrug der Mittelwert der Triglyceride in der Vergleichsgruppe mit erhöhtem BMI ($n=36$) am Beginn $84,2 \pm 60,4$ mg/dL, wobei der niedrigste Wert 38 mg/dL und der höchste Wert 314 mg/dL betrug. Am Ende der Schwangerschaft stieg der durchschnittliche Triglyceridwert in der normalgewichtigen Kohorte ($n=17$) auf $233 \pm 88,2$ mg/dL an. Der Minimalwert befand sich bei 98 mg/dL und der Maximalwert bei 424 mg/dL. In der übergewichtigen Kohorte ($n=25$) betrug der Mittelwert am Ende $233,6 \pm 73,2$ mg/dL. Der niedrigste Wert war 83 mg/dL und der höchste 368 mg/dL.

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch bei den Cholesterinwerten: am Beginn der Schwangerschaft betrug der Mittelwert des Cholesterins in der Gruppe mit einem BMI <25 kg/m² ($n=27$) $180,1 \pm 37,7$ mg/dL. Der Minimalwert war 121 mg/dL und der Maximalwert 290 mg/dL. In der Kohorte mit einem BMI ≥ 25 kg/m² ($n=36$) betrug er hingegen am Beginn $169,4 \pm 27,4$ mg/dL. Der niedrigste Wert lag bei

75 mg/dL und der höchste bei 227 mg/dL. Am Ende der Schwangerschaft stieg der durchschnittliche Cholesterinwert in der normalgewichtigen Gruppe (n=17) auf $254,2 \pm 43,6$ mg/dL an. Das Minimum betrug 178 mg/dL und das Maximum 350 mg/dL. In der übergewichtigen Gruppe (n=25) stieg der Mittelwert am Ende auf $254,2 \pm 31,7$ mg/dL, wobei der geringste Wert 207 mg/dL und der höchste 334 mg/dL war.

3.2.3 Daten zu Schwangerschaft und Geburt der zwei BMI- Gruppen

Bei Betrachtung des Anteils der Patientinnen, die vor der Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Beratungen hatten, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI- Kohorten (Pearson- Chi- Quadrat: $p=0,161$). In der Gruppen mit einem BMI <25 kg/m² (n=32) nahmen 43,8% (n=14) eine präkonzeptionelle Beratung in der Diabetesambulanz an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel in Anspruch, wohingegen es in der Gruppe mit einem BMI ≥ 25 kg/m² (n=38) 60,5% (n=23) waren.

Im Durchschnitt fand der Erstkontakt im Rahmen der Schwangerschaft in der normalgewichtigen Gruppe (n=32) um eine Woche früher statt, als in der Gruppe mit erhöhtem BMI (n=37). In der ersteren Gruppe war es im Mittel in der 9 ± 5 Schwangerschaftswoche, wobei der früheste Erstkontakt in der 4. und der späteste in der 23. Woche stattfand. In der schwereren Gruppe war es hingegen durchschnittlich erst in der 10 ± 6 Schwangerschaftswoche. Hier fand der früheste Erstkontakt in der 5. und der späteste in der 30. Schwangerschaftswoche statt. Somit zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI-Klassen (Mann- Whitney- U- Test: $p=0,187$).

Des Weiteren gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der bisherigen Schwangerschaften und dem initialen maternalen Gewicht (siehe Tabelle 3.10). Auch bei der Art der Geburt zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den BMI- Gruppen. In der normalgewichtigen Kohorte (n=27) hatten 40,7% (n=11) eine Spontangeburt, ebenfalls 40,7% (n=11) hatten eine primäre Sectio caesarea und 18,5% (n=5) benötigten eine sekundäre Sectio caesarea. In der Kohorte mit erhöhtem BMI (n=33) brachten hingegen 30,3% (n=10) ihr Neugeborenes mittels Spontangeburt zur Welt, 33,3% (n=11) benötigten eine primäre Sectio caesarea und bei 36,4% (n=12) wurde eine sekundäre Sectio caesarea durchgeführt. Bei der Datenerhebung zu den

Geburtsperzentilen fehlten drei Angaben, somit reduziert sich hier die Fallzahl auf 57. Die durchschnittliche Perzentile in der Gruppe mit einem BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ ($n=25$) lag bei $57,4 \pm 29,7$ wobei die kleinste Perzentile 5 und die höchste 99 war. In der Vergleichsgruppe mit einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($n=32$) lag der Mittelwert bei $71,1 \pm 25,6$, das Minimum an der 4. Perzentile und das Maximum an der 97. Perzentile. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,143$). Tabelle 3.10 gibt einen Überblick über einige Daten zu Schwangerschaft und Geburt der einzelnen BMI-Gruppen.

Tabelle 3.10: Übersicht über die Daten zur Schwangerschaft ($n=70$) und Geburt ($n=60$) der einzelnen BMI-Klassen.

	BMI $<25 \text{ kg/m}^2$	BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
Präkonzeptionelle Beratung	43,8% ($n=14$)	60,5% ($n=23$)
Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung	9 ± 5	10 ± 6
<u>Anzahl bisheriger Schwangerschaften</u>		
1. Schwangerschaft	50% ($n=16$)	50% ($n=19$)
2. Schwangerschaft	37,5% ($n=12$)	26,3% ($n=10$)
> 2 Schwangerschaften	12,5% ($n=4$)	23,7% ($n=9$)
<u>Geburtsart</u>		
Spontangeburt	40,7% ($n=11$)	30,3% ($n=10$)
Primäre Sectio caesarea	40,7% ($n=11$)	33,3% ($n=11$)
Sekundäre Sectio caesarea	18,5% ($n=5$)	36,4% ($n=12$)
Perzentile	$57,4 \pm 29,7$	$71,1 \pm 25,6$

Bei Betrachtung der Schwangerschaftswoche bei der Geburt fällt auf, dass es auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den BMI-Kohorten gibt (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,566$). Im Durchschnitt brachten die Patientinnen in der normalgewichtigen Gruppe ($n=27$) ihre Neugeborenen in der $38,4 \pm 2$ Schwangerschaftswoche zur Welt, wobei kein Neugeborenes vor der 33. und keines nach der 41. Schwangerschaftswoche geboren wurde. Im Vergleich dazu war die durchschnittliche Schwangerschaftswoche in der Gruppe mit erhöhtem BMI ($n=32$) zum Zeitpunkt der Geburt ebenfalls die $38,4 \pm 2$. Auch der früheste bzw. späteste Geburtszeitpunkt war mit der 33. bzw.

41. Schwangerschaftswoche ident zur normalgewichtigen Gruppe. Die Fallzahl bezüglich der Schwangerschaftswoche bei der Geburt reduziert sich auf 59, weil eine Angabe bei der Datenerhebung fehlt.

Die Verteilung des Reifealters stellt sich folgendermaßen dar: von allen Lebendgeburten waren in der normalgewichtigen Kohorte (n=27) 77,8% (n=21) normal schwer (AGA) mit einem Geburtsgewicht zwischen 2500 und 3999 Gramm, 18,5% (n=5) waren zu schwer (LGA) mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile und 3,7% (n=1) waren zu leicht (SGA) mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. In der Gruppe mit erhöhtem BMI (n=32) waren hingegen 78,1% (n=25) normal schwer (AGA), 18,8% (n=6) hatten ein zu hohes Geburtsgewicht (LGA) und bei 3,1% (n=1) war das Geburtsgewicht zu gering (SGA). Bei einer Lebendgeburt fehlt die Angabe zum Geburtsgewicht, somit beträgt die Fallzahl 59. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Bei Betrachtung des Geburtsgewichtes von allen Lebendgeburten (2 Angaben fehlen, n=58) erkennt man einen Trend in Richtung höheres Geburtsgewicht bei erhöhtem maternalen Gewicht (T- Test für unabhängige Stichproben: $p=0,062$). Das durchschnittliche Geburtsgewicht in der Gruppe mit einem BMI von $<25 \text{ kg/m}^2$ (n=26) war $3265,4 \pm 451,6$ Gramm, mit einem Minimum von 2026 Gramm und einem Maximum von 3980 Gramm. Im Vergleich dazu lag das mittlere Geburtsgewicht in der Gruppe mit einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (n=32) bei $3521,2 \pm 550,5$ Gramm. Hier war das geringste Gewicht 2040 Gramm und das höchste 4456 Gramm.

Wenn man jedoch das Geburtsgewicht nur der Termingeburten betrachtet, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten (T- Test für unabhängige Stichproben: $p=0,015$). Der Mittelwert betrug in der normalgewichtigen Kohorte (n=20) $3312,8 \pm 388,3$ Gramm, mit einem Minimum von 2400 und einem Maximum von 3778 Gramm. Im Unterschied dazu lag das durchschnittliche Gewicht in der Kohorte mit erhöhtem BMI (n= 27) bei $3623,9 \pm 447,2$ Gramm, wobei das geringste Gewicht 2530 Gramm und das höchste 4456 Gramm betrug (siehe Abbildung 3.13).

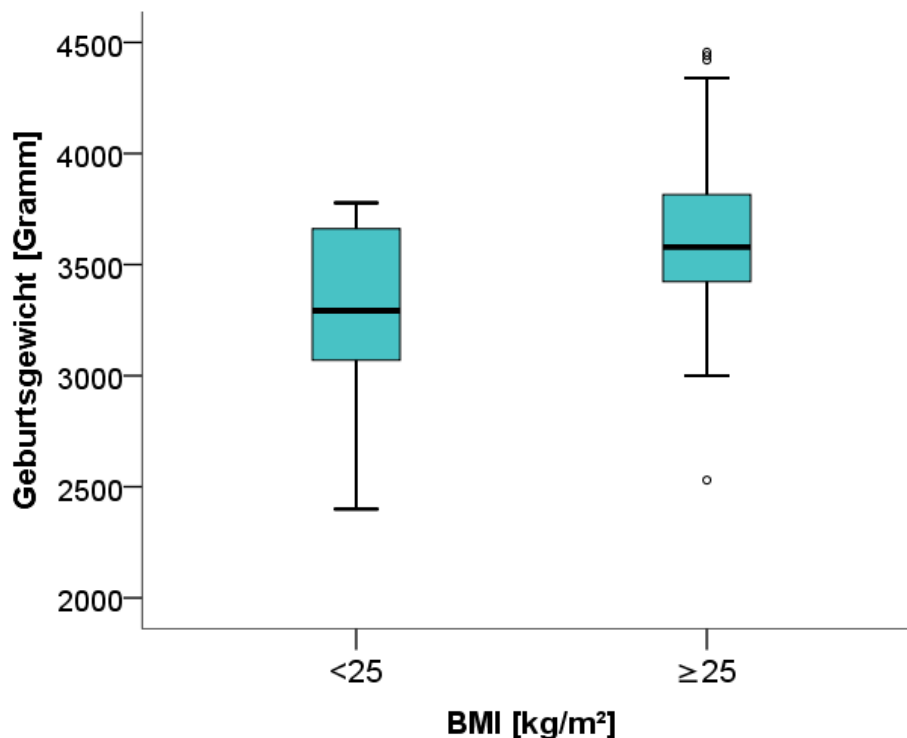


Abbildung 3.13: Geburtsgewicht der Termingeburten (n=47) der unterschiedlichen BMI-Gruppen.

Bei den Frühgeburten zeigt sich jedoch ein anderes Bild: in der normalgewichtigen Gruppe (n=6) betrug das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neugeborenen, welche vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, $3107,3 \pm 638,8$ Gramm, wobei das leichteste 2026 Gramm und das schwerste 3980 Gramm gewogen hat. In der Gruppe mit erhöhtem BMI (n=5) lag der Mittelwert aber mit $2966,2 \pm 769,8$ Gramm niedriger als in der Vergleichsgruppe. Der niedrigste Wert war dabei 2040 und der höchste 4015 Gramm. Hier lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (T-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,747$).

3.2.4 Maternale Komplikationen

Bei den Lebendgeburten gab es in 4 Fällen keine Dokumentation der maternalen Komplikationen, wodurch sich die Fallzahl auf 56 beschränkt. Es zeigte sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI-Gruppen bezüglich des Auftretens von maternalen Komplikationen. In der Kohorte mit einem BMI von $<25 \text{ kg/m}^2$ trat bei 24% (n=6) mindestens eine der folgenden Komplikationen auf: Gestationshypertonus, Gestosen, Infektionen des Urogenitaltrakts oder vaginale Blutungen. In der Vergleichskohorte mit einem

BMI ≥ 25 kg/m² waren es hingegen 25,8% (n=8). Tabelle 3.11 zeigt die genauere Aufschlüsselung der maternalen Komplikationen im Vergleich zwischen den beiden BMI-Gruppen.

Tabelle 3.11: Aufschlüsselung der maternalen Komplikationen im Vergleich zwischen den BMI-Gruppen (n=56).

	BMI <25 kg/m ² n=25	BMI ≥ 25 kg/m ² n=31
Gestationshypertonus	4% (n=1)	9,7% (n=3)
Gestose	8% (n=2)	6,5% (n=2)
Vaginale Blutung	8% (n=2)	0%
Urogenitale Infektionen	4% (n=1)	9,7% (n=3)

Es gab auch keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der Anzahl der aufgetretenen maternalen Komplikationen zwischen den Kohorten. In der normalgewichtigen Gruppe trat bei 16 % (n=4) nur eine der oben genannten Komplikationen auf, bei 8% (n=2) waren es zwei oder mehrere. Im Vergleich dazu gab es in der Gruppe mit erhöhtem BMI in 22,6% (n=7) der Fälle nur eine Komplikation, in 3,2% (n=1) waren es zwei oder mehr.

Bei der Anzahl der schweren Hypoglykämien konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und vermehrtem Auftreten nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt reduziert sich die Fallzahl auf 66 auf Grund fehlender Daten. In der Patientinnengruppe mit einem BMI <25 kg/m² trat bei 26,7% (n=8) zumindest einmal während der Schwangerschaft eine schwere Hypoglykämie auf, während dies in der Vergleichsgruppe bei 22,2% (n=8) der Fall war.

3.2.5 Fetale Komplikationen

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Frühgeburt und erhöhtem maternalen Gewicht feststellen. In der Gruppe mit einem BMI von <25 kg/m² (n=32) waren 65,6% (n=21) der Lebendgeburten Termingeburten und 18,8% (n=6) kamen vor der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. 9,3% (n=3) erlitten einen Abort und 6,3% (n=2) einen intrauterinen Fruchttod (IUFT). In der Vergleichskohorte mit einem BMI von ≥ 25 kg/m² (n=37) kamen hingegen 73% (n=27) der Neugeborenen zum errechnetem Geburtszeitpunkt zur Welt, 13,5%

(n=5) kamen vor der 37. Schwangerschaftswoche, 10,8% (n=4) hatten einen Abort und 2,7% (n=1) einen IUFT (siehe Abbildung 3.14).

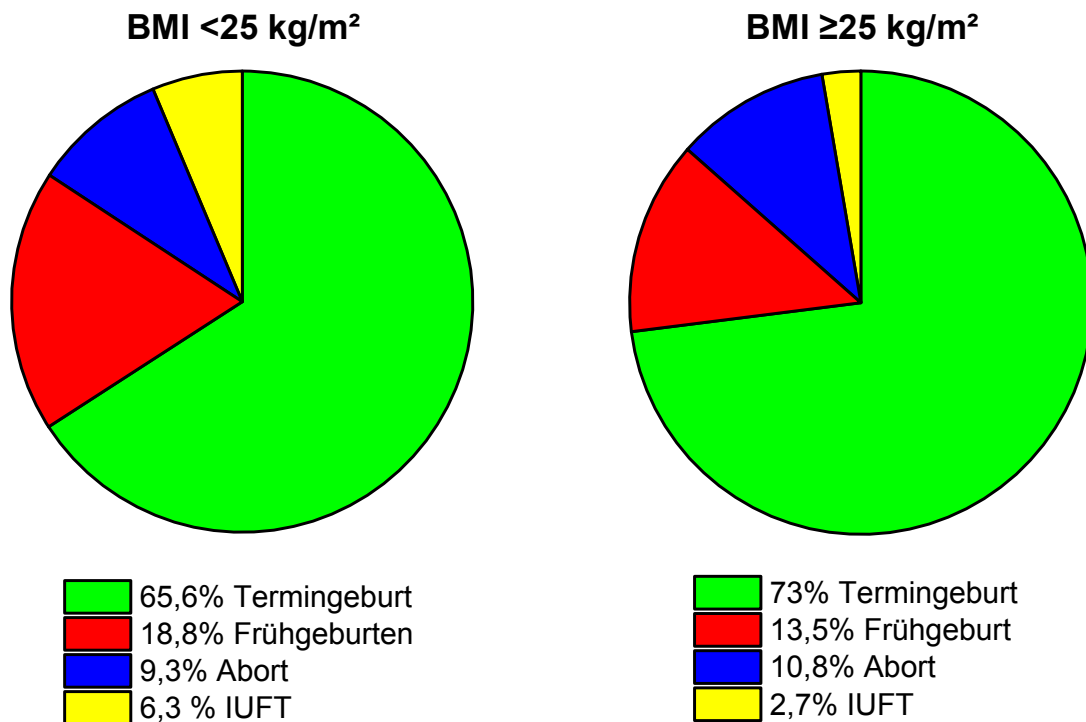


Abbildung 3.14: Die Verteilung von Termingeburten, Frühgeburten, Abort und IUFT in den beiden BMI-Kohorten (n=69).

Bei Betrachtung der Lebendgeburten (n=60) zeigte sich in der normalgewichtigen Gruppe bei 48,1% (n=13) zumindest eine der folgenden Komplikationen: neonatale Hypoglykämie, Fehlbildungen, Hyperbilirubinämie, Atemnotsyndrom, notwendiger NICU (neonatal intensive care unit)- Aufenthalt oder Makrosomie. In der Vergleichsgruppe waren es hingegen 45,5% (n=15). Somit zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Bei genauerer Analyse zeigt sich folgendes Bild: in der Kohorte mit einem BMI <25 kg/m² wiesen 11,1% (n=3) eine Fehlbildung auf, davon waren es in 7,4% (n=2) ein persistierendes Foramen ovale (PFO) und in 3,7% (n=1) eine Hydronephrose und ein Hodenhochstand. Bei 14,8% (n=4) trat eine Hyperbilirubinämie auf, bei 11,1% (n=3) ein Atemnotsyndrom, in 7,4% (n=2) der Fälle war ein NICU- Aufenthalt nötig und 18,5% (n=5) wiesen neonatale Hypoglykämien auf. Auffallend war, dass in dieser Kohorte kein Fall von Makrosomie auftrat, in der Vergleichskohorte mit einem BMI ≥25 kg/m² jedoch fünf Fälle (15,2%). Es zeigt sich somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen

erhöhtem BMI und dem Auftreten von Makrosomie (Pearson- Chi- Quadrat: $p=0,035$).

Darüber hinaus gab es keine signifikanten Unterschiede. In der Kohorte mit erhöhtem BMI trat in 6,1% ($n=2$) der Fälle eine Fehlbildung auf, wobei es in 3% ($n=1$) sowohl ein PFO als auch ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) und ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) war und in weiteren 3% ($n=1$) eine Hüftdysplasie. 9,1% ($n=3$) wiesen eine Hyperbilirubinämie auf, 18,2% ($n=6$) ein Atemnotsyndrom, 6,1% ($n=2$) benötigten einen NICU- Aufenthalt und 12,1% ($n=4$) hatten neonatale Hypoglykämien. Tabelle 3.12 gibt eine genaue Übersicht über die verschiedenen fetalen Komplikationen im Vergleich zwischen den BMI- Gruppen.

Tabelle 3.12: Übersicht über fetale Komplikationen im Vergleich zwischen den BMI- Gruppen ($n=60$).

	BMI <25 kg/m² n=27	BMI ≥25 kg/m² n=33	p- Wert
<u>Alle fetalen Komplikationen</u>	48,1% ($n=13$)	45,5% ($n=15$)	n.s.
Fehlbildungen	11,1% ($n=3$)	6,1% ($n=2$)	n.s.
Hyperbilirubinämie	14,8% ($n=4$)	9,1% ($n=3$)	n.s.
Atemnotsyndrom	11,1% ($n=3$)	18,2% ($n=6$)	n.s.
Makrosomie Grad 1	0%	15,2% ($n=5$)	0,035
NICU- Aufenthalt	7,4% ($n=2$)	6,1% ($n=2$)	n.s.
Neonatale Hypoglykämie	18,5% ($n=5$)	12,1% ($n=4$)	n.s.

3.3 Vergleich der BMI- Tertilen

Um eine bessere Aussagekraft der erhobenen Daten zu erlangen, wurden die Patientinnen, abhängig von ihrem BMI, in Tertilen eingeteilt. Es ergibt sich folgende Gruppengröße bei einem Vergleich von allen Patientinnen: in der 1. Tertile befinden sich 24 Probanden, in der 2. und 3. Tertile jeweils 23. In der 1. Tertile befinden sich die Patientinnen mit einem BMI bis 24 kg/m², in der 2. Tertile jene mit einem BMI von 24,1 kg/m² bis 26,29 kg/m² und in der 3. Tertile diejenigen mit einem BMI von 26,29 kg/m² bis 41,8 kg/m².

3.3.1 Maternale Charakteristika

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter oder Diabeteslaufdauer zwischen den BMI- Tertilen und auch die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen. Tabelle 3.13 gibt eine Übersicht über maternale Charakteristika im Vergleich zwischen den Tertilen und Abbildung 3.15 zeigt den Gewichtsverlauf der verschiedenen Gruppen während der Schwangerschaft.

Tabelle 3.13: Maternale Charakteristika im Vergleich zwischen den BMI- Tertilen (n=70).

	1. Tertile	2. Tertile	3. Tertile
Alter (Jahre)	32,3 ± 4,7 (n=24)	32,4 ± 5,6 (n=23)	30 ± 6 (n=23)
Laufdauer (Jahre)	16,7 ± 8 (n=24)	16 ± 9,9 (n=23)	17 ± 8 (n=23)
Gewicht bei Erstvorstellung (kg)	63,4 ± 5,1 (n=24)	70,7 ± 4,5 (n=23)	82,8 ± 12,2 (n=23)
Gewicht im 2. Trimenon (kg)	67,4 ± 7 (n=17)	74,6 ± 5,4 (n=17)	88,3 ± 13,3 (n=16)
Gewicht im 3. Trimenon (kg)	72,4 ± 6,6 (n=15)	79 ± 6,2 (n=18)	92,6 ± 13,2 (n=17)
Gewicht vor der Geburt (kg)	77,8 ± 7,8 (n=15)	84,5 ± 7,7 (n=14)	98,3 ± 14,3 (n=14)
Gewichtszunahme (kg)	15 ± 4,9 (n=16)	12,3 ± 5,8 (n=18)	12,1 ± 4,8 (n=17)
BMI (kg/m ²)	22,3 ± 1,1	25,2 ± 0,6	29,4 ± 3,4

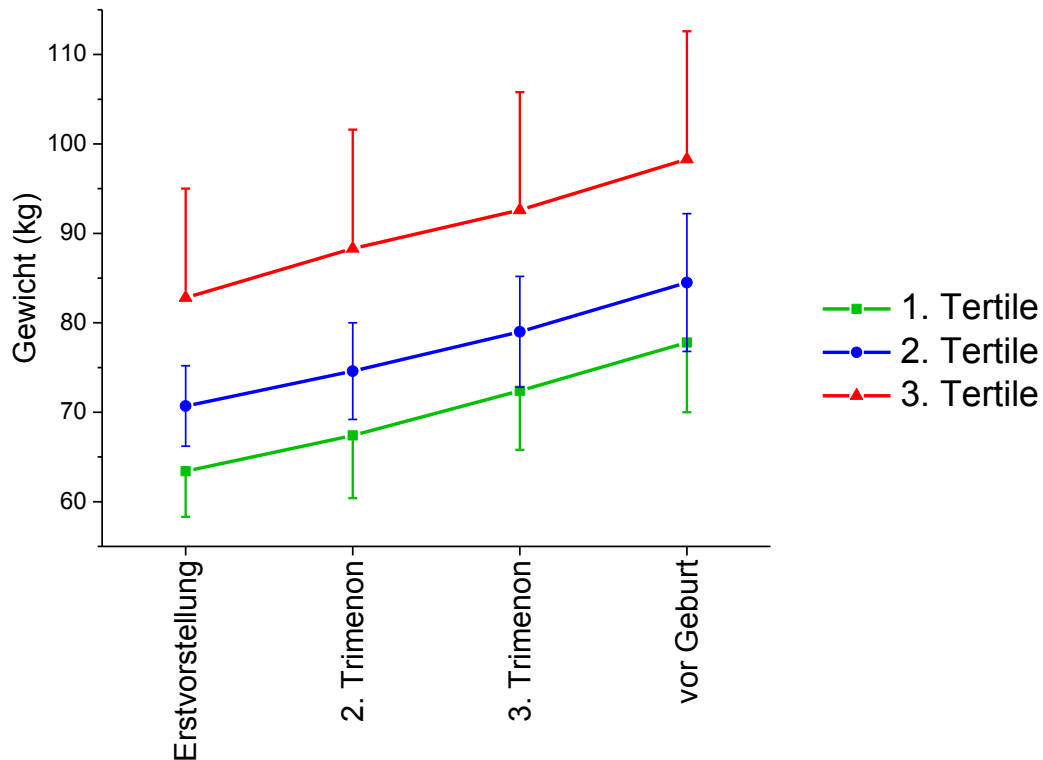


Abbildung 3.15: Gewichtsverlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in den Tertilen.

Bei Vergleich der vorbestehenden diabetischen Spätkomplikationen (diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie) bei der Erstvorstellung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI- Tertilen, wie auch bei den zusätzlichen vorbestehenden Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, Hypothyreose, Nikotinabusus oder ehemaliger Nikotinabusus), mit Ausnahme des arteriellen Hypertonus. Hier zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl (ANOVA: $p=0,017$) an Diagnosen bei steigender Tertile.

Tabelle 3.14: Vorbestehende diabetische Spätkomplikationen und Begleiterkrankungen in den Tertilen (n=70).

	1.Tertile (n=24)	2.Tertile (n=23)	3.Tertile (n=23)
Diabetische Spätkomplikationen	16,7% (n=4)	30,4% (n=7)	39,1% (n=9)
Diabetische Retinopathie	16,7% (n=4)	30,4% (n=7)	30,4% (n=7)
Diabetische Nephropathie	0%	0%	8,7% (n=2)
Vorbestehende Begleiterkrankungen	54,2% (n=13)	60,9% (n=14)	60,9% (n=14)
Arterieller Hypertonus	8,3% (n=2)	13% (n=3)	39,1% (n=9)
Hypothyreose	25% (n=6)	39,1% (n=9)	26,1% (n=6)
Nichtraucher	75% (n=18)	78,3% (n=18)	74% (n=17)
Aktueller Nikotinabusus	12,5% (n=3)	8,7% (n=2)	13% (n=3)
Beendeter Nikotinabusus	12,5% (n=3)	13% (n=3)	13% (n=3)
<u>Anzahl der Begleiterkrankungen:</u>			
• Eine	45,8% (n=11)	47,8% (n=11)	34,8% (n=8)
• 2 oder mehr	8,3% (n=2)	13% (n=3)	26,1% (n=6)

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch bei der Analyse der vorbestehenden Begleitmedikation: es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, mit Ausnahme der Antihypertensivtherapie, bei welcher sich ein Trend in Richtung vermehrter Einnahme bei erhöhtem BMI offenbart (ANOVA: $p=0,072$; siehe Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: Vorbestehende Begleitmedikation der Patientinnen in den Tertilen (n=67).

	1.Tertile (n=23)	2.Tertile (n=22)	3.Tertile (n=22)	p- Wert
Vorbestehende Begleitmedikation	69,6% (n=16)	86,4% (n=19)	72,7% (n=16)	n.s.
Antihypertensiva	4,3% (n=1)	4,5% (n=1)	22,7% (n=5)	0,072
Schilddrüsen-Substitution	34,8% (n=8)	40,9% (n=9)	31,8% (n=7)	n.s.

3.3.2 Daten zur Diabetestherapie, Blutzuckereinstellung und Lipidstoffwechsel in den BMI- Tertilen

Bei der Analyse der Art der Insulintherapie konnte ein Trend in Richtung vermehrte Verwendung einer Insulinpumpentherapie (CSII) bei erhöhtem BMI festgestellt werden (ANOVA: $p=0,082$). Bei der Verwendung eines zusätzlichen kontinuierlich messenden Glukosesensors gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Übersicht über verschiedene Arten der Diabetestherapie der einzelnen Tertilen (n=70)

	1. Tertile (n=24)	2. Tertile (n=23)	3. Tertile (n=23)
MDI	79,2% (n=19)	65,2% (n=15)	47,8% (n=11)
CSII	20,8% (n=5)	34,8% (n=8)	52,2% (n=12)
CGM	8,3% (n=2)	13 % (n=3)	8,7% (n=2)

Bezüglich der gemessenen HbA1c- Werte zeigt sich beinahe ein signifikanter Unterschied beim letzten gemessenen Wert vor der Geburt (ANOVA: $p=0,051$) mit höheren HbA1c- Werten in der höchsten BMI- Tertile (siehe Tabelle 3.17 und Abbildung 3.16).

Tabelle 3.17: Übersicht über den HbA1c- Verlauf in den Tertilen.

HbA1c (mmol/mol)	1.Tertile	2.Tertile	3.Tertile
Erstvorstellung	54,2 ± 13,5	53,7 ± 14	58,7 ± 16
Nach einem Monat	45,5 ± 8,6	45,1 ± 10,3	49,2 ± 9,6
2. Trimenon	40,6 ± 7,3	41,5 ± 8,9	45,6 ± 8,5
3. Trimenon	41,3 ± 7,2	41,3 ± 6,8	44,3 ± 5,2
Vor der Geburt	42,8 ± 6,5	42 ± 6	47 ± 6,6

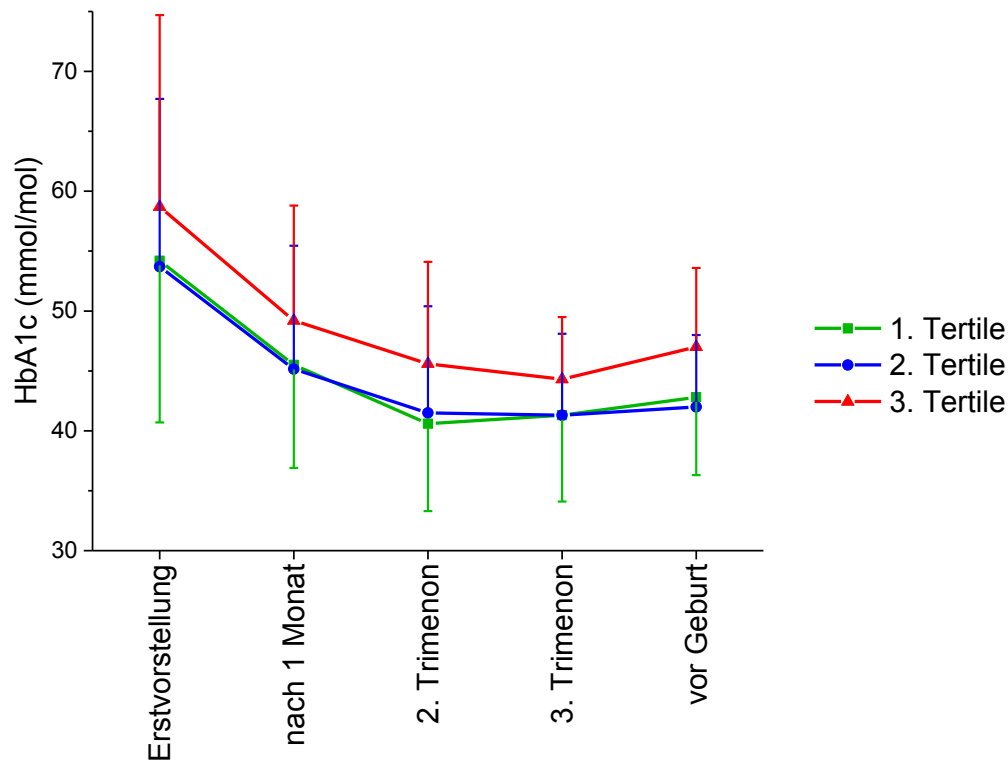


Abbildung 3.16: HbA1c- Verlauf der Patientinnen während der Schwangerschaft in den Tertilen.

Die Triglyceridwerte unterschieden sich am Beginn der Schwangerschaft signifikant (ANOVA: $p=0,04$) zwischen den einzelnen Gruppen, wobei der Unterschied zwischen der 1. und 3. Tertile am größten war. Zu Beginn lag der durchschnittliche Triglyceridwert in der 1. Tertile bei $61,9 \pm 26,8$ mg/dL, in der 2. Tertile bei $70,4 \pm 36,6$ mg/dL und in der 3. Tertile bei $100,3 \pm 72,3$ mg/dL. Am Ende der Schwangerschaft war dieser signifikante Unterschied nicht mehr nachweisbar: zu diesem Zeitpunkt war der Durchschnittswert in der 1. Tertile $245,9 \pm 95,3$ mg/dL, in der 2. Tertile $220,9 \pm 72,7$ mg/dL und in der 3. Tertile $233,4 \pm 71,6$ mg/dL. Anders verhielt sich der Cholesterinwert, hier gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Zu Beginn lag der Mittelwert in der 1. Tertile bei $177,9 \pm 41,5$ mg/dL, in der 2. Tertile bei $171,3 \pm 25,5$ mg/dL und in der 3. Tertile bei $174,1 \pm 30,7$ mg/dL. Am Ende der Schwangerschaft war der Durchschnittswert in der 1. Tertile $252,6 \pm 50$ mg/dL, in der 2. Tertile $250,9 \pm 29,2$ mg/dL und in der 3. Tertile $258,1 \pm 30,3$ mg/dL. Allerdings ist die Aussagekraft beschränkt, da die Blutabnahmen oft in nicht nüchternem Zustand durchgeführt wurden. Zusätzlich konnten nicht bei allen Frauen beide Werte bestimmt werden, die Fallzahl ist somit erniedrigt.

3.3.3 Daten zur Schwangerschaft und Geburt in den BMI- Tertilen

Bei der Inanspruchnahme einer präkonzeptionellen Beratung in der Diabetesambulanz an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel sowie bei der Schwangerschaftswoche bei der Erstvorstellung und der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den BMI- Tertilen (siehe Tabelle 3.18).

Tabelle 3.18: Übersicht über Anzahl der präkonzeptionellen Beratungen, die Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung und Anzahl bisheriger Schwangerschaften der Patientinnen in den Tertilen (n=70).

	1. Tertile (n=24)	2. Tertile (n=23)	3.Tertile (n=23)
Präkonzeptionelle Beratung	45,8 % (n=11)	47,8% (n=11)	65,2% (n=15)
Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung	9 ± 5	10 ± 4	11 ± 7
<u>Anzahl bisheriger Schwangerschaften:</u>			
• 1.Schwangerschaft	58,3% (n=14)	34,8% (n=8)	56,5% (n=13)
• 2.Schwangerschaft	33,3% (n=8)	30,4% (n=7)	30,4% (n=7)
• > 2 Schwangerschaften	8,3% (n=2)	34,8% (n=8)	13% (n=3)

Da von hier an nur noch die Lebendgeburten untersucht werden, reduziert sich die Fallzahl auf n=60. Somit ergibt sich eine neue Gruppengröße: in der 1. Tertile befinden sich nun 21 Probandinnen, in der 2. Tertile 20 und in der 3. Tertile 19 Probandinnen.

Auch bezüglich Art der Geburt (n=60), Schwangerschaftswoche bei der Geburt (n=59), und Verteilung des Reifealters (n=59) gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Tertilen (siehe Tabelle 3.19)

Tabelle 3.19: Übersicht über Geburtsart, Verteilung der Perzentilen, Schwangerschaftswoche bei der Geburt und Verteilung des Reifealters der Lebendgeburten in den Tertilen.

	1. Tertile	2. Tertile	3. Tertile
<u>Geburtsart:</u>			
• Spontangeburt	38,1% (n=8)	45% (n=9)	21,1% (n=4)
• Primäre Sectio caesarea	47,6% (n=10)	25% (n=5)	36,8% (n=7)
• Sekundäre Sectio caesarea	14,3% (n=3)	30% (n=6)	42,1% (n=8)
Schwangerschaftswoche bei der Geburt	38 ± 2	38 ± 2	38 ± 1
Frühgeburt (<37. Schwangerschaftswoche)	23,8% (n=5)	10,5% (n=2)	21,1% (n=4)
Termingeburt (>37. Schwangerschaftswoche)	76,2% (n=16)	89,5% (n=17)	78,9% (n=15)
<u>Reifealter:</u>			
• AGA	76,2% (n=16)	84,2% (n=16)	73,7% (n=14)
• SGA	0%	10,5% (n=2)	0%
• LGA	23,8% (n=5)	5,3% (n=1)	26,3% (n=5)

Bei den Geburtsperzentilen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (ANOVA: $p=0,034$) zwischen den BMI- Tertilen. In der 1. Tertile lag die durchschnittliche Perzentile bei $65,1 \pm 27$, in der 2. Tertile bei $52,9 \pm 28,9$ und in der 3. Tertile bei $76,7 \pm 24,5$. Somit ist der Unterschied zwischen der 2. und 3. BMI- Tertile am größten (Post- hoc Test Bonferroni: $p=0,028$).

Bei Betrachtung des Geburtsgewichtes von allen Lebendgeburten und des Geburtsgewichtes nur von den Frühgeburten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tertilen. Bei allen Lebendgeburten (2 Angaben fehlen, $n=58$) war das durchschnittliche Geburtsgewicht in der 1. Tertile ($n=20$) $3357,5 \pm 450,3$ Gramm, in der 2. Tertile ($n=19$) $3253,1 \pm 556,5$ Gramm und in der 3. Tertile ($n=19$) $3611,5 \pm 511,6$ Gramm. Ein Trend in Richtung höheres Geburtsgewicht in der 3. Tertile ist erkennbar (ANOVA: $p=0,090$). Bei den Frühgeburten ($n=11$) lag der Mittelwert in der 1. Tertile ($n=5$) bei $3136,8 \pm 709,6$ Gramm, in der 2. Tertile ($n=2$) bei $2500 \pm 650,5$ Gramm und in der 3. Tertile ($n=4$) bei $3197,8 \pm 657,7$ Gramm.

Betrachtet man allerdings nur das Geburtsgewicht der Termingeburten (n=47) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den BMI- Tertilen (ANOVA: p=0,042). Der Unterschied war zwischen der 2. und 3. Tertile am größten (Post- hoc Test Bonferroni: p=0,046). Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag in der 1. Tertile (n=15) bei $3431 \pm 328,9$ Gramm, in der 2. Tertile (n=17) bei $3341,7 \pm 492,7$ Gramm und in der 3. Tertile (n=15) bei $3721,9 \pm 426,5$ Gramm (siehe Abbildung 3.17).

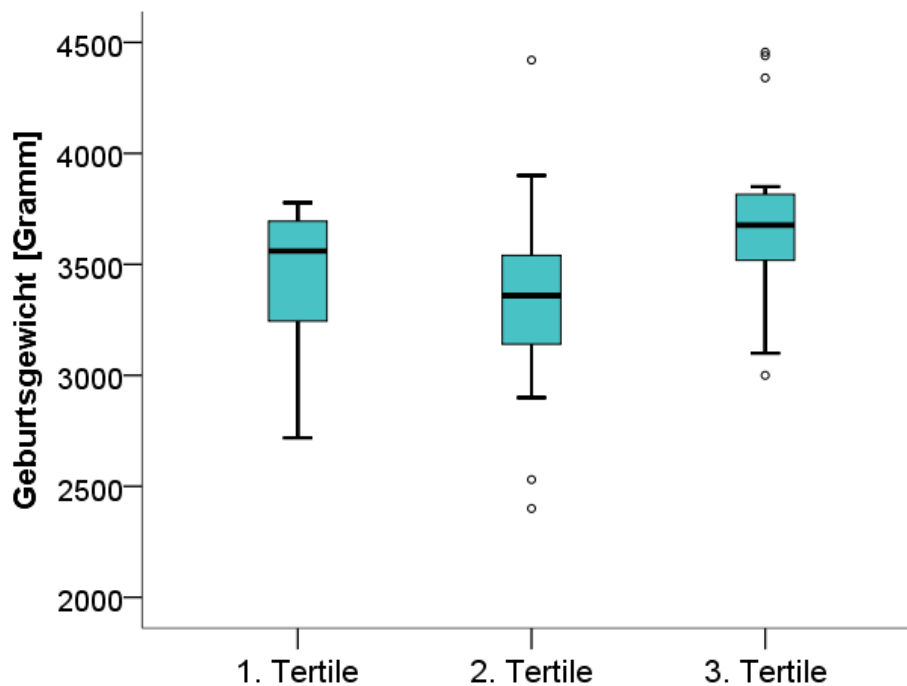


Abbildung 3.17: Geburtsgewicht der Termingeburten (n=47) in den unterschiedlichen Tertilen.

3.3.4 Maternale Komplikationen

Bei den Lebendgeburten gab es in 4 Fällen keine Dokumentation der maternalen Komplikationen, wodurch sich die Fallzahl auf 56 beschränkt. Im Vergleich gab es bei keiner maternalen Komplikation einen signifikanten Unterschied zwischen den Tertilen (siehe Tabelle 3.20).

Tabelle 3.20: Übersicht maternale Komplikationen der Patientinnen in den Tertilen (n=56).

	1. Tertile (n=19)	2. Tertile (n=18)	3. Tertile (n=19)
Alle maternalen Komplikationen	31,6% (n=6)	11,1% (n=2)	31,6% (n=6)
Gestationshypertonus	5,3% (n=1)	5,6% (n=1)	10,5% (n=2)
Gestose	10,5% (n=2)	5,6% (n=1)	5,3% (n=1)
Urogenitale Infektionen	5,3% (n=1)	0%	15,8% (n=3)
Vaginale Blutungen	10,5% (n=2)	0%	0%
<u>Anzahl maternaler Komplikationen</u>			
• 1	21,1% (n=4)	11,1% (n=2)	26,3% (n=5)
• 2 oder mehr	10,5% (n=2)	0%	5,3% (n=1)

Auch bezüglich des Auftretens von schweren Hypoglykämien während der Schwangerschaft gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tertilen. In der 1. Tertile kam es bei 25% (n=5) der Patientinnen zumindest einmal während der gesamten Schwangerschaft zum Auftreten einer schweren Hypoglykämie, in der 2. Tertile war dies bei 15% (n=3) der Fall und in der 3. Tertile bei 21,1% (n=4).

3.3.5 Fetale Komplikationen

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Tertilen bezüglich des Auftretens von Frühgeburten (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche), Termingeburten (Geburt nach der 37. Schwangerschaftswoche), Abort oder intrauterinen Fruchttodes (IUFT) festgestellt werden.

In der 1. Tertile (n=24) kamen 66,7% (n=16) der Kinder zum errechnetem Geburtszeitpunkt zur Welt, 20,8% (n=5) kamen zu früh und bei 12,5% (n=3) kam es zu einem Abort. In der 2. Tertile (n=22) waren 77,3% (n=17) der Neugeborenen Termingeburten, 9,1% (n=2) kamen zu früh, 4,5% (n=1) erlitten einen Abort und bei 9,1% (n=2) kam es zu einem IUFT. In der 3. Tertile (n=23) waren 65,2% (n=15) der Kinder Termingeburten, 17,4% (n=4) waren Frühgeburten, bei 13% (n=3) kam es zu einem Abort und bei 4,3% (n=1) zu einem IUFT (siehe Abbildung 3.18).

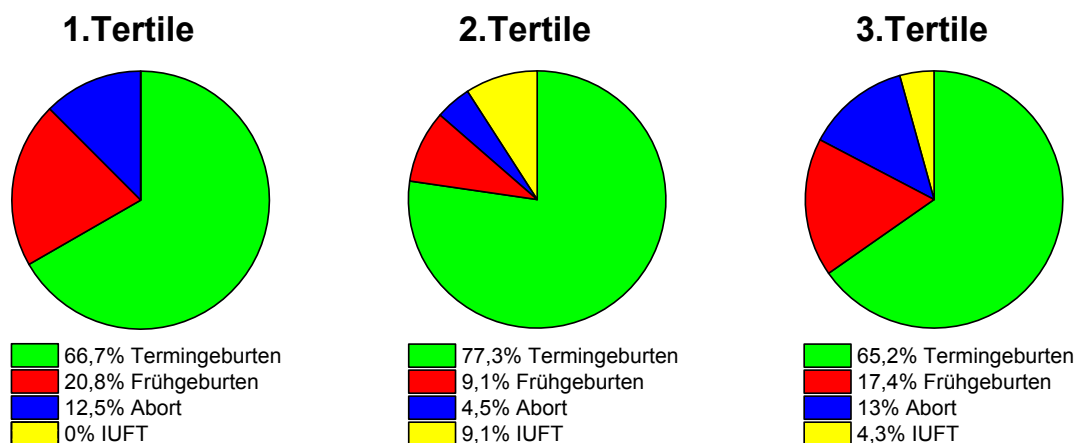


Abbildung 3.18: Die Verteilung von Termingeburten, Frühgeburten, Abort und IUFT in den Tertilen (n=69).

Bei den fetalen Komplikationen (Auftreten von Fehlbildungen, Hyperbilirubinämie, verzögerter Adaptation oder Atemnotsyndrom, notwendiger NICU- Aufenthalt, postnatale Hypoglykämien) gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den BMI- Tertilen, mit Ausnahme des Auftretens von Makrosomie. Hier lässt sich ein signifikant höheres Auftreten bei höherer BMI- Tertile feststellen (ANOVA: $p=0,044$; siehe Tabelle 3.21).

Tabelle 3.21: Übersicht über fetale Komplikationen der Lebendgeburten (n=60).

	1. Tertile (n=21)	2. Tertile (n=20)	3. Tertile (n=19)
<u>Alle fetalen Komplikationen</u>	52,4% (n=11)	35% (n=7)	52,6% (n=10)
<u>Fehlbildungen</u>	14,3% (n=3)	5% (n=1)	5,3% (n=1)
• PFO	9,5% (n=2)	0%	0%
• Hydronephrose/ Hodenhochstand	4,8% (n=1)	0%	0%
• PFO+ PDA+ VSD	0%	0%	5,3% (n=1)
• Hüftdysplasie	0%	5% (n=1)	0%
Hyperbilirubinämie	14,3% (n=3)	5% (n=1)	15,8% (n=3)
Atemnotsyndrom	14,3% (n=3)	10% (n=2)	21,1% (n=4)
NICU- Aufenthalt	4,8% (n=1)	10% (n=2)	5,3% (n=1)
Makrosomie Grad 1	0%	5% (n=1)	21,1% (n=4)
Neonatale Hypoglykämie	23,8% (n=5)	5% (n=1)	15,8% (n=3)

4 Diskussion

Die Patientinnen aus dieser Studie hatten am Beginn der Schwangerschaft im Mittel einen höheren BMI als die durchschnittliche Bevölkerung von Österreich. Bei diesen Patientinnen waren 44,3% übergewichtig und 10% adipös, wohingegen eine Untersuchung von 2006/2007 ergeben hat, dass von den Frauen in Österreich zwischen 15 und 60 Jahren nur 23,5% übergewichtig sind und 10,3% adipös (51). Trotzdem war die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in beiden BMI- Gruppen etwa gleich groß und lag im Durchschnitt bei 12-13 kg. Einige Studien sagen aus, dass bei Adipositas eine geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft von Nutzen sei. Die Empfehlung für normalgewichtige Frauen (BMI <25 kg/m²) ist eine Gesamtgewichtszunahme von 11,5- 16 kg, für übergewichtige Frauen (BMI 25- 29,9 kg/m²) 7- 11,5 kg und für adipöse Frauen (BMI ≥30 kg/m²) 5-9 kg (52). Entsprechend diesen Guidelines sollten übergewichtige und adipöse Patientinnen eine geringere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft anstreben.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem BMI und vermehrtem Auftreten von präexistentem arteriellen Hypertonus festgestellt werden. Dieser Zusammenhang wurde auch bei Betrachtung der Tertilen verifiziert und bestätigt die Tatsache, dass Adipositas als Risikofaktor für erhöhten Blutdruck bekannt ist. Die Empfehlung bei präkonzeptionell bestehendem arteriellen Hypertonus lautet, die Blutdruckwerte auf <140/90 mmHg zu senken, um der Gefahr einer Pfropfpräeklampsie entgegenzuwirken, welche das maternale und fetale Schwangerschaftsoutcome beeinträchtigen könnte (53).

Des Weiteren konnte ein signifikant höheres Geburtsgewicht der Termingeburten bei erhöhtem maternalen Gewicht sowohl bei Vergleich der BMI- Gruppen, als auch bei der Betrachtung der Perzentilen aufgezeigt werden. Darüber hinaus gab es eine signifikant höhere Rate an Makrosomie in der Gruppe mit erhöhtem BMI und in den höheren Tertilen. Diese Beobachtungen zeigen auf, wie wichtig ein normnahes maternales Gewicht am Beginn der Schwangerschaft ist, da das Geburtsgewicht ein wichtiger Faktor für die lebenslange Gesundheit des Kindes ist. Sowohl zu niedriges Geburtsgewicht (SGA) als auch ein zu hohes Geburtsgewicht (LGA) gehen mit einem erhöhten Risiko für chronische

Krankheiten im späteren Leben einher (54). Studien belegen, dass Kinder mit einem zu hohem Geburtsgewicht von Müttern, die an Adipositas oder Diabetes leiden, ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Metabolischen Syndroms, Adipositas oder Insulinresistenz haben (55,56). Darüber hinaus sind Experten und Expertinnen der Meinung, dass das Risiko für neonatale Komplikationen wie Meconiumaspiration, perinatale Asphyxie, postnatale Hypoglykämien, Atemnotsyndrom oder kongenitale Anomalien bei Neugeborenen mit LGA stark ansteigt im Vergleich zu Neugeborenen mit einem normnahen Geburtsgewicht. Außerdem zeigte die Gruppe mit einem Geburtsgewicht zwischen 4000 bis 4499 Gramm ein fast doppelt so hohes Risiko für Geburtsverletzungen (Schulterdystokie, Plexus Brachialis- Verletzung und Claviculafraktur) im Vergleich zur Gruppe mit einem normalen Geburtsgewicht (AGA). Zusätzlich hatten die Mütter von Neugeborenen mit Makrosomie ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt und für eine Sectio caesarea im Vergleich zu Müttern von Kindern ohne Makrosomie (50,56).

Abgesehen davon konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich fetaler und maternaler Komplikationen zwischen den BMI- Gruppen festgestellt werden, allerdings muss die geringe Fallzahl als Limitation betrachtet werden. Es konnte beispielsweise keine signifikant höhere Rate an Präeklampsie bei gesteigertem BMI festgestellt werden. Eine Studie zeigt jedoch, dass sich das Risiko für Präeklampsie mit jeder Steigerung des maternalen BMI um 5-7 kg/m² verdoppelt (57). Es ist schwierig den Einfluss von Übergewicht auf das Risiko für Präeklampsie bei schwangeren Typ 1- Diabetikerinnen festzulegen, aber Beobachtungen haben gezeigt, dass das Risiko auch bei Diabetikerinnen mit gesteigertem BMI erhöht ist (54). Zusätzlich ist die Rate der NICU- Aufenthalte in dieser Studie unterdokumentiert, da die Überwachung auf der Säuglingsstation der Gebärklinik nicht in der elektronischen Krankenakte bzw. im Entlassungsarztbrief vermerkt ist. Auch die Rate an Fehlbildungen muss kritisch betrachtet werden, da es kein routinemäßiges Screening auf Fehlbildungen wie PFO, VSD oder PDA gegeben hat, diese wurden nur im Rahmen eines Aufenthaltes auf der NICU der Kinderklinik bzw. bei klinischem Verdacht durchgeführt.

In dieser Studie wurde keine höhere Sektiorate bei höherem maternalen BMI festgestellt, da diese Studie allerdings retrospektiv durchgeführt wurde, konnte der

genaue Grund für die Sektioentbindung im Nachhinein nicht immer festgestellt werden und diese Tatsache muss als Limitation gesehen werden. Dennoch konnte in einer amerikanischen Studie ein signifikant höheres Risiko für eine Sectio caesarea bei adipösen Frauen mit Diabetes aufgezeigt werden (54).

Der Lipidstoffwechsel konnte nur eingeschränkt beurteilt werden, da die Blutabnahmen oft in nicht nüchternem Zustand durchgeführt wurden und somit die Aussagekraft beschränkt ist. Es konnte allerdings in der Tertilenauswertung ein signifikant höherer Wert der Triglyceride bei der ersten Messung in den höheren Tertilen festgestellt werden. Diese Beobachtung entspricht der Tatsache, dass bei höherem Körpergewicht die Triglyceridwerte steigen. Ob sich diese zum Teil auch physiologisch erhöhten Fettwerte negativ auf das Schwangerschaftsoutcome auswirken ist bisher nicht bekannt.

Es konnte ein Trend in Richtung vermehrte Verwendung einer Insulinpumpentherapie bei gesteigertem Körpergewicht festgestellt werden. Obwohl der Einsatz von Insulinpumpen in Studien noch keine eindeutige Überlegenheit gezeigt hat (42), zeigten Beobachtungen in der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, dass deren Verwendung zu einem niedrigeren HbA1c- Wert von der Geburt und zu weniger schweren Hypoglykämien während der Schwangerschaft geführt hat (43). Die entsprechende Schulung der Patientinnen auf die Insulinpumpentherapie sowie die Handhabung eines Glukosesensors hat hier enorme Bedeutung.

Der HbA1c- Verlauf während der Schwangerschaft unterschied sich in dieser Studie kaum zwischen den BMI- Gruppen und lag durchschnittlich im Zielbereich (22). Diese Tatsache muss als positiv erachtet werden, da Experten und Expertinnen der Meinung sind, dass ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome oft mit einem signifikant höheren HbA1c- Wert vor und während der Schwangerschaft assoziiert ist. Darüber hinaus spielt auch noch die präkonzeptionelle Beratung eine wichtige Rolle (28). In dieser Studie trat bei nur 52,9% der Patientinnen die Schwangerschaft geplant ein, diese Zahl ist im Vergleich zu einer niederländischen Studie mit 84% sehr niedrig (58). Allerdings gibt es auch Studien, die besagen, dass durchschnittlich nur in etwa ein Drittel der Schwangerschaften geplant eintritt (59–61). Es wäre wünschenswert, mehr präkonzeptionelle Beratungen bei Diabetikerinnen durchzuführen, um eine

optimale Stoffwechseleinstellung schon vor der Schwangerschaft zu erreichen, um das maternale und fetale Schwangerschaftsoutcome zu verbessern.

Abschließend kann man sagen, dass Diabetes mellitus Typ 1 weltweit am zunehmen ist, und dasselbe gilt auch für Adipositas, welche eine zusätzliche Erschwernis im Blutzuckermanagement von schwangeren Diabetikerinnen darstellt. Adipöse Diabetikerinnen haben ein höheres Risiko für diverse maternale und fetale Komplikationen und das Risiko steigt mit Zunahme des maternalen Körpergewichtes. Eine präkonzeptionelle Gewichtsreduktion und Optimierung der Blutzuckereinstellung ist anzustreben, um die Komplikationsrate zu senken. Dazu sind präventive Maßnahmen in der T1D Betreuung sowie in der präkonzeptionellen Beratung zu empfehlen, um dem wachsenden Adipositasrend entgegenzuwirken. Weitere Forschungsarbeit ist notwendig, um die Gründe für das schlechtere Schwangerschaftsoutcome von Diabetikerinnen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung restlos zu klären und dem entgegenzuwirken.

5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2013. 7. Auflage. Köln: Verlag Arzt + Information; 2013
2. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jan 29];37 Suppl 1(January):S81–90.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;373(9680):2027–33.
4. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine (Abingdon) [Internet]. Medicine Publishing Company Ltd; 2014 Dec;42(12):698–702.
5. Group TTS. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. Pediatr Diabetes [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2007;8(5):286–98.
6. Ma RCW, Chan JCN. Diabetes: incidence of childhood type 1 diabetes: a worrying trend. Nat Rev Endocrinol [Internet]. Nature Publishing Group; 2009;5(10):529–30.
7. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche a., Füchtenbusch M, Gölz S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes. Diabetol und Stoffwechsel. 2012;7(1):33–83.
8. Han JC, Lawlor D a, Kimm SYS. Childhood Obesity – 2010 : Progress and Challenges. Lancet. 2010;375(9727):1737–48.
9. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes. England; 2006;1(1):11–25.
10. HYPÖNEN E, VIRTANEN SM, KENWARD MG, KNIP M, ÅKERBLOM HK, GROUP TCDIFS. Obesity, Increased Linear Growth, and Risk of Type 1 Diabetes in Children. Diabetes Care. 2000;23(12):1755–60.
11. Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. Diabetes Care [Internet]. 2011 May [cited 2014 Feb 19];34 Suppl 2:S166–70.
12. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. Arch Dis Child [Internet]. 2014 Aug 1;99 (8):738–43. t
13. Behrends JC. Physiologie. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010.

14. Purnell J, Hokanson J, Marcovina S, Steffes M, Cleary P, Brunzell J. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial. Jama.* 1998;280(2):140–6.
15. Miller RG, Kelsey S. Adiposity and Mortality in Typ 1 Diabetes. 2010;33(7):796–805.
16. Shankar A, Klein R, Klein BEK, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol.* 2007;166(4):393–402.
17. Stadler M, Auinger M, Anderwald C, Kästenbauer T, Kramar R, Feinböck C, et al. Long-term mortality and incidence of renal dialysis and transplantation in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3814–20.
18. Purnell JQ, Hokanson JE, Cleary P a, David M, Lachin J, Zinman B, et al. The effect of excess weight gain with intensive diabetes treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes: Results from Diabetes Control and Complications Study (DCCT/EDIC) study. 2014;127(2):1–18.
19. JOVANOVIC L, KNOPP RH, BROWN Z, CONLEY MR, PARK E, MILLS JL, et al. Declining Insulin Requirement in the Late First Trimester of Diabetic Pregnancy LOIS. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1130–6.
20. Weiss PAM. *Diabetes und Schwangerschaft.* 1. Auflage. Wien: Springer-Verlag; 2002.
21. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ [Internet].* 2007 Apr 7 [cited 2014 Jul 11];334(7596):742–5.
22. DDG, Kleinwechter AH, Bühner C, Kainer F, Kautzkywiller A, Pawlowski B, et al. *Diabetes und Schwangerschaft.* *Diabetes Care.* 2008;(April):1–62.
23. Balsells M, García-Patterson a, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2009 Nov [cited 2014 Mar 13];94(11):4284–91.
24. Zisser HC, Biersmith M a, Jovanovič LB, Yogev Y, Hod M, Kovatchev BP. Fetal risk assessment in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol [Internet].* 2010 Nov;4(6):1368–73.
25. JOVANOVIC L, KNOPP RH, HAESOOK K, CEFALU WT, ZHU X-D, LEE YJ, et al. Elevated Pregnancy Losses at High and Low Extremes of Maternal Glucose in Early Normal and Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1113–7.

26. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Mar 12];54(11):2771–8.
27. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes : influences of glycaemic control , obesity and social disadvantage. *Diabetes Med*. 2011;28(9):1060–7.
28. Jensen D, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard J, Moeller M, et al. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2819–23.
29. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *NEJM*. 1988;318:671–6.
30. Klein B, Moss S, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1990;13:34–40.
31. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pr Res Clin Obs Gynaecol*. 2011;25:77–90.
32. Cundy T, Slee F, Gamble G, Neale L. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2002 Jun;19(6):482–9.
33. Garner PR, D’Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. No Preeclampsia in diabetic pregnanciesTitle. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:505–8.
34. KIMMERLE R, HEINEMANN L, DELECKI A, BERGER M. Severe Hypoglycemia Incidence and Predisposing Factors in 85 Pregnancies of Type I Diabetic Women. *Diabetes Care*. 1992;15(8):1034–7.
35. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2012;29(5):558–66.
36. Leinonen P, Hiilesmaa V, Kaaja R, Teramo K. Maternal Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1501–2.
37. Lounamaa R. Mortality in Finnish Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus: A Follow-up Study of Patients Diagnosed when Under Twenty Years of Age [Internet]. Social Insurance Institution, Research and Development Unit; 1993.

38. Ter Braak EWMT, Evers IM, Willem Erkelens D, Visser GH a. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2002;18(2):96–105.
39. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu T a M. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* [Internet]. 2003 Aug;79(934):454–7.
40. Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Feb;28(2):323–8.
41. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* [Internet]. 2004 Oct;8(43):iii, 1–171.
42. Castorino K, Paband R, Zisser H, Jovanovič L. Insulin pumps in pregnancy: using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012;12(53-9).
43. Olynec J. Einfluss der Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf maternale und fetale Komplikationen [Diplomarbeit]. Graz: Fachbereich Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz; 2011.
44. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2013;36(7):1877–83.
45. Secher A, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes - an observational study. *Diabet Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Mar 12];31(3):352–6.
46. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* [Internet]. 2010;33(12):2514–20.
47. Tennant PWG, Glinianaia S V, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Mar 12];57(2):285–94.
48. Kienreich T. Prävalenz von Autoimmunphänomenen bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes [Diplomarbeit]. Graz: Fachbereich Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz; 2014.

49. Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie*. 2013;8:S119–22.
50. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, MaryAnn Pass. Macrosomic births in the united states: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 May;188:1372–8.
51. Statistik Austria. Body-Mass-Index (BMI) 2006/07 [zitiert im April 2015]. URL:http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/
52. Rasmussen V. Weight gain in pregnancy [Internet]. *Human reproduction*. 2009.
53. Claudi-Böhm S, Böhm B. Diabetes und Schwangerschaft - Labordiagnostik. *Diabetes und Schwangerschaft*. 2012. 139-149 p.
54. Nicole E. Marshall M et al. The Effect of Maternal Body Mass Index on Perinatal Outcomes in Women with Diabetes. *Am J Perinatol*. 2014;31(3):249–56.
55. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290–6.
56. Mandy G.T. Large for gestational age. *UpToDate*. 2013 [zitiert im Februar 2014]. URL: www.uptodate.com/store
57. O'Brien TE, Ray JG, Chan W-S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368–74.
58. Evers IM, de Valk HW, Visser GH a. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328(7445):915.
59. James PJS, Younger MD, Hamilton BD, Waisbren SE. Unplanned Pregnancies in Young Women With Diabetes: An analysis of psychosocial factors. *Diabetes Care* [Internet]. 1993 Dec 1;16 (12):1572–8.
60. Temple R. Preconception care for women with diabetes: is it effective and who should provide it? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;25(1):3–14.
61. Holing E V, Beyer CS, Brown ZA, Connell FA. Why Don't Women With Diabetes Plan Their Pregnancies? *Diabetes Care* [Internet]. 1998 Jun 1;21 (6):889–95.