

**Diplomarbeit**

**Vergleich des maternalen und fetalen Outcomes unter  
verschiedenen Therapiekonzepten des  
Gestationsdiabetes: eine retrospektive Studie von  
Jänner 2016 bis März 2018**

eingereicht von

**Kerstin Stiedl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Christina Stern**

und der Zweitbetreuung von

**ao. Univ.-Prof.in Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic**

## 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 01. April 2020

Kerstin Stiedl eh.

## **Danksagungen**

Ich möchte mich besonders bei meiner Betreuerin, Frau Dr. med. univ. Christina Stern, bedanken, die mich nicht nur mit ihrem fachlichen Wissen, sondern auch durch ihre vielen Ratschläge und ihre Motivation bestens unterstützt hat. Weiters bedanke ich mich bei Frau Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic für die Durchsicht dieser Arbeit und ihre Unterstützung in der Betreuung. Außerdem danke ich Frau Katharina Eberhard BA MA für die statistische Auswertung der Daten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung das Studium erst ermöglicht hat und auf die ich mich immer verlassen kann. Ebenfalls danke ich meinem Freund Tomi für seine Geduld, sein offenes Ohr und seine hilfreichen Ratschläge während der gesamten Zeit.

Außerdem möchte ich mich gern recht herzlich bei Otti und Johannes für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Gestationsdiabetes zählt zu den häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft (1) und ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, welche erstmals in einer Schwangerschaft diagnostiziert wurde. Ein unbehandelter GDM weist zahlreiche Kurz- und Langzeitfolgen für Mutter und Kind auf (2). Die Therapie variiert je nach Schweregrad der Glukoseintoleranz und beinhaltet Lifestylemodifikation, Insulin- und Metformintherapie (3,4).

Das Hauptziel dieser Studie ist es, das maternale und neonatale Outcome zwischen den verschiedenen Therapiegruppen zu vergleichen.

**Methoden:** Diese retrospektive Datenanalyse vergleicht das Schwangerschafts-Outcome der Patientinnen und ihrer Kinder, die an der Universitätsfrauenklinik in Graz zwischen Jänner 2016 und März 2018 bezüglich eines GDM betreut wurden. Alle Schwangeren mit Gestationsdiabetes, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen (n = 418). Je nach Stoffwechsellage erhielten die Patientinnen unterschiedliche Behandlungen und es ergaben sich drei Therapiegruppen: eine Lifestylemodifikationsgruppe, eine Insulin- und eine Metformingruppe. Als Hauptzielgröße wurde das kindliche Geburtsgewicht festgelegt. Weitere Nebenzielgrößen waren u. a. Gestationsalter, Frühgeburtlichkeit, fetale Makrosomie, fetale Wachstumsrestriktion, Geburtsmodus und „severe maternal perinatal morbidity“. Die Daten wurden aus „openMedocs“ und „viewpoint“ entnommen und mittels Microsoft Excel und SPSS 25.0 gesammelt und analysiert.

**Ergebnisse:** Bezüglich der Hauptzielgröße, dem kindlichen Geburtsgewicht, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der MBG vor Therapiebeginn konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Ein Vergleich der Gruppen bezüglich der MBG vor Entbindung ergab keinen signifikanten Unterschied. Das durchschnittliche Gestationsalter bei der Geburt lag in allen Gruppen in der 40. Schwangerschaftswoche. Frauen in der Lifestylemodifikationsgruppe hatten einen signifikant niedrigeren BMI als die Schwangeren der anderen Gruppen ( $p < 0,001$ ). Außerdem konnten statistisch signifikante Unterschiede bezüglich maternaler Charakteristika festgestellt werden: positive Familienanamnese für DM ( $p = 0,001$ ), positive Anamnese bezüglich eines GDM in einer Vorschwangerschaft ( $p = 0,001$ ), Geburt eines Neugeborenen schwerer als 4000 g ( $p = 0,009$ ) und vorangegangener Kaiserschnittentbindungen ( $p = 0,005$ ).

**Schlussfolgerung:** In unserer Studie zeigte sich ein ähnliches maternales und neonatales Outcome in den Gruppenvergleichen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die unterschiedlichen Therapiemodalitäten adäquat eingesetzt werden und unterstützen vorbestehende Daten, wonach Metformin eine angemessene Alternative zu Insulin darstellt. Jedoch wären noch weitere Studiendaten von Interesse, vor allem um Langzeiteffekte von GDM und dessen Behandlungsmodalitäten auf Mutter und Kind zu vergleichen.

## Abstract

**Introduction:** Gestational diabetes is one of the most common complications of pregnancy. It is defined as a carbohydrate intolerance first recognized during pregnancy (1) and has, especially untreated, negative short- and long-term effects on mother and child (2).

The therapy differs from the severity of glucose intolerance and includes lifestyle-modification, insulin- and metformin-therapy (3,4).

The main aim of this study was to compare the maternal and neonatal outcome between the different therapies.

**Methods:** This retrospective analysis was conducted from January 2016 until March 2018 at the obstetric department of the Medical University of Graz, Austria. All patients who suffered from gestational diabetes and fulfilled predefined inclusion criteria were included (n = 418). Depending on their treatment protocol 3 study cohorts were established, i.e. one lifestyle-modification-, an insulin- and a metformin-group. Fetal birth weight was defined as main outcome parameter. As secondary outcome measures further maternal and fetal parameters as gestational age, preterm birth, fetal macrosomia, fetal growth restriction, mode of delivery, severe maternal morbidity among others were analysed. Data were collected from databases „openMedocs” and „viewpoint” and processed with Microsoft excel and SPSS 25.0.

**Results:** There was no significant difference between groups regarding the fetal birth weight as our primary outcome parameter. The mean blood glucose (MBG) before therapy showed a significant difference between all three groups ( $p < 0.001$ ): The MBG before delivery was similar in all groups. Women in the lifestyle-modification-group had a significant lower BMI ( $p < 0.001$ ) than the patients in the other groups. Median gestational age at delivery was 40 weeks in all three study groups. There were further statistically significant results regarding maternal characteristics; i.e. history of GDM in a previous pregnancy ( $p = 0.001$ ), positive family history about diabetes ( $p = 0.001$ ), delivery of a newborn  $> 4000$  g before ( $p = 0.009$ ) and previous c-sections ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** In our study maternal and neonatal outcomes were similar in all three groups. These results demonstrate that the different treatment procedures are applied adequately and confirm preexisting data, that Metformin appears as a reasonable alternative to insulin. Certainly, there are more studies needed specially to figure out the long-term effects of GDM.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
1 Einleitung .....	13
1.1 Hintergrund der Arbeit .....	13
1.2 Definition Gestationsdiabetes.....	13
1.3 Pathophysiologie des GDM.....	14
1.4 Screening und Diagnose .....	14
1.5 Klassifikation des GDM .....	16
1.6 Nabelschnur-Insulin (NS-Insulin) .....	17
1.7 Nabelschnur-C-Peptid .....	17
1.8 Therapie .....	18
1.8.1 Diät und Bewegung .....	18
1.8.2 Insulintherapie .....	19
1.8.3 Metformintherapie .....	19
1.9 Mögliche Komplikationen eines GDM .....	20
1.9.1 Fetale und neonatale Komplikationen .....	20
1.9.2 Mütterliche Komplikationen.....	22
1.10 APGAR-Score .....	22
1.11 Nabelschnurarterien- und Nabelschnurvenen-pH-Wert (NApH und NVpH).....	23
2 Material und Methoden .....	24
2.1 Studiendesign.....	24
2.2 Datenerhebung .....	25
2.3 Einschlusskriterien.....	25
2.4 Ausschlusskriterien .....	25
2.5 Erhobene Parameter .....	26
2.5.1 Hauptzielgröße.....	26
2.5.2 Nebenzielgrößen.....	26
2.6 Limitationen.....	28
2.7 Statistische Analyse .....	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Gruppeneinteilung nach Therapiekonzept .....	29

3.2	Maternale Charakteristika .....	31
3.2.1	Alter .....	31
3.2.2	Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft .....	31
3.2.3	Mütterliche Anamnese (Nikotinabusus, Konzeptionsart und Familienanamnese) .....	32
3.2.4	Gravidität und Parität .....	33
3.2.5	Aborte .....	33
3.2.6	Vorerkrankungen .....	34
3.2.7	St. p. Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft .....	35
3.2.8	St. p. Geburtsgewicht > 4000 g .....	35
3.2.9	St. p. „adverse maternal outcome“ .....	36
3.2.10	St. p. Frühgeburt .....	37
3.2.11	St. p. IUGR/SGA .....	37
3.2.12	St. p. sectionem .....	38
3.3	Kindliche Parameter .....	38
3.3.1	Geburtsgewicht .....	38
3.3.2	Makrosomie und small-for-gestational-age .....	39
3.3.3	Gestationsalter bei der Geburt .....	40
3.3.4	Geburtsmodus .....	40
3.3.5	Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der 37 SSW) .....	40
3.3.6	Intrauteriner Fruchttod (IUFT) .....	41
3.3.7	APGAR 10 .....	41
3.3.8	Nabelschnur-Insulin und Nabelschnur-C-Peptid .....	42
3.3.9	Nabelschnurarterien- und Nabelschnurvenen-pH -Wert .....	43
3.3.10	Aufnahme auf die neonatale Intensivstation (NICU) .....	43
3.3.11	„adverse neonatal outcome“ .....	43
3.4	Maternales Outcome .....	44
3.4.1	Mittlere Blutglukose (MBG) .....	44
3.4.2	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH) .....	45
3.4.3	„adverse maternal outcome“ .....	45
3.4.4	Wundheilung per secundam .....	46
3.4.5	„severe maternal perinatal morbidity“ .....	46
3.5	Vergleich der Metformingruppe mit der Therapieumstellungs-Gruppe .....	46
3.5.1	Diabetes mellitus in der Familienanamnese .....	47
3.5.2	St. p. GDM .....	47
3.5.3	Geburtsgewicht .....	47
3.5.4	Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der 37. SSW) .....	47
3.5.5	Mittlere Blutglukose (MBG) .....	47

3.5.6	Nabelschnurinsulin und Nabelschnur-C-Peptid .....	48
3.5.7	Nabelschnurarterien- und Nabelschnurvenen-pH-Wert .....	49
3.5.8	APGAR 10.....	49
4	Diskussion .....	50
5	Literaturverzeichnis .....	63

## Glossar und Abkürzungen

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
APLS	Antiphospholipid Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
BZTP	Blutzuckertagesprofil
ca.	circa
c-section	caesarean section
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
DM	Diabetes mellitus
DM II	Diabetes mellitus Typ 2
et al.	et alii, und andere
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (Studie)
HbA1c	Hämoglobin A1c
HELLP-Syndrom	haemolysis / elevated liver enzymes / low platelets syndrome
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ICT	intensivierte konventionelle Therapie
i.e.	in example
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction, intrauterine Wachstumsrestriktion
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KAges	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
kcal/kg	Kilokalorien pro Kilogramm
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
LGA	large-for-gestational-age
MBG	mittlere Blutglukose
mg/dl, mg%	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter

mmol/l	Millimol pro Liter
NApH	Nabelschnurarterien-pH-Wert
NEC	nekrotisierende Enterocolitis
NICU	Neonatal Intensiv Care Unit, neonatale Intensivstation
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NS-Insulin	Nabelschnurinsulin
nu/ml	Nanounits pro Milliliter
NVpH	Nabelschnurvenen-pH-Wert
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PCO-Syndrom	Polyzystisches Ovarialsyndrom
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SGA	small-for-gestational-age
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SSW	Schwangerschaftswoche
St. p.	Status post
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
$\mu$ u/ml	Mikrountis pro Milliliter
/min	pro Minute

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Endgültige Anzahl der Patientinnen in den Behandlungsgruppen .....	<b>30</b>
<b>Abbildung 2:</b> Prozentanteil innerhalb der Gruppe an den verschiedenen Gewichtsgraden der BMI-Klassifikation nach der WHO.....	<b>32</b>
<b>Abbildung 3:</b> Prozentanteil der Patientinnen mit positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus .....	<b>33</b>
<b>Abbildung 4:</b> Prozentanteil der Patientinnen mit einem GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft.....	<b>35</b>
<b>Abbildung 5:</b> Prozentanteil der Patientinnen, die schon ein Kind über 4000 g geboren haben.....	<b>36</b>
<b>Abbildung 6:</b> Prozentanteil der Patientinnen, die schon ein Kind mit IUGR/SGA geboren haben.....	<b>37</b>
<b>Abbildung 7:</b> Prozentanteil der Patientinnen, die schon per Kaiserschnitt entbunden haben.....	<b>38</b>
<b>Abbildung 8:</b> Prozentueller Anteil an Frühgeburten (Geburt vor der 37. SSW) in den Gruppen .....	<b>41</b>
<b>Abbildung 9:</b> Mediane MBG vor Therapiebeginn und vor Entbindung, Vergleich Lebensstilmodifikations-, Metformin- und Insulingruppe .....	<b>45</b>
<b>Abbildung 10:</b> Mediane MBG vor Therapiebeginn und vor Entbindung, Vergleich Metformin-Gruppe und Therapieumstellungs-Gruppe.....	<b>48</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Kriterien für ein hohes Risiko für einen DM II und GDM.....	15
<b>Tabelle 2:</b> Grenzwerte des 75 g OGTT im venösen Plasma: Ein pathologischer Wert reicht für die Diagnose GDM (9)(3).....	15
<b>Tabelle 3:</b> Modifizierte Grazer Klassifikation des GDM (19).....	17
<b>Tabelle 4:</b> APGAR-Score (53) .....	23
<b>Tabelle 5:</b> Anzahl und Anteil der Patientinnen an den verschiedenen Behandlungsgruppen vor (primäre(r) Anzahl und Anteil) und nach (endgültige(r) Anzahl und Anteil) dem Ausschluss der Frauen mit einer Therapieumstellung .....	30
<b>Tabelle 6:</b> Einteilung der Patientinnen mittels BMI-Klassifikation laut WHO – Anzahl und Prozentanteil innerhalb der Behandlungsgruppe .....	31
<b>Tabelle 7:</b> Anzahl und Anteil der Frauen mit Fehlgeburten in der Anamnese.....	34
<b>Tabelle 8:</b> Mittelwert und Standardabweichung des Geburtsgewichts der reifgeborenen Kinder und aller Neugeborenen.....	39
<b>Tabelle 9:</b> Anzahl (und Anteil der Neugeborenen innerhalb der Hauptgruppen der Mütter) der Kinder mit Makrosomie oder SGA .....	39
<b>Tabelle 10:</b> Anzahl (und Anteil der Frauen innerhalb der Hauptgruppen) der Patientinnen bezüglich der unterschiedlichen Geburtsmodi .....	40
<b>Tabelle 11:</b> Median, Minimum und Maximum des NS-Insulins in $\mu\text{u/ml}$ .....	42
<b>Tabelle 12:</b> Median, Minimum und Maximum des NS-C-Peptid in $\text{nu/ml}$ .....	42
<b>Tabelle 13:</b> Median und Perzentilen der MBG vor Therapiebeginn und vor Entbindung in $\text{mg\%}$ .....	44
<b>Tabelle 14:</b> Mediane und Perzentilen des NS-Insulin in $\mu\text{u/ml}$ und des NS-C-Peptid in $\mu\text{u/ml}$ im Vergleich Metformingruppe und Therapieumstellungsgruppe .....	49
<b>Tabelle 15:</b> Mediane und Perzentilen des NApH und der NVpH im Vergleich Metformingruppe und Therapieumstellungsgruppe .....	49

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Arbeit

Gestationsdiabetes zählt mit einer Prävalenz von ca. 7 bis 10 % (bis zu 21 %) zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen in Österreich und ist mit zahlreichen Gefahren für Mutter und Kind assoziiert (2). Beispielsweise haben Frauen mit GDM ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Frühgeburt, Kaiserschnitt und Schulterdystokie, während Säuglinge von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes mit erhöhter Wahrscheinlichkeit an Makrosomie, Hyperbilirubinämie und neonataler Hypoglykämie leiden (5–7). Außerdem liegt für Frauen mit Gestationsdiabetes und deren Kinder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 im späteren Leben vor (7).

Darum ist es nicht nur notwendig, Schwangere, die an GDM leiden, möglichst früh zu identifizieren, sondern sie auch adäquat zu therapieren. Diese Behandlung beginnt laut Leitlinien (Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2016 (7), ACOG Practice Bulletin 2017 (8), ÖGGG Leitlinie Gestationsdiabetes 2010 (9)) mit einer Lebensstilmodifikation, welche eine medizinische Ernährungstherapie sowie Bewegung umfasst. Wenn dadurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle (Euglykämie) erreicht werden kann, ist es nötig, eine pharmakologische Behandlung einzuleiten. Für die Pharmakotherapie des GDM wurde lange nur Insulin eingesetzt, mittlerweile befürworten jedoch einige Fachgesellschaften die Verwendung von Metformin, einem oralen Antidiabetikum, als gleichwertige Alternative (4,10,11). Um Einsatz, Wirkung und das Schwangerschaftsergebnis zwischen diesen Behandlungsoptionen zu bewerten, liegen international bereits viele Studiendaten vor und sind weiterhin Thema intensiver Forschung.

## 1.2 Definition Gestationsdiabetes

Bei einem Gestationsdiabetes handelt es sich um eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in einer Schwangerschaft diagnostiziert wird (1). Dabei kann es sich sowohl um einen schon vor der Schwangerschaft bestehenden, aber noch unerkannt gebliebenen Diabetes mellitus Typ I oder II als auch um eine Kohlenhydratstoffwechselstörung handeln, welche erst während der Schwangerschaft manifest wurde (12).

### **1.3 Pathophysiologie des GDM**

In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft tritt aufgrund der hormonellen Veränderungen eine physiologische Insulinresistenz auf. Vor allem erhöhte Östrogen-, Progesteron-, Prolaktin-, plazentare Laktogen- und Kortisol-Werte bewirken diese Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel. Aber auch TNF $\alpha$ , ein proinflammatorisches Zytokin, spielt dabei eine große Rolle und es kommt zu einer vermehrten Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen. (1) Außerdem wird auch der Einfluss von erniedrigten Adiponektin-Spiegeln diskutiert (13). Liegt nun ein Gestationsdiabetes vor, kann der Insulinbedarf durch die eigene Produktion der mütterlichen  $\beta$ -Zellen nicht gedeckt werden und es entwickelt sich eine Hyperglykämie. Da Blutglukose auch plazentagängig ist, liegt auch im kindlichen Kreislauf ein erhöhter Blutzuckerspiegel vor und der Fetus beginnt vermehrt, Insulin zu produzieren und auszuschütten, um die Hyperglykämie zu reduzieren (1). Am Boden dieses fetalen Hyperinsulinismus entstehen die kindlichen Komplikationen, welche in einem späteren Kapitel behandelt werden.

Die wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes sind fortgeschrittenes Alter und ein erhöhter BMI der Schwangeren, wobei Übergewicht als bedeutendster genannt werden kann, da dieser, im Gegensatz zum Alter, durch Lebensstiländerung (Bewegung, Ernährung) beeinflussbar ist (14–16).

### **1.4 Screening und Diagnose**

Seit 2011 stellt der orale Glukosetoleranztest einen Teil der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen dar. Hierbei werden alle Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche bezüglich eines GDM gescreent. Werdende Mütter mit erhöhtem Risiko (siehe Tabelle) sollten bereits im ersten Trimenon auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus untersucht werden. Hierbei gelten dieselben Grenzwerte wie bei der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ II (3).

**Tabelle 1:** Kriterien für ein hohes Risiko für einen DM II und GDM

Kriterien für ein hohes Risiko für einen DM II und GDM (3)(9)

- St.p. GDM
- St.p. Geburt eines Kindes über 4500 g
- BMI über 25 kg/m<sup>2</sup>
- St.p. Totgeburt unklarer Genese
- Kongenitale Fehlbildung in einer vorangehenden Gravidität (v. a. Herz, Niere)
- Habituelle Abortus (> 3 Fehlgeburten hintereinander)
- Prädiabetes in der Anamnese (gestörte Glukosetoleranz und/oder Nüchtern glukose > 100 mg/dl)
- PCO-Syndrom
- St.p IVF
- Metabolisches Syndrom (Definition: vermehrtes viszerales Bauchfett, erhöhter Blutdruck, erhöhte Blutfette, Insulinresistenz)

Zur Durchführung des 75 g oralen Glukosetoleranztests gibt es genaue Anweisungen in den aktuellen Leitlinien (3,9). Der Test wird morgens nüchtern unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Patientin muss innerhalb von fünf Minuten 75 g wasserfreie Glukose, gelöst in 200 bis 300 ml Wasser, trinken. Davor und jeweils eine und zwei Stunden nach Einnahme des Glukose-Wasser-Gemisches wird venöses Blut abgenommen und es erfolgt die Bestimmung der Blutglukose aus dem venösen Plasma. Dieses Vorgehen wird von ÖGGG empfohlen und an der Universitätsfrauenklinik Graz auch durchgeführt.

**Tabelle 2:** Grenzwerte des 75 g OGTT im venösen Plasma: Ein pathologischer Wert reicht für die Diagnose GDM (9)(3)

Nüchtern	92 mg/dl	5,1 mmol/l
1 Stunde nach oraler Glukoseaufnahme	180 mg/dl	10,0 mmol/l
2 Stunden nach oraler Glukoseaufnahme	153 mg/dl	8,5 mmol/l

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe schlägt ebenfalls eine Abklärung mittels 75 g oralem Glukosetoleranztest vor, jedoch wird auch eine zweizeitige Abklärung als Alternative akzeptiert. Bei diesem Verfahren werden die Schwangeren zuerst zwischen der 24. und 28. SSW mit einem 50 g Suchtest, unabhängig von der Tageszeit und der Nahrungsaufnahme, gescreent. Der Grenzwert der venösen Plasmaglukose ist mit 135 mg/dl (7,5 mmol/l) festgelegt. Wenn der Messwert diese Grenze überschreitet wird ein 75 g Glukosetoleranztest durchgeführt. Liegt jedoch eine venöse Plasmaglukose über 201 mg/dl (11,2 mmol/l) vor, wird dies als GDM eingestuft und der 75 g Glukosetoleranztest entfällt (7,17).

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) wiederum befürwortet auch ein zweizeitiges Vorgehen als Screening-Methode bezüglich eines Gestationsdiabetes, jedoch wird bei diesem Verfahren nach einem pathologischen 50 g Suchtest ein 100 g Glukose - 3 Stunden oGTT vorgeschlagen. Bezüglich der Grenzwerte spricht die ACOG jedoch keine Empfehlungen aus, da die Studiendaten dazu sehr unterschiedlich ausfallen. Außerdem wird erwähnt, dass der 75 g oGTT auch eine Möglichkeit zur GDM-Abklärung darstellt. (8)

In Österreich gilt der 75 g oGTT als Standardmethode für das Screening auf Gestationsdiabetes. Die unterschiedlichen Screening-Verfahren könnten ursächlich an den stark divergierenden Ergebnissen im Vergleich internationaler epidemiologischer Studiendaten beteiligt sein.

## **1.5 Klassifikation des GDM**

Priscilla White veröffentlichte ihre Klassifikation des GDM im Jahre 1949. Seitdem wurde die „White Classification of Diabetes in Pregnancy“ immer wieder von verschiedenen Experten geringfügig abgeändert. An der Universitätsfrauenklinik Graz wird jene von Dr. Peter Weiss modifizierte Version der White-Klassifikation verwendet (18).

Bei einem pathologischen Ergebnis des 75 g oGTT werden weitere Schritte zur genaueren Klassifikation des GDM eingeleitet. Dies erfolgt mittels Blutzuckertagesprofil (BZTP) über eine Woche unter Diät (Diätberatung durch den Diätassistenten/die Diätassistentin) und Bewegung (min. dreimal eine halbe Stunde pro Woche). Bei dem BZTP werden sechs bis acht Blutzucker-Selbstmessungen pro Tag mit dem Blutzuckermessgerät durchgeführt und

dokumentiert. Diese jeweils drei nüchtern und postprandial erhobenen Werte ergeben mit ein bis zwei Zwischenmessungen, dividiert durch die Anzahl der Messungen, die mittlere Blutglukose (MBG). Nach einer Woche werden das BZTP und die MBG evaluiert und je nach Klassifikation eine Therapie eingeleitet. Bei einer zufriedenstellenden MBG unter 100 mg/dl wird weiterhin eine Lifestylemodifikation mittels Diät und Bewegung empfohlen. Beim Überschreiten dieses Grenzwertes ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Dieses Vorgehen bezieht sich auf die Universitätsfrauenklinik Graz. (3)

**Tabelle 3:** Modifizierte Grazer Klassifikation des GDM (19)

Nach Weiss modifizierte White-Klassifikation des GDM	
A	Pathologischer oGTT, aber unauffälliges BZTP (MBG <100 mg/dl)
AB	Pathologischer oGTT und auffälliges BZTP (MBG >100 mg/dl)
B0	V.a. vorbestehenden, in der Schwangerschaft erstdiagnostizierten Diabetes mellitus Pathologischer oGTT und auffälliges BZTP (MBG >100 mg/dl) und pathol. HbA1c (>6,5 %) und auffälliger Nüchternblutzucker (>125 mg/dl)

## 1.6 Nabelschnur-Insulin (NS-Insulin)

Liegt eine maternale Hyperglykämie vor, so erreicht der erhöhte Blutzuckerspiegel über die Plazenta auch den Fetus. Dieser reagiert darauf mit einer vermehrten Insulinproduktion, um die Blutglukose zu senken (1). Da Insulin wiederum nicht in wirksamen Mengen plazentagängig ist (20), repräsentiert das Nabelschnur-Insulin nur die Insulinproduktion des Fetus und lässt Rückschlüsse auf die Glukose-Exposition des Kindes zu.

Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen einem fetalen Hyperinsulinismus und metabolischen Komplikationen, wie Übergewicht und Diabetes mellitus, im späteren Leben des Kindes besteht (21–23).

## 1.7 Nabelschnur-C-Peptid

Insulin wird über Vorläufermoleküle in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas synthetisiert. Zuerst entsteht aus dem Präproinsulin durch Abspaltung der Signalsequenz und Ausbildung von Disulfidbrücken das Proinsulin, welches aus A- und B-Kette, verbunden durch die C-Kette

(C-Peptid), besteht. Das aktive Insulin wird dann durch proteolytische Abspaltung des C-Peptids gebildet, welches jedoch in äquimolarer Menge zum Insulin sekretiert wird (20).

Da das C-Peptid eine längere Halbwertszeit als das Insulin aufweist, nutzt man zur Einschätzung der  $\beta$ -Zell-Aktivität sowohl in der Erwachsenenendokrinologie als auch postpartal aus der Nabelschnur die Messung des C-Peptids (20).

## 1.8 Therapie

Die Therapie des GDM richtet sich an der Universitätsfrauenklinik Graz nach der modifizierten White-Klassifikation. Standard der Therapie für alle Schwangeren mit GDM sind lifestylemodifizierende Maßnahmen, wie Diät und Bewegung, Insulintherapie und zum Teil auch die Metformintherapie, wobei letztere erst in den letzten Jahren als Alternative bei bestimmten Patientinnen-Gruppen über off-label-use in manche Leitlinien aufgenommen wurde. (3,4,8)

### 1.8.1 Diät und Bewegung

Liegt nach der Grazer Klassifikation ein GDM White A vor, so sind lifestylemodifizierende Maßnahmen die erste Wahl, um den Blutzuckerspiegel zu senken. Dazu zählen eine medizinische Ernährungstherapie sowie körperliche Bewegung. Die Diät wird individuell von Diätologen und Diätologinnen zusammengestellt und besteht bei Normalgewichtigen aus 24 - 30 kcal/kg mit folgender Nährstoffverteilung: 45 – 55 % Kohlenhydrate, 25 – 35 % Fett und 15 – 20 % Eiweiß. (3,7,9,17)

Da es durch eine Kalorienreduktion von 30 – 33 % zu einer Verbesserung des Blutzuckerspiegels kommt, kann dies insbesondere bei Patientinnen mit Adipositas sinnvoll sein (7,17), soweit es zu keiner Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut oder einer Ketonämie kommt (24,25).

Für Patientinnen, die vor der Schwangerschaft inaktiv waren, wird eine moderate Bewegung, wie zum Beispiel dreimal pro Woche ein halbstündiger zügiger Spaziergang, empfohlen. Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft regelmäßig Sport betrieben haben, wird geraten, einen moderaten Ausdauersport weiter zu führen, sofern keine Kontraindikationen dafür vorliegen. (3,7)

Körperliche Aktivität verringert nicht nur das Risiko, während der Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes zu erkranken (26), sondern bringt auch noch andere Vorteile, wie ein vermindertes Risiko für schwangerschaftsinduziertem Hypertonus, geringere

Wahrscheinlichkeit für einen Kaiserschnitt, weniger Rückenschmerzen während der Schwangerschaft und eine im Durchschnitt kürzere Dauer der Wehen (27).

### 1.8.2 Insulintherapie

Ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patientinnen benötigen eine pharmakologische Therapie, da lifestylemodifizierende Maßnahmen allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Überschreitet der MBG-Wert unter Diät und Bewegung 100 mg/dl, so ist prinzipiell eine Insulintherapie indiziert. Vor einer Einleitung der pharmakologischen Therapie sollte man jedoch die Richtigkeit der Messungen und der lifestylemodifizierenden Maßnahmen mit der Patientin überprüfen und im Zweifelsfall noch einmal ein BZTP unter körperlicher Aktivität und Diät durchführen. Die Insulintherapie sollte dann aber jedenfalls innerhalb der ersten beiden Wochen nach Diagnosestellung begonnen werden. (7)

Die Einleitung der Insulin-Behandlung erfolgt an der Universitätsfrauenklinik Graz in der Regel stationär (3), wobei in der Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe von 2010 erwähnt wird, dass auch eine ambulante Insulinierung möglich wäre (9).

In der Therapie des GDM werden sowohl lang- und kurzwirksame Humaninsuline als auch kurzwirksame Insulinanaloga, wie Insulin lispro und Insulin aspart, eingesetzt. Prinzipiell erfolgt die Behandlung nach dem ICT-Prinzip (intensivierte konventionelle Insulintherapie), bei dem der basale Insulinbedarf von einem Basisinsulin gedeckt wird und postprandial noch ein kurzwirksames Insulin oder Insulinanalogon gespritzt wird. Manchmal sind aber auch nur postprandiale Insulindosen nötig. (7)

Während in der Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2016 (7) noch erwähnt wird, dass langwirksame Insulinanaloga zu Behandlung des GDM nicht verwendet werden sollten, empfehlen die Leitlinien von 2018 (3,17) den Einsatz dieser bei einer unzureichenden glykämischen Kontrolle durch NPH-Insuline (Neutral Protamin Hagedorn-Insuline) als Basis.

### 1.8.3 Metformintherapie

Metformin gehört zu den Arzneistoffen der Biguanide, welche die hepatische Glukoneogenese und die Glukoseabsorption im Darm hemmen und die Aufnahme von Glukose in peripheres Gewebe fördern. Da Metformin plazentagängig ist, erreichen

relevante Konzentrationen auch den Fetus (28). Darum und aufgrund fehlender Studiendaten zum Langzeit-follow-up der Kinder wird das Biguanid teilweise noch sehr restriktiv von Fachgesellschaften empfohlen (8,17).

*Rowan et al.* (29) untersuchten 2011 in ihrer Studie Kinder zwei Jahre nach der Metformin-Exposition in utero und kamen zu dem Ergebnis, dass der subkutane Fettanteil dieser Kinder signifikant höher war als jener der Kinder in der Kontrollgruppe, wobei sich die Gesamtfettmasse nicht unterschied. Diese Resultate könnten dahingehend interpretiert werden, dass Metformin eine günstigere Fettverteilung fördert, da ein hoher viszeraler Fettanteil mit Diabetes mellitus Typ II und dem metabolischen Syndrom assoziiert ist (17). Auch in anderen Arbeiten wurde das Zwei-Jahres-Outcome von Kindern mit Metformin-Exposition während der Schwangerschaft und Kindern von Müttern mit Insulintherapie in der Gravidität verglichen. Es ergab sich kein Unterschied in der Neuroentwicklung und im Blutdruck der Kinder (30–32).

In einer rezenten Metaanalyse mit bis zu 16 RCTs von *Butalia et al.* zeigte sich kein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit, Kaiserschnittentbindungen, SGA oder Makrosomie in Verbindung mit einer Metformintherapie in der Schwangerschaft. Außerdem ergab sich ein niedrigeres Risiko für NICU-Aufnahmen, LGA, neonatale Hypoglykämien, schwangerschaftsinduzierten Hypertonus und erhöhte Gewichtszunahme der Schwangeren. (33)

Aufgrund solcher positiven Studienergebnisse sprechen sich seit Kurzem einige Fachgesellschaften für einen Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft als Alternative oder, falls notwendig, zusätzlich zur Insulintherapie aus (4,10). Jedoch ist Metformin in der Schwangerschaft weder in Österreich noch in Deutschland zugelassen und kann nur durch off-label-use verschrieben werden.

## **1.9 Mögliche Komplikationen eines GDM**

### **1.9.1 Fetale und neonatale Komplikationen**

Bedingt durch einen unbehandelten Gestationsdiabetes und der dadurch entstehenden fetalen Hyperglykämie ist das Risiko für zahlreiche kindliche Komplikationen, wie zum Beispiel Frühgeburtlichkeit, Kaiserschnittentbindung, Atemnotsyndrom, neonatale Hypoglykämie, Erythrozytose, Hyperbilirubinämie und Herzfehlbildungen, erhöht (5,34).

Außerdem führt der erhöhte fetale Blutzuckerspiegel und der daraus resultierende fetale Hyperinsulinismus zu einer vermehrten subkutanen Fetteinlagerung des ungeborenen Kindes und zum übermäßigen Wachstum von inneren Organen (12). Liegt ein

Geburtsgewicht von über 4000 g vor, so spricht man von einer Makrosomie (35). Da diese Definition das Gestationsalter nicht berücksichtigt, wird auch häufig der Begriff LGA, also large for gestational age, verwendet. LGA ist definiert als ein Geburtsgewicht des Neugeborenen über der 90. Perzentile (12).

Durch die Makrosomie des Kindes ergibt sich wiederum ein erhöhtes Risiko für Sectiones, Schulterdystokie und Verletzungen des Kindes bei der Geburt (36,37).

Bei schlechter Stoffwechsellage der Mutter kann es auch zu Pathologien der Plazenta kommen (12). Dadurch kann die Versorgung des Ungeborenen eingeschränkt sein und auch eine Wachstumsrestriktion entstehen.

Der fetale Hyperinsulinismus wirkt sich auch auf den kindlichen Metabolismus aus. Es besteht ein gesteigerter Sauerstoffbedarf und dadurch wird die Erythrozytenproduktion gesteigert, was wiederum zu einer Erythrozytose führt. Diese bedingt mit der Unreife der Leber eine Hyperbilirubinämie des Kindes nach der Geburt. (12)

Wie bereits erwähnt, leiden Neugeborene von nicht gut eingestellten diabetischen Müttern nach der Entbindung häufiger an einem Atemnotsyndrom. Dies kann durch den hemmenden Einfluss des Hyperinsulinismus auf die Surfactantproduktion erklärt werden. (12)

Da nach der Geburt zwar die Hypertrophie der kindlichen  $\beta$ -Zellen und damit die vermehrte Insulinproduktion anfangs bestehen bleibt, jedoch kein erhöhter Blutzuckerspiegel mehr vorliegt, kommt es bei Kindern diabetischer Mütter häufiger zu einer postpartalen Hypoglykämie. (12)

Diese oben angeführten klinischen Symptome der möglichen Komplikationen werden als diabetische Fetopathie zusammengefasst (12).

Auch das Risiko für einen IUFT ist bei Frauen mit GDM erhöht (38), jedoch nur, wenn dieser nicht diagnostiziert und nicht adäquat therapiert ist (12,39).

Zusätzlich zu diesen akuten Folgen sind auch Langzeitfolgen für das Kind einer Mutter mit Gestationsdiabetes möglich. Die derzeitige Datenlage weist auf ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und Diabetes mellitus Typ II im späteren Leben des Kindes hin (40,41).

## 1.9.2 Mütterliche Komplikationen

In der HAPO-Studie 2010 zu Präeklampsie zeigte sich eine Korrelation zwischen einer erhöhten Blutglukose und dem Auftreten einer Präeklampsie (42). Auch in anderen Studien konnte ein erhöhtes Risiko für hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft festgestellt werden (43,44).

Weiters besteht ein gehäuftes Auftreten von Harnwegsinfekten bei Frauen mit GDM (45), welche wiederum vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit begünstigen (12).

Die Makrosomie des Kindes führt zu einem erhöhten Risiko für höhergradige Dammverletzungen, Schnittentbindungen, Chorioamnionitis und postpartale Hämorrhagie (36,37).

Bezüglich möglicher Langzeitfolgen ergab sich in mehreren Studien, dass Mütter mit GDM, ebenso wie ihre Kinder, im weiteren Leben signifikant häufiger an einem metabolischen Syndrom oder einem Diabetes mellitus leiden als Frauen ohne Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte (46–48).

In anderen Arbeiten wurde das Langzeit-follow-up bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen, die während einer Schwangerschaft an einem GDM litten, untersucht. *Retnakaran et al.* kamen zu dem Schluss, dass Mütter mit einem GDM in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen (49). Während *Kessous et al.* diese Hypothese mit ihrer Studie bestätigten (50), stellten *Shah et al.* das gehäufte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach einem GDM in einen Zusammenhang mit der erhöhten Prävalenz an Diabetes mellitus Typ II bei Frauen mit Gestationsdiabetes in ihrer Vorgeschichte (51).

Lag in einer Vorschwangerschaft schon einmal ein Gestationsdiabetes vor, so ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, in einer erneuten Gravidität wieder an einem zu erkranken (52).

## 1.10 APGAR-Score

Der APGAR-Score wurde 1952 von Virginia Apgar entwickelt und dient zur Evaluierung des klinischen Zustandsbildes des Neugeborenen. Folgende Parameter werden jeweils in der ersten, fünften und zehnten Lebensminute eruiert und dokumentiert. (53)

**Tabelle 4:** APGAR-Score (53)

	Appearance/ Hautkolorit	Pulse/ Herzfrequenz	Grimace/ Reaktion beim Absaugen	Activity/ Muskeltonus	Respiration/ Atmung
0 Punkte	Zyanose oder Blässe	fehlt	fehlt	schlaff	keine
1 Punkt	Akrozyanose	< 100/min	wenig Reaktion/ grimassiert	leichte Beugung der Extremitäten	insuffizient
2 Punkte	rosig	> 100/min	schreit	Beugetonus/aktive Bewegung	suffizient

Nach dem obigen Schema zählt man die Punkte zusammen und kann so das Befinden des Kindes einschätzen. In der ersten Lebensminute würden Werte zwischen acht und zehn auf einen guten, ein Score zwischen fünf und sieben auf einen beeinträchtigten und Werte unter vier auf einen stark beeinträchtigten Zustand hindeuten. Bei einem vitalen, gesunden Neugeborenen würde man einen APGAR-Score über acht in der ersten Lebensminute und über neun in der fünften und zehnten Minute nach der Geburt erwarten. Der APGAR-Score dient lediglich zur Einschätzung, ob eine Adaptationsstörung vorliegt, jedoch erlaubt er keine Rückschlüsse auf die Ursache. (12)

### **1.11 Nabelschnurarterien- und Nabelschnurvenen-pH-Wert (N<sub>ApH</sub> und N<sub>VpH</sub>)**

Vor allem der N<sub>ApH</sub>-Wert wird zusätzlich zum APGAR-Score zur Beurteilung des kindlichen Zustandes nach der Geburt verwendet. Laut Graham et al. (54) liegt der N<sub>ApH</sub>-Wert eines Reifgeborenen bei  $7,27 \pm 0,07$ . Bei einem pH-Wert zwischen 7,20 und 7,10 spricht man von einer leichten, zwischen 7,10 und 7,00 von einer mittelgradigen und bei einem Wert unter 7,00 von einer schweren Azidose des Neugeborenen. Eine leichte Azidose führt bei sonst unauffälliger Anpassung normalerweise zu keinen neurologischen Symptomen oder Ausfällen, während eine schwere Azidose ein Hinweis auf eine Hypoxie des Kindes während der Geburt hindeutet. Unter einem N<sub>ApH</sub>-Wert von 7,00 steigt auch

das Risiko für eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und damit für bleibende neurologische Schäden und perinatalem Tod (12).

Der Nabelschnurvenen-pH-Wert kann Hinweise für eine mögliche Ursache der kindlichen Azidose geben (55).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse, die an der klinischen Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurde. Dafür wurden Patientinnendaten zwischen Jänner 2016 und März 2018 erhoben und ausgewertet. Ziel dieser Studie ist es, das maternale und kindliche Schwangerschaftsoutcome unter verschiedenen Therapiekonzepten zu vergleichen.

Dafür wurden die Patientinnen zur Datenauswertung in drei Hauptgruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Patientinnen, die keine medikamentöse Therapie benötigten, um eine euglykämische Stoffwechsellage zu erzielen und somit nur mit der empfohlenen Lifestylemodifikation das Therapieziel erreichten (Lifestylemodifikationsgruppe)
- Gruppe 2: Patientinnen mit Insulintherapie (Insulingruppe)
- Gruppe 3: Patientinnen mit Metformintherapie (Metformingruppe)

Es gab auch Patientinnen, die sowohl mit Metformin als auch mit Insulin therapiert wurden. Diese wurden in eine eigene Gruppe (Gruppe 4) zusammengefasst, jedoch beinhaltete diese nur 17 Patientinnen und damit war die Fallzahl für die Datenauswertung und statistische Analyse zu gering. Darum wurde diese Gruppe im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen.

Außerdem gab es noch ein Kollektiv an Frauen, welches aufgrund von Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen oder weil sie mit Metformin keine ausreichende euglykämische Stoffwechsellage erreichten, von einer Metformintherapie auf eine Behandlung mit Insulin umgestellt wurden. Diese wurden ebenso als eigene Gruppe (Gruppe 5) zusammengefasst und nur bezüglich einzelner Parameter statistisch ausgewertet und mit der Metformingruppe (Gruppe 3) verglichen, da dieses Kollektiv mit einer Fallzahl von 12 Patientinnen ebenfalls zu gering war, um es als Hauptgruppe mit den anderen zu vergleichen.

Weiters wurden einige Parameter nur in ihrer Häufigkeit beschrieben und nicht statistisch miteinander verglichen, da sie so selten vorkamen und deshalb eine statistische Analyse nicht aussagekräftig wäre.

## **2.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte auf Basis eines Patientenregisters, in dem alle Patientinnen eingetragen werden, die in der Ambulanz aufgrund eines Gestationsdiabetes untersucht oder/und behandelt werden. Die genaueren Angaben zu den Patientinnencharakteristika und die Daten bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs, der Geburt und des Kindes wurden dann aus „openMedocs“ und dem Geburtendokumentationssystem „viewpoint“ entnommen. „OpenMedocs“ ist ein Dokumentationssystem, welches in allen KAGes-Krankenanstalten zur ärztlichen und pflegerischen Dokumentation verwendet wird. „viewpoint“ hingegen wird zur Dokumentation prä-, peri- und postpartaler Daten zur Schwangeren-, Geburts- und Wochenbettbetreuung in allen steirischen Landeskrankenhäusern genutzt.

Für diese Studie wurden die Daten aller Frauen, die zwischen 01.01.2016 und 31.03.2018 wegen eines GDM die geburtshilfliche Ambulanz der Universitätsfrauenklinik aufgesucht hatten und die den Einschlusskriterien entsprachen, akquiriert.

Die Daten wurden in einer Microsoft-Excel-Datei gesammelt und später mit fortlaufender Nummerierung pseudonymisiert.

## **2.3 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patientinnen, bei denen während der Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde und die zwischen 01.01.2016 und 31.03.2018 an der klinischen Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Graz diesbezüglich betreut wurden.

## **2.4 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden:

- Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften
- Patientinnen mit präexistentem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Patientinnen mit bekanntem PCO-Syndrom
- Patientinnen, die sowohl Insulin als auch Metformin erhielten (Gruppe 4)

- Patientinnen, die nicht in einem steirischen Landeskrankenhaus entbunden haben
- Patientinnen, die die Therapie abgebrochen oder die Medikamente nicht ordnungsgemäß eingenommen haben
- Patientinnen, die die regelmäßigen Kontrolltermine nicht eingehalten haben
- Patientinnen, die nicht nach dem standardisierten Protokoll abgeklärt und behandelt wurden
- Patientinnen, zu deren Schwangerschafts- und Therapieverlauf zu wenig Daten vorlagen, da sie auch außerhalb der Universitätsfrauenklinik betreut wurden
- Patientinnen mit auffälligem oGTT, aber ohne Abklärung an der Universitätsfrauenklinik Graz.

## 2.5 Erhobene Parameter

### 2.5.1 Hauptzielgröße

Als Hauptzielgröße wurde das Geburtsgewicht der Kinder untersucht. Es wurde das Gewicht der Kinder zwischen den verschiedenen Hauptgruppen der Mütter verglichen. Als Maßeinheit diente Gramm (g).

### 2.5.2 Nebenzielgrößen

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter untersucht:

- Maternale Charakteristika zum Gruppenvergleich:
  - Alter in Jahren bei der Entbindung
  - BMI vor der Schwangerschaft
  - Nikotinkonsum während der Schwangerschaft
  - Konzeptionsart: Spontane Konzeption, IVF, ICSI
  - Diabetes mellitus in der Familienanamnese
  - Gravidität
  - Parität
  - Aborte vor dieser Schwangerschaft
  - Präexistenter Hypertonus
  - Schilddrüsenerkrankungen
  - Chronische Nephropathie
  - Autoimmunerkrankungen

- SLE und/oder APLS
- St. p. GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- St. p. Geburtsgewicht über 4000 g in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- St. p. „adverse maternal outcome“ (umfasst: schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH), Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom in einer vorangegangenen Schwangerschaft)
- St. p. Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- St. p. IUGR/SGA in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- St. p. Sectionem
- Kindliche Parameter
  - Gestationsalter in SSW bei der Geburt
  - Geburtsmodus (Spontangeburt, primäre Sectio, sekundäre Sectio, Vakuumextraktion, Forcepsentbindung)
  - Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der 37. SSW)
  - Intrauteriner Fruchttod
  - APGAR 10
  - pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie und aus der Nabelschnurvene
  - Insulin im Nabelschnurblut in  $\mu\text{U/ml}$
  - C-Peptid im Nabelschnurblut in  $\text{nU/ml}$
  - Makrosomie (Geburtsgewicht über der 95. Perzentile)
  - Wachstumsretardierung (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile)
  - Aufnahme des Kindes auf die NICU nach der Geburt
  - „Adverse neonatal outcome“ (umfasst: Schulterdystokie, Asphyxie, Atemnotsyndrom, NEC, IVH)
- Maternales Outcome
  - Mittlere Blutglukose (MBG) vor Therapiebeginn und vor Entbindung in  $\text{mg}\%$
  - Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
  - „Adverse maternal outcome“ (umfasst: Präeklampsie, Eklampsie, Ppropfpräeklampsie, HELLP-Syndrom)
  - Wundheilung per secundam

- „Severe maternal perinatal morbidity“ (umfasst: vorzeitige Plazentalösung, postpartale Hämorrhagie, disseminierte intravasale Coagulation (DIC), Lungenödem, Nierenversagen, Leberversagen, Insult, Tod)

## **2.6 Limitationen**

Aus unterschiedlichen Gründen war es nicht möglich, von allen Patientinnen alle Daten zu erheben. Vor allem die Akquirierung der anamnestischen Informationen bezüglich Vorschwangerschaften stellte sich als schwierig heraus, da viele Frauen in vorangegangenen Schwangerschaften in anderen Krankenanstalten, teilweise auch in anderen Ländern, betreut wurden und auch dort entbunden hatten. Dadurch war die Datenerhebung über den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt, das Wochenbett und das Befinden des Kindes teilweise unvollständig.

Viele der Frauen, die während der Vorschwangerschaft in einem anderen Land lebten, gaben bei der Anamneseerhebung an, damals nicht an GDM erkrankt zu sein, jedoch muss hier berücksichtigt werden, dass in einigen Ländern nicht auf Gestationsdiabetes gescreent wird. Darum wäre es möglich, dass diese Patientinnen zwar einen GDM hatten, aber nicht darüber in Kenntnis waren, da sie diesbezüglich nie untersucht wurden.

Weiters konnten die Daten zu manchen Parametern aufgrund unvollständiger Dokumentation im „viewpoint“ und im „openMedocs“ nicht erhoben werden. Als Beispiel dafür können das Nabelschnurinsulin und das Nabelschnur-C-Peptid genannt werden.

## **2.7 Statistische Analyse**

Alle Variablen wurden einem Plausibilitätscheck und einer Ausreißerdiagnostik unterzogen. Mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit wurden kategorielle Variablen auf ihre Zusammenhänge hin überprüft. Für die Testung von Gruppenunterschieden wurde bei nicht normalverteilten Parametern für Mehrgruppenvergleiche der Kruskal-Wallis-Test angewendet, bei normalverteilten Parametern die Methode der einfaktoriellen ANOVA. Bei beiden Verfahren zu den Mehrgruppenvergleichen wurden Korrekturverfahren für das multiple Testen berücksichtigt. Für den Zweigruppenvergleich der Therapieumstellerinnen mit der Metformingruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test oder der unabhängige t-Test verwendet. Die Überprüfung der Annahme auf Normalverteilung erfolgte über den Shapiro-Wilk oder Kolmogorov-Smirnov-Test inklusive visueller Dateninspektion mittels Q-Q Plots. Für die statistische Auswertung der Daten wurde SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)

verwendet. Ein p-Wert kleiner als 0.05 für zweiseitiges Testen wurde als statistisch signifikant festgelegt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Gruppeneinteilung nach Therapiekonzept**

Insgesamt wurden 447 Frauen mit Gestationsdiabetes in die Studie eingeschlossen. Davon erreichten 199 (44,5 %) durch Diät und Bewegung eine euglykämische Stoffwechsellage und benötigten keine weitere medikamentöse Therapie bezüglich des Gestationsdiabetes (Gruppe 1). 248 Patientinnen (55,48 %) erreichten mit lifestylemodifizierenden Maßnahmen keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle und mussten zusätzlich medikamentös behandelt werden. 166 Frauen (37,1 %) erhielten zusätzlich zur Lifestylemodifikation eine Insulintherapie (Gruppe 2), während 65 Patientinnen (14,5 %) mit Metformin behandelt wurden (Gruppe 3). Die restlichen 17 Patientinnen (3,8 %) erhielten sowohl Insulin als auch Metformin (Gruppe 4). Da dies eine zu geringe Fallzahl für eine vergleichende statistische Analyse ergibt, wurden diese im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen.

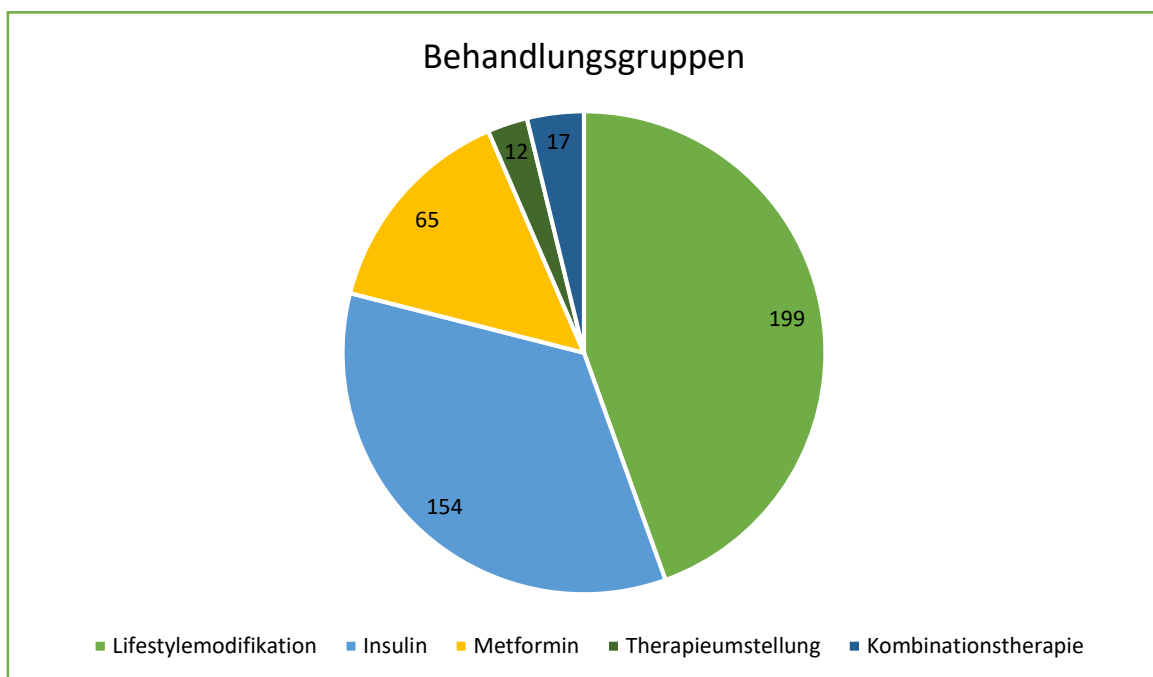
Unter den 166 Frauen, die mit Insulin therapiert wurden, befanden sich zwölf Patientinnen, die zu Beginn Metformin erhielten und dann aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichender Blutzuckerkontrolle unter der Metformintherapie auf eine Behandlung mit Insulin umgestellt wurden. Diese Frauen wurden anschließend in einer eigenen Gruppe zusammengefasst (Gruppe 5) und, soweit aufgrund der geringen Fallzahl der Therapieumsteller-Gruppe möglich, statistisch ausgewertet und mit den anderen Gruppen verglichen.

Durch den nachträglichen Ausschluss der zwölf Frauen mit einer Therapieumstellung und der 17 Patientinnen mit einer kombinierten Metformin- und Insulintherapie, ergab sich eine endgültige Fallzahl von 418 Patientinnen.

**Tabelle 5:** Anzahl und Anteil der Patientinnen an den verschiedenen Behandlungsgruppen vor (primäre(r) Anzahl und Anteil) und nach (endgültige(r) Anzahl und Anteil) dem Ausschluss der Frauen mit einer Therapieumstellung

	Primäre Anzahl (Prozentanteil)	endgültige Anzahl (Prozentanteil)
Gruppe 1: <b>Lifestylemodifikation</b>	199 (44,5%)	199 (46,3%)
Gruppe 2: <b>Insulin</b>	166 (37,1%)	154 (38,6%)
Gruppe 3: <b>Metformin</b>	65 (14,5%)	65 (15,1%)
Total Hauptgruppen	430 (96,2%)	418 (100%)
Gruppe 4: <b>Insulin + Metformin</b>	17 (3,8%)	17
Gruppe 5: <b>Therapieumstellung</b>		12
Total	447 (100%)	447

**Abbildung 1:** Endgültige Anzahl der Patientinnen in den Behandlungsgruppen



## 3.2 Maternale Charakteristika

### 3.2.1 Alter

Das Alter der Patientinnen konnte in allen Fällen erhoben und dokumentiert werden. Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt lag das mittlere Alter der Frauen bei 31,8 Jahren (SD 5,4). Das Minimum betrug 18 und das Maximum 45 Jahre.

### 3.2.2 Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft

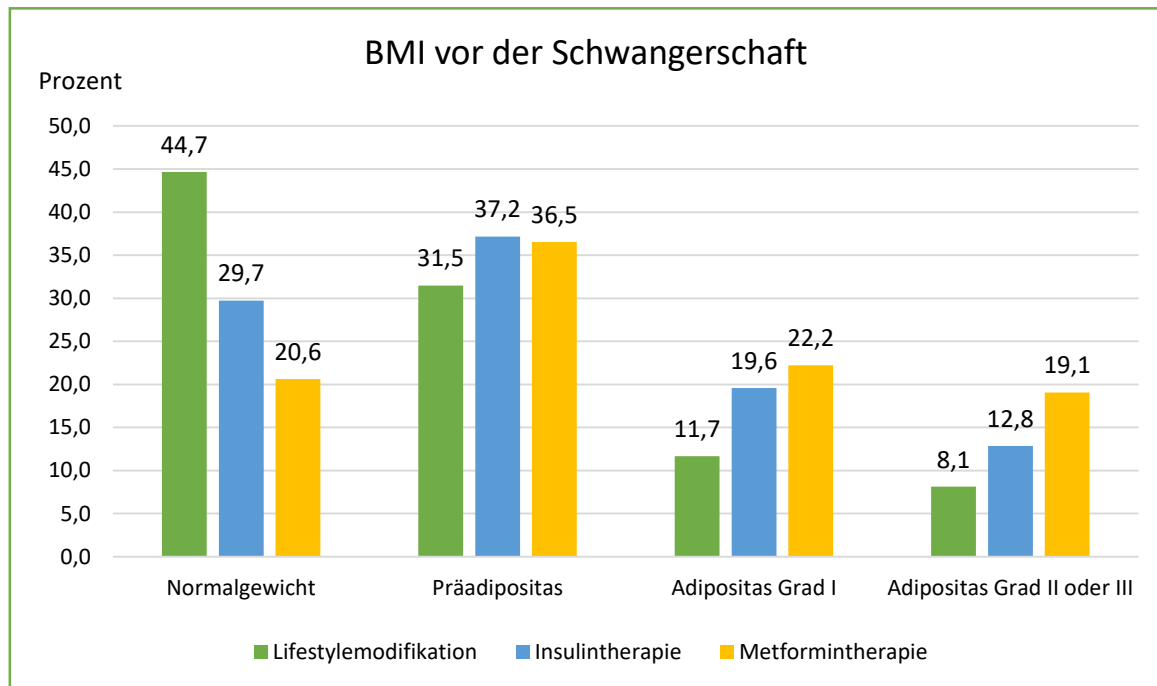
Der BMI der Patientinnen vor der Schwangerschaft konnte bei 408 Frauen (97,6 %) erhoben werden. Im Median lag der BMI der Lifestylemodifikationsgruppe bei  $25,1 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>, der Insulingruppe bei  $27,2 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup> und der Metformingruppe bei  $29,3 \pm 6,8$  kg/m<sup>2</sup>.

In der Lifestylemodifikationsgruppe war der Body-Mass-Index signifikant niedriger als in den beiden anderen Hauptgruppen ( $p < 0,001$ ). Beim Vergleich des BMI der Frauen aus der Insulingruppe mit dem BMI der Patientinnen aus der Metformingruppe ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 6:** Einteilung der Patientinnen mittels BMI-Klassifikation laut WHO – Anzahl und Prozentanteil innerhalb der Behandlungsgruppe

BMI-Klassifikation laut WHO	BMI in kg/m <sup>2</sup>	Lifestylemodifikationsgruppe	Insulingruppe	Metformingruppe	Gesamt (Prozent vom Gesamtkollektiv)
Adipositas Grad II oder III	$\geq 35$	16 (8,12 %)	19 (12,84 %)	12 (19,05 %)	47 (11,52 %)
Adipositas Grad I	34,9 - 30	23 (11,68 %)	29 (19,59 %)	14 (22,22 %)	66 (16,18 %)
Praeadipositas	29,9 - 25	62 (31,47 %)	55 (37,16 %)	23 (36,51 %)	140 (34,31 %)
Normalgewicht	24,9 - 18,5	88 (44,67 %)	44 (29,73 %)	13 (20,63 %)	145 (35,54 %)
Untergewicht	$\leq 18,5$	8 (4,06 %)	1 (0,68 %)	1 (1,59 %)	10 (2,45 %)

**Abbildung 2:** Prozentanteil innerhalb der Gruppe an den verschiedenen Gewichtsgraden der BMI-Klassifikation nach der WHO



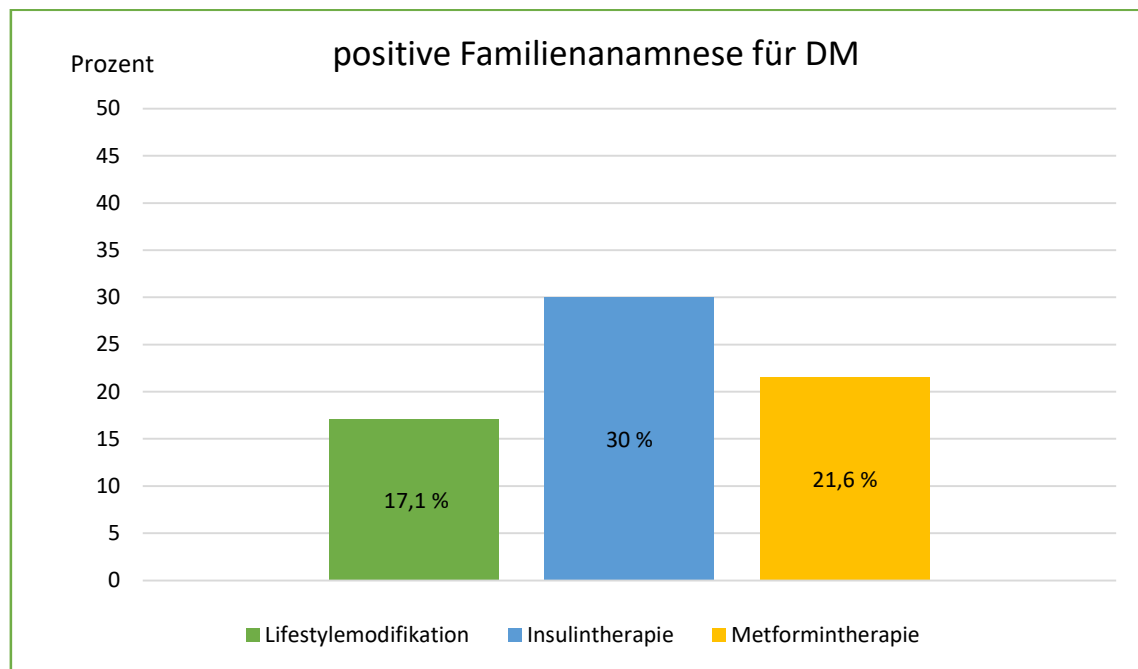
### 3.2.3 Mütterliche Anamnese (Nikotinabusus, Konzeptionsart und Familienanamnese)

Informationen zum Nikotinkonsum konnten bei 414 Frauen (99,0 %), zur Konzeptionsart nur von 325 Patientinnen (77,8 %) gesammelt werden. Die Anamnese hinsichtlich eines Diabetes mellitus in der Familie konnte in 407 Fällen (97,4%) erhoben werden.

Während in der Insulingruppe 30,0 % der Patientinnen (n = 45) eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus aufwiesen, waren es in der Lifestylemodifikationsgruppe 17,1 % (n = 33) und in der Metformintherapiegruppe 21,6 % (n = 10). Hier ergab sich ein signifikant höherer Anteil an Frauen in der Insulingruppe, die eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus im Vergleich mit den anderen Hauptgruppen (p = 0,001) aufwies.

Bezüglich der Konzeptionsart und dem Nikotinabusus in der Schwangerschaft konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Hauptgruppen festgestellt werden.

**Abbildung 3:** Prozentanteil der Patientinnen mit positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus



### 3.2.4 Gravidität und Parität

Die Anzahl an vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten konnte bei allen Frauen dokumentiert werden. Im Durchschnitt lag die Anzahl an Schwangerschaften, inklusive dieser Schwangerschaft, bei  $2,52 \pm 1,5$  und die Anzahl an Geburten, inklusive dieser Geburt, bei  $2,06 \pm 1,22$ . Bezüglich beider Parameter ergab sich in der statistischen Analyse ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ). Dieser äußerte sich dadurch, dass die Patientinnen aus der Lifestylemodifikationsgruppe im Durchschnitt weniger Schwangerschaften und Geburten in der Anamnese aufwiesen als die Patientinnen der anderen beiden Hauptgruppen. Jedoch dürfte dieser signifikante Unterschied durch einzelne Extremwerte zustande gekommen sein.

### 3.2.5 Aborte

Die Anamnese bezüglich Aborte in der mütterlichen Vorgeschichte konnte bei allen Patientinnen erhoben werden. Insgesamt hatten 111 Frauen mindestens eine Fehlgeburt in der Anamnese, das sind 26,6 % des Studienkollektivs.

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Aborte zwischen den drei Hauptgruppen.

**Tabelle 7:** Anzahl und Anteil der Frauen mit Fehlgeburten in der Anamnese

Aborte	Lifestylemodifikationsgruppe (n = 199)	Insulingruppe (n = 154)	Metformingruppe (n = 65)
Gesamt-Anzahl (n = 111)	46	46	19
Anteil in der Gruppe	23,1 %	29,9 %	29,2 %
Anteil an allen Aborten	41,4 %	41,4 %	17,1 %
Anteil insgesamt	11,0 %	11,0 %	4,5 %

### 3.2.6 Vorerkrankungen

Bezüglich maternaler Vorerkrankungen wurden folgende Krankheiten der Mutter erhoben: präexistenter Hypertonus, Schilddrüsenerkrankungen, chronische Nephropathie, Autoimmun- und immunmedierte Erkrankungen, systemischer Lupus erythematodes und Antiphospholipidsyndrom. Daten hinsichtlich dieser Parameter konnten bei 415 Frauen (99,3 %) dokumentiert werden. Insgesamt litten 21 Patientinnen (5,1 %) an einem präexistenten Hypertonus und 70 Frauen (16,8 %) an einer Schilddrüsenerkrankung (umfasst: Hypothyreose, st. p. Thyreodektomie und Immunthyreopathie wie Morbus Basedow oder Hashimoto-Thyreoiditis).

Weder hinsichtlich des Anteiles an Patientinnen mit präexistentem Hypertonus noch bezüglich der Anzahl an Frauen mit Schilddrüsenerkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Während in der Lifestylemodifikationsgruppe zwei Patientinnen an einer chronischen Nephropathie erkrankt waren, litt in den anderen Hauptgruppen keine Frau an dieser Erkrankung.

An Autoimmun- und immunmedierten Erkrankungen (umfasst: Colitis ulcerosa, Morbus Bechterew, Zöliakie, Morbus Crohn, Autoimmunhepatitis) waren sechs Frauen des Studienkollektivs erkrankt.

Es gab innerhalb der Studie keine Frau, die an SLE erkrankt war und eine, die an APLS litt. Diese war der Metformingruppe zugeteilt. Durch die geringe Prävalenz dieser Erkrankungen

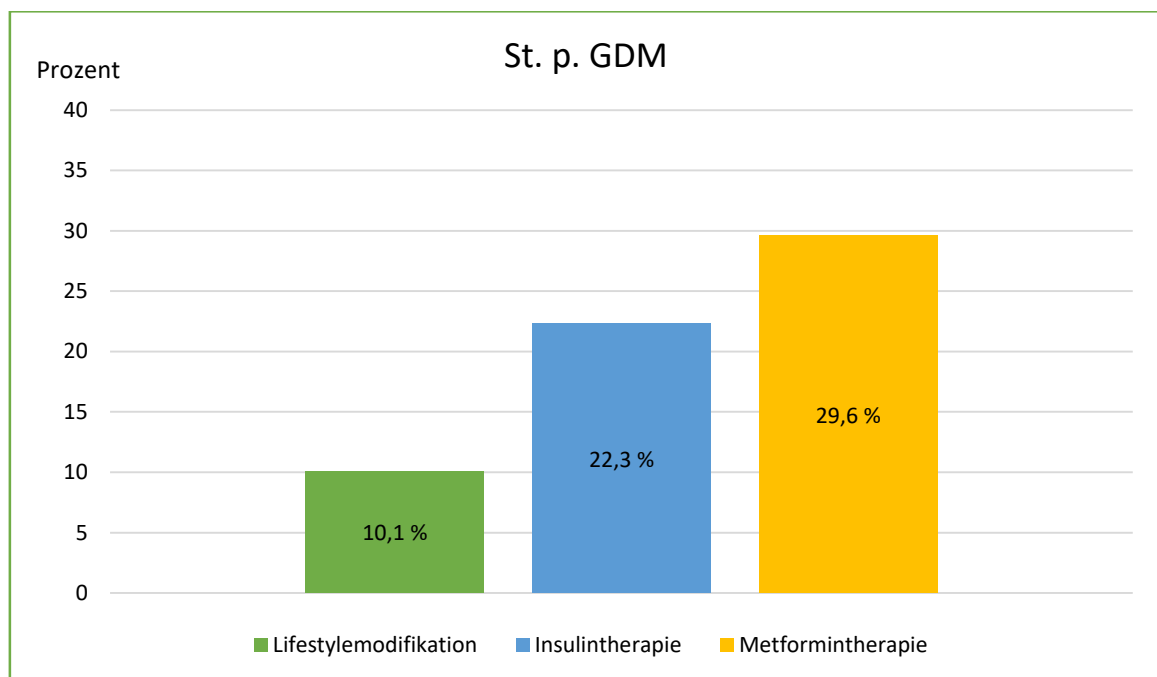
(chronische Nephropathie, Autoimmun- und immunmedierte Erkrankungen, SLE und APLS) in unserem Studienkollektiv wurden lediglich die Häufigkeiten beschrieben.

### 3.2.7 St. p. Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft

Daten bezüglich eines GDM in einer Vorschwangerschaft konnten in 353 Fällen (84,4 %) gesammelt werden.

Während in der Lifestylemodifikationsgruppe 17 Patientinnen (10,1 %) einen GDM in der Vorgeschichte aufwiesen, lag bei 29 Frauen (22,3 %) der Insulingruppe und bei 16 Patientinnen (29,6 %) der Metformintherapie ein GDM in einer Vorschwangerschaft vor. Sowohl in der Insulin- als auch in der Metformintherapie zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Frauen mit einem Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft als in der Lifestylemodifikationsgruppe ( $p = 0,001$ ).

**Abbildung 4:** Prozentanteil der Patientinnen mit einem GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft

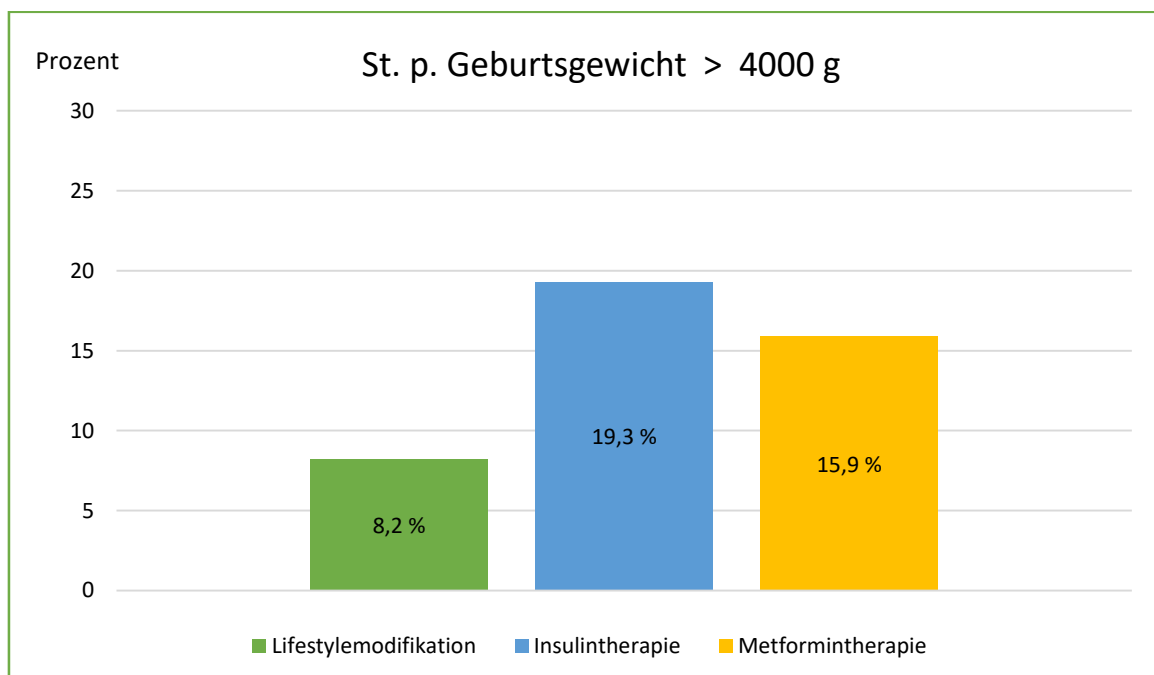


### 3.2.8 St. p. Geburtsgewicht > 4000 g

In 404 Fällen (96,7 %) konnten Informationen darüber eingeholt werden, ob die Patientinnen schon ein Kind über 4000 g geboren hatten.

Insgesamt hatten 54 Patientinnen schon ein Kind über 4000 g geboren, dies sind 13,4 % des Studienkollektivs. Die Anzahl dieser Patientinnen lag in der Insulingruppe bei 28 Frauen (19,3 %), in der Lifestylemodifikationsgruppe bei 16 Frauen (8,2 %) und in der Metformintherapie bei zehn Frauen (15,9 %). Die statistische Analyse zeigte im Vergleich mit den anderen Hauptgruppen in der Insulingruppe einen signifikant höheren Anteil an Frauen, die schon vor dieser Schwangerschaft ein Kind über 4000 g geboren hatten ( $p = 0,009$ ).

**Abbildung 5:** Prozentanteil der Patientinnen, die schon ein Kind über 4000 g geboren hatten



### 3.2.9 St. p. „adverse maternal outcome“

Als „adverse maternal outcome“ wurden folgende Erkrankungen einer Vorschwangerschaft zusammengefasst: schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom. Bezüglich dieser Krankheiten konnten in 317 Fällen (75,8 %) Informationen gesammelt werden.

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der genannten Erkrankungen in der Vorgeschichte der Patientinnen der unterschiedlichen Gruppen, wobei auch nur 19 Frauen insgesamt in einer vorangegangenen Schwangerschaft an einer dieser Krankheiten litten.

### 3.2.10 St. p. Frühgeburt

Die Anamnese bezüglich Frühgeburten in der mütterlichen Vorgeschichte konnte bei allen Patientinnen erhoben werden.

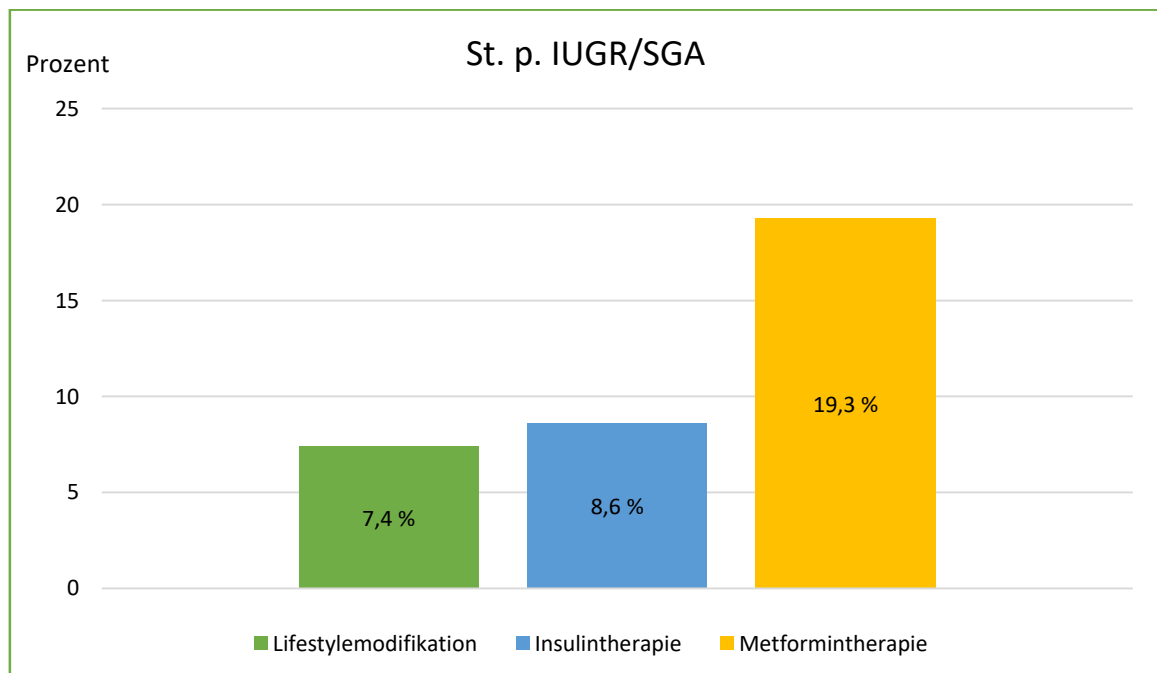
Insgesamt wiesen 29 Frauen (6,9 %) eine Frühgeburt in der Anamnese auf. Statistisch gesehen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich vorangegangener Frühgeburten zwischen den Frauen in den unterschiedlichen Gruppen.

### 3.2.11 St. p. IUGR/SGA

Daten darüber, ob die Patientin schon einmal ein Kind mit Wachstumsretardierung (IUGR) oder mit einem Gewicht unter der zehnten Perzentile (SGA) geboren hat, konnten in 386 Fällen (88,7 %) gesammelt werden.

In der Insulingruppe gaben 12 Frauen (8,6 %) und in der Lifestylemodifikationsgruppe 14 Frauen (7,4 %) an, schon ein Kind mit IUGR/SGA geboren zu haben, während es in der Metformintherapie elf Patientinnen (19,3 %) waren. Die statistische Analyse ergab bezüglich dieses Parameters einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen ( $p = 0,024$ ).

**Abbildung 6:** Prozentanteil der Patientinnen, die schon ein Kind mit IUGR/SGA geboren hatten

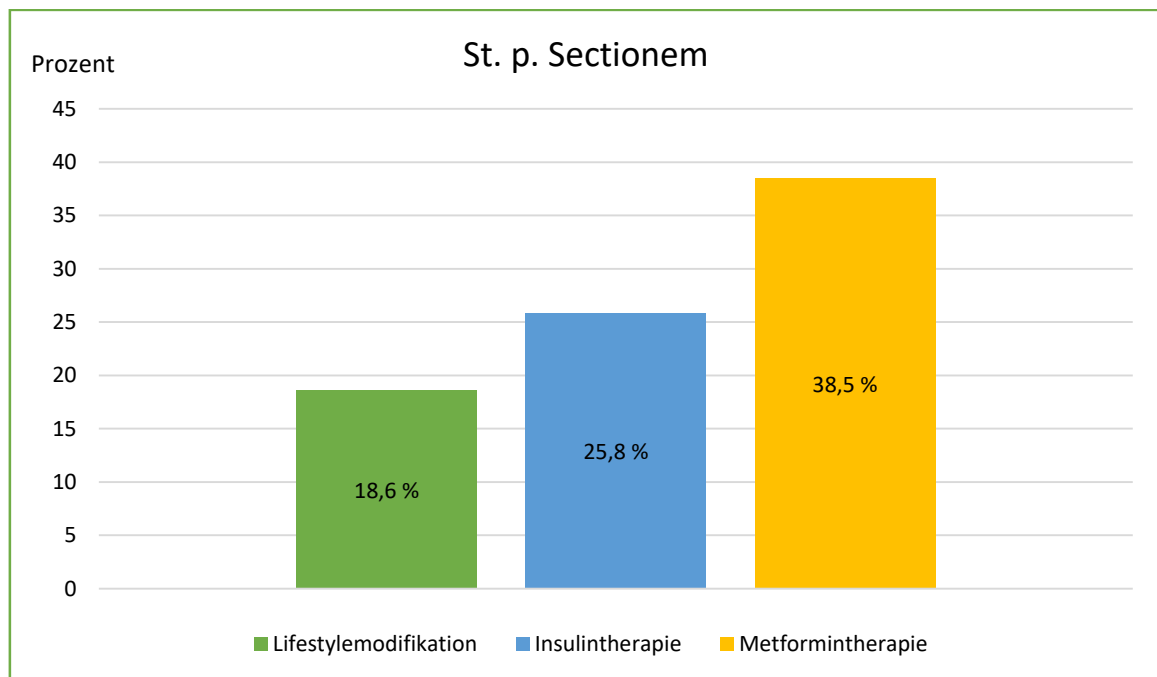


### 3.2.12 St. p. sectionem

In 415 Fällen (99,3 %) konnten Informationen hinsichtlich stattgehabter Kaiserschnitte in der Vorgeschichte der Patientinnen erhoben werden.

Während 37 Patientinnen (18,6 %) der Lifestylemodifikationsgruppe schon einen Kaiserschnitt in der Vorgeschichte hatten, zeigte sich, dass 39 Frauen (25,8 %) aus der Insulingruppe schon operativ entbunden hatten. In der Metformintherapie lag der Anteil der Patientinnen mit einer vorangegangenen Sectio bei 38,5 % (25 Frauen). Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Hauptgruppen bezüglich der Anzahl der Frauen, welche einen Kaiserschnitt in der Anamnese aufwiesen ( $p = 0,005$ ).

**Abbildung 7:** Prozentanteil der Patientinnen, die schon per Kaiserschnitt entbunden hatten



## 3.3 Kindliche Parameter

### 3.3.1 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen konnte in allen Fällen dokumentiert und analysiert werden. Im Rahmen dieser Studie wurde sowohl das Geburtsgewicht der reifgeborenen Kinder als auch das Gewicht aller Neugeborenen (Reifgeburten plus Frühgeburten) zwischen den Gruppen verglichen. Im Durchschnitt wiesen die Reifgeborenen ein

Geburtsgewicht von  $3366,4 \pm 444,1$  g auf, während der Mittelwert des Gewichts aller Neugeborenen bei  $3312,5 \pm 499,1$  g lag.

In beiden Analysen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Tabelle 8:** Mittelwert und Standardabweichung des Geburtsgewichts der reifgeborenen Kinder und aller Neugeborenen

	Lifestylemodifikations- gruppe	Insulingruppe	Metformingruppe
Geburtsgewicht Reifgeborene	$3367,6 \pm 426,6$ g	$3369,7 \pm 436,9$ g	$3355,4 \pm 512,2$ g
Geburtsgewicht aller Neugeborenen	$3287,3 \pm 510$ g	$3338,3 \pm 474,4$ g	$3328,8 \pm 526,1$ g

### 3.3.2 Makrosomie und small-for-gestational-age

Daten bezüglich des Vorliegens einer Makrosomie oder eines SGA-Neugeborenen konnten bei allen Kindern eingeholt werden.

Hinsichtlich dieser beiden Parameter zeigt sich in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Hauptgruppen, wobei 51 Neugeborene ein Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile und elf der Kinder eine Makrosomie aufwiesen.

**Tabelle 9:** Anzahl (und Anteil der Neugeborenen innerhalb der Hauptgruppen der Mütter) der Kinder mit Makrosomie oder SGA

	Lifestyle- modifikationsgruppe	Insulingruppe	Metformingruppe	gesamt
SGA	27 (13,6 %)	16 (10,4 %)	8 (12,3 %)	51 (12,2 %)
Makrosomie	3 (1,5 %)	6 (3,9 %)	2 (3,1 %)	11 (2,6 %)

### 3.3.3 Gestationsalter bei der Geburt

Die Daten hinsichtlich des Gestationsalters der Kinder bei der Geburt konnten in allen Fällen gesammelt werden. Bei den Kindern, deren Mütter der Insulingruppe zugeteilt waren, lag das Gestationsalter bei Geburt im Median bei 39 + 0 SSW. Die Patientinnen der Lifestylemodifikationsgruppe haben ihre Kinder im Median drei Tage später, also in der 39 + 3 SSW, entbunden. Die mediane Schwangerschaftsdauer in der Metformingruppe lag bei 39 + 1 SSW.

Bezüglich dieses Parameters ergab die statistische Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen der Insulin- und der Lifestylemodifikationsgruppe ( $p = 0,003$ ).

### 3.3.4 Geburtsmodus

Der Geburtsmodus konnte von allen Frauen in der Studie dokumentiert und analysiert werden. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Hauptgruppen festgestellt werden.

**Tabelle 10:** Anzahl (und Anteil der Frauen innerhalb der Hauptgruppen) der Patientinnen bezüglich der unterschiedlichen Geburtsmodi

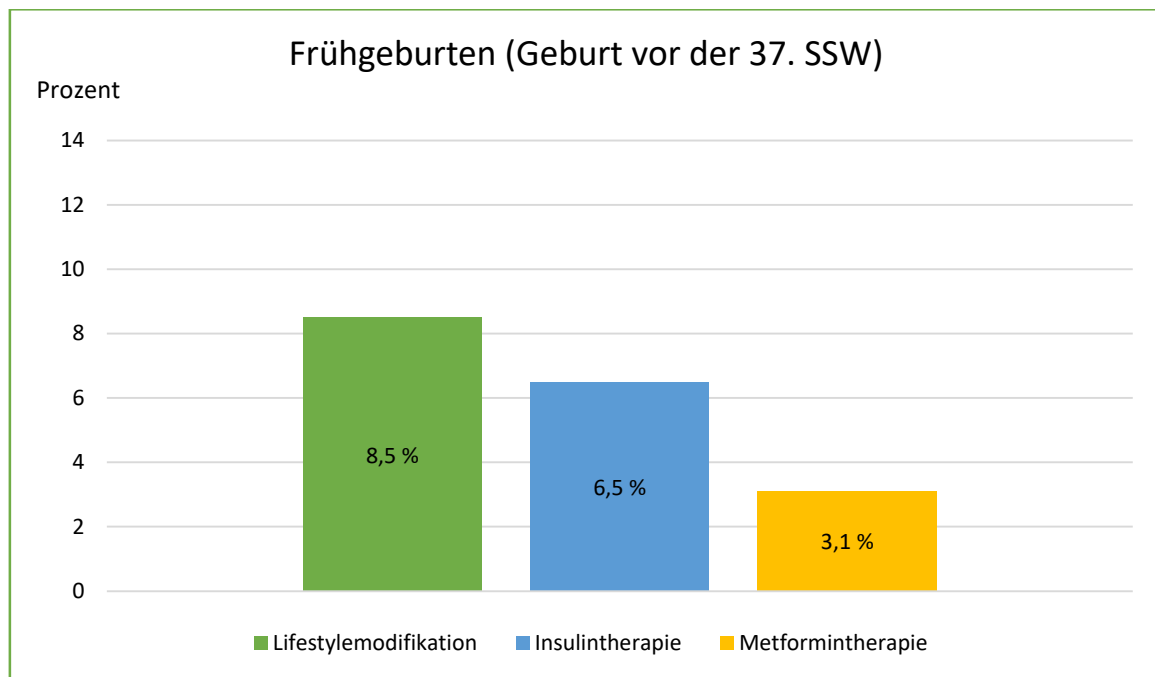
	Lifestyle-modifikationsgruppe	Insulingruppe	Metformingruppe	gesamt
Spontangeburt	111 (55,80 %)	80 (51,90 %)	30 (46,20 %)	221 (52,9 %)
Vaginal operative Entbindung	22 (11,10 %)	15 (9,70 %)	6 (9,20 %)	43 (10,20 %)
Sectio gesamt	66 (33,2 %)	59 (38,3 %)	29 (44,6 %)	154 (36,8 %)
Primäre Sectio	29 (14,60 %)	34 (22,10 %)	14 (21,50 %)	77 (18,40 %)
Sekundäre Sectio	37 (18,60 %)	25 (16,20 %)	15 (23,10 %)	77 (18,40 %)

### 3.3.5 Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der 37 SSW)

Informationen zur Frühgeburtlichkeit der Kinder konnten in allen Fällen erhoben werden. Insgesamt hatten 29 Frauen (6,9 %) eine Frühgeburt, davon waren 17 in der Lifestylemodifikationsgruppe (8,5 % der Frauen in der Lifestylemodifikationsgruppe), zehn

in der Insulingruppe (6,5 % der Frauen in der Insulingruppe) und zwei in der Metformingruppe (3,1 % der Patientinnen der Metformingruppe). Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Frühgeburten zwischen den Hauptgruppen.

**Abbildung 8:** Prozentueller Anteil an Frühgeburten (Geburt vor der 37. SSW) in den Gruppen



### 3.3.6 Intrauteriner Fruchttod (IUFT)

Keine der 418 Patientinnen im Studienkollektiv erlitt in dieser Schwangerschaft einen intrauterinen Fruchttod.

### 3.3.7 APGAR 10

Die APGAR-Werte konnten von 417 Kindern (99,8 %) erhoben werden.

Im Durchschnitt ergab sich ein APGAR 10 Wert von 9,87. Statistisch gesehen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, bezogen auf den APGAR-Wert in der zehnten Lebensminute.

### 3.3.8 Nabelschnur-Insulin und Nabelschnur-C-Peptid

Das Nabelschnur-Insulin konnte in 372 Fällen (89,0 %) ermittelt werden. Vor allem in der Lifestylemodifikationsgruppe fehlten die Daten mehrerer Frauen (Missing-Rate von 18,1 %), während in der Insulin- und Metformingruppe nur die Daten von 4,5 % bzw. 4,6 % der Patientinnen fehlten. Das Nabelschnur-C-Peptid konnte in 365 Fällen (87,3 %) erhoben werden. Diesbezüglich konnten ähnliche Missing-Raten wie beim Nabelschnur-Insulin festgestellt werden: In der Lifestylemodifikationsgruppe konnten die Daten von 20,6 % der Frauen nicht dokumentiert werden, während in der Insulin- und Metformingruppe 5,2 % bzw. 6,2 % Daten fehlten.

Bezüglich dieser beiden Parameter ergab sich in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Hauptgruppen.

**Tabelle 11:** Median, Minimum und Maximum des NS-Insulins in  $\mu\text{u/ml}$

	Lifestyle-modifikationsgruppe	Insulingruppe	Metformingruppe
Median	6,6	6,9	5,15
Minimum	0,5	0,8	0,4
Maximum	68,1	210,6	45,3

**Tabelle 12:** Median, Minimum und Maximum des NS-C-Peptids in  $\text{nu/ml}$

	Lifestyle-modifikationsgruppe	Insulingruppe	Metformingruppe
Median	0,87	0,87	0,81
Minimum	0	0,13	0,15
Maximum	68	6,27	2,9

### 3.3.9 Nabelschnurarterien- und Nabelschnurvenen-pH -Wert

Der Nabelschnurarterien-pH-Wert (NApH) konnte in 378 Fällen (90,6 %) und der Nabelschnurvenen-pH-Wert (NVpH) in 389 Fällen (93,3 %) erhoben werden.

Weder im Vergleich des NApH noch bei der Gegenüberstellung der NVpH-Werte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Analyse festgestellt werden.

### 3.3.10 Aufnahme auf die neonatale Intensivstation (NICU)

Informationen bezüglich einer stationären Aufnahme der Kinder konnten in allen Fällen ermittelt werden. Insgesamt wurden 41 Kinder (9,8 %) auf die NICU aufgenommen, 20 davon waren Kinder von Frauen aus der Lifestylemodifikationsgruppe (10,1 % aus dieser Gruppe). Die Kinder von 17 Patientinnen der Insulingruppe mussten auf die NICU aufgenommen werden. Das sind wiederum elf Prozent der Neugeborenen in der Insulingruppe. In der Metformingruppe mussten vier Neugeborene, also 6,2 % der Kinder, stationär behandelt werden. Im Gruppenvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen.

Neben anderen selteneren Ursachen waren die häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme eine verzögerte Adaptation des Neugeborenen nach der Geburt, eine bakterielle Infektion des Kindes oder die Unreife aufgrund der Frühgeburtlichkeit des Neugeborenen per se.

### 3.3.11 „adverse neonatal outcome“

Als „adverse neonatal outcome“ wurden folgende kindliche Komplikationen und Erkrankungen zusammengefasst: Schulterdystokie, Asphyxie, Atemnotsyndrom, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH). Bezüglich dieser Krankheiten konnten von allen Kindern Informationen gesammelt und analysiert werden.

Insgesamt waren 14 Kinder von einer dieser Komplikationen betroffen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz dieser Erkrankungen in unserem Studienkollektiv wurden lediglich die Häufigkeiten beschrieben.

Keines der Neugeborenen erkrankte an einer nekrotisierenden Enterokolitis oder an einer intraventrikulären Hämorrhagie.

### 3.4 Maternales Outcome

#### 3.4.1 Mittlere Blutglukose (MBG)

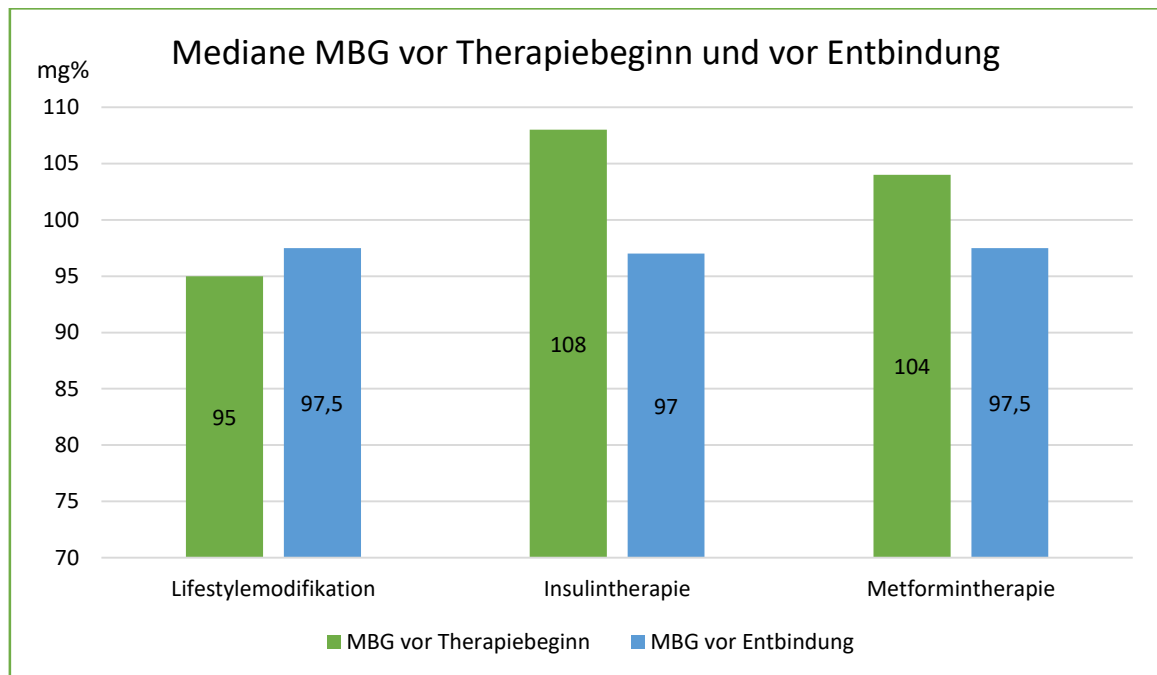
Die mittlere Blutglukose wurde sowohl vor Therapiebeginn (im Rahmen des Blutzuckertagesprofils) als auch vor der Entbindung bei den meisten Patientinnen dokumentiert. Vor Therapiebeginn wurde in 332 Fällen (79,4 %) die MBG dokumentiert. Bezüglich der MBG vor der Entbindung fehlten insgesamt 244 Daten (58,4 %). Vor allem in der Lifestylemodifikationsgruppe wurde die mittlere Blutglukose vor der Geburt nur in wenigen Fällen (20 Frauen) erhoben, da die Bestimmung der MBG in der Lifestylemodifikationsgruppe während der letzten präpartalen Kontrolle nicht Teil des standardisierten Protokolls ist. In der Insulingruppe lag der Median der MBG vor Therapiebeginn bei 108 mg%, in der Lifestylemodifikationsgruppe bei 95 mg% und in der Metformingruppe bei 104 mg%. Bezüglich der MBG vor Therapiebeginn ergab sich in der statistischen Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen allen drei Hauptgruppen ( $p < 0,001$ ).

Hinsichtlich der MBG vor der Entbindung ergab sich in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied im Vergleich der drei Gruppen, jedoch ist hier zu berücksichtigen, dass diese Daten in der Lifestylemodifikationsgruppe nur bei 10,1 % der Frauen erhoben wurden.

**Tabelle 13:** Median und Perzentilen der MBG vor Therapiebeginn und vor Entbindung in mg%

	Lifestyle-modifikationsgruppe	Insulingruppe	Metformingruppe
MBG vor Therapiebeginn	95 (90 – 98)	108 (104 – 113)	104 (101 – 106)
MBG vor Entbindung	97,5 (93,5 – 99,75)	97 (91,75 – 100)	97,5 (95 – 100,75)

**Abbildung 9:** Mediane MBG vor Therapiebeginn und vor Entbindung, Vergleich Lebensstilmodifikations-, Metformin- und Insulingruppe



### 3.4.2 Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH)

Informationen über einen maternalen SIH konnten von 417 Frauen (99,8 %) ermittelt werden. Insgesamt litten 19 Frauen (4,6 %) an einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus. Davon waren neun Patientinnen der Lifestylemodifikationsgruppe zugeteilt (4,5 % der Frauen in der Lifestylemodifikationsgruppe). Sechs Patientinnen der Insulingruppe (3,9 %) und vier Frauen der Metformintherapie (6,2 %) erkrankten in dieser Schwangerschaft an einem SIH. Hinsichtlich dieses Parameters ergab sich in der statistischen Untersuchung kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Hauptgruppen.

### 3.4.3 „adverse maternal outcome“

Unter „adverse maternal outcome“ wurden folgende Krankheiten zusammengefasst: Präeklampsie, Pfropfpräeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom. Es konnten zu diesem Parameter in allen Fällen Daten gesammelt werden.

Insgesamt wiesen 15 Frauen des Studienkollektivs eine dieser Erkrankungen auf, wobei keine an Eklampsie erkrankte.

### 3.4.4 Wundheilung per secundam

Dieser Parameter konnte von allen Frauen erhoben werden.

Vier Studienteilnehmerinnen litten an einer sekundären Wundheilung, zwei waren der Lifestylemodifikationsgruppe und zwei der Insulingruppe zuzuordnen.

### 3.4.5 „severe maternal perinatal morbidity“

Unter „severe maternal perinatal morbidity“ wurden folgende mütterliche Komplikationen zusammengefasst: vorzeitige Plazentalösung, postpartale Hämorrhagie, disseminierte intravasale Coagulation (DIC), Lungenödem, Nierenversagen, Lebersversagen, Insult und Tod. Von allen Patientinnen konnten diesbezüglich Daten erhoben werden.

Insgesamt waren nur acht Frauen von diesen Komplikationen betroffen, wobei in allen acht Fällen eine postpartale Hämorrhagie vorlag (zwei Frauen aus der Lifestylemodifikationsgruppe und sechs Patientinnen der Insulingruppe).

## **3.5 Vergleich der Metformingruppe mit der Therapieumstellungs-Gruppe**

Zwölf Patientinnen, die zu Beginn Metformin erhielten, mussten aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichender Blutzuckerkontrolle unter der Metformintherapie auf eine Behandlung mit Insulin umgestellt werden. Nun wäre es interessant, ob das Outcome dieser Patientinnen und deren Kinder mit dem jener Frauen und Kinder vergleichbar ist, die während der gesamten Schwangerschaft mit Metformin behandelt wurden.

In der statistischen Berechnung ergab sich für keinen der unten angeführten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der Metformingruppe und der Therapieumstellungs-Gruppe.

Die geringe Fallzahl in der Umstellungsgruppe ist in der Interpretation zu berücksichtigen. Da die Fallzahl in der Gruppe der Patientinnen, die von einer Metformintherapie auf eine Insulintherapie umgestellt wurden, mit zwölf Frauen im Vergleich zur Metformingruppe (65 Frauen) sehr klein ist, sind die folgenden statistischen Daten jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und zu deuten.

### 3.5.1 Diabetes mellitus in der Familienanamnese

Informationen zur Familienanamnese konnten bei allen Frauen, mit Ausnahme einer Patientin aus der Metformingruppe, eingeholt werden. In der Metformingruppe wiesen 15,6 % (54 Frauen) und in der Therapieumstellungs-Gruppe 50 % (sechs Frauen) eine positive Familienanamnese für DM auf.

### 3.5.2 St. p. GDM

Bezüglich dieses Parameters konnten von insgesamt 64 Patientinnen (83,1 %) Daten gesammelt werden (54 Frauen bzw. 83,1% aus der Metformingruppe, zehn Frauen bzw. 83,3 % aus der Therapieumstellungs-Gruppe. 16 Patientinnen der Metformingruppe (29,6 %) und zwei Patientinnen der Therapieumstellungs-Gruppe (20 %) gaben an, in einer vorangegangenen Schwangerschaft an einem GDM gelitten zu haben.

### 3.5.3 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht konnte von allen Kindern beider Gruppen erhoben werden. Im Durchschnitt ergab sich in der Metformingruppe ein Geburtsgewicht von  $3328,8 \pm 526,1$  und in der Therapieumstellungs-Gruppe wogen die Kinder im Mittel  $3473,5 \pm 485,1$ .

### 3.5.4 Frühgeburlichkeit (Geburt vor der 37. SSW)

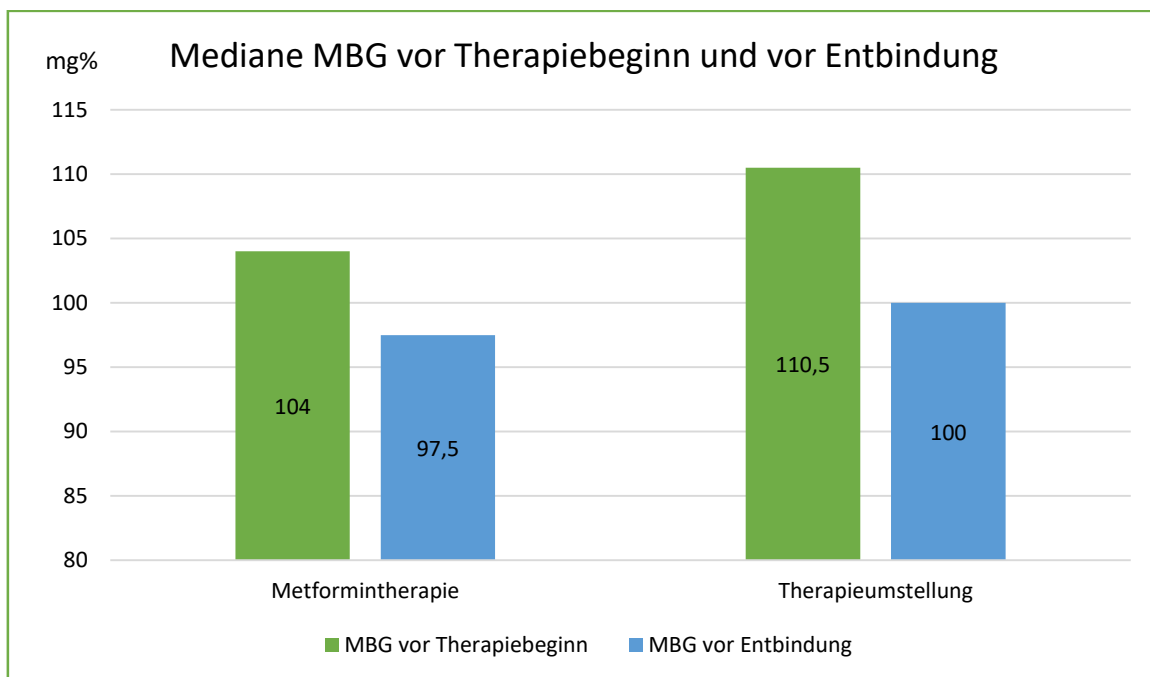
Informationen bezüglich der Frühgeburlichkeit konnten bei allen Patientinnen eingeholt werden. In der Metformingruppe gab es zwei Kinder, welche vor der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, und in der Therapieumstellungs-Gruppe kein Kind.

### 3.5.5 Mittlere Blutglukose (MBG)

Die MBG vor Therapiebeginn konnte in der Therapieumstellungs-Gruppe bei allen und in der Metformingruppe bei 55 der 65 Patientinnen (84,6 %) dokumentiert werden. Die MBG vor der Entbindung konnte in der Therapieumstellungs-Gruppe bei der Hälfte der Frauen (sechs Frauen) und in der Metformingruppe bei 48 der 65 Patientinnen (73,8 %) erhoben werden.

Im Median lag die MBG vor Therapiebeginn in der Metformin-Gruppe bei 104 mg% und in der Therapieumstellungs-Gruppe bei 110,5 mg%. Bezüglich der MBG vor der Entbindung ergab sich in der Metformin-Gruppe ein Median von 97,5 mg% und in der Therapieumstellungs-Gruppe von 100 mg%.

**Abbildung 10:** Mediane MBG vor Therapiebeginn und vor Entbindung, Vergleich Metformin-Gruppe und Therapieumstellungs-Gruppe



### 3.5.6 Nabelschnurinsulin und Nabelschnur-C-Peptid

Das Nabelschnurinsulin konnte in beiden Gruppen bei jeweils drei Frauen nicht dokumentiert werden. Das Nabelschnur-C-Peptid konnte in der Therapieumstellungs-Gruppe ebenfalls bei drei und in der Metformin-Gruppe bei vier Patientinnen nicht erhoben werden.

**Tabelle 14:** Mediane und Perzentilen des NS-Insulin in  $\mu\text{u/ml}$  und des NS-C-Peptid in  $\mu\text{u/ml}$  im Vergleich Metformingruppe und Therapieumstellungs-Gruppe

	Metformingruppe	Therapieumstellungs-Gruppe
Nabelschnurinsulin	5,2 (3,6 – 9,7)	7,5 (3,4 – 18,8)
Nabelschnur-C-Peptid	0,81 (0,68 – 1,92)	0,86 (0,63 – 1,92)

### 3.5.7 Nabelschnurarterien- und Nabelschnurvenen-pH-Wert

In der Metformingruppe konnte der NApH von 53 (81,5 %) und der NVpH von 58 (89,2 %) Neugeborenen dokumentiert werden. In der Therapieumstellungs-Gruppe war es möglich, von allen den NApH und von elf der zwölf Kinder (91,7%) den NVpH zu erheben.

**Tabelle 15:** Mediane und Perzentilen des NApH und der NVpH im Vergleich Metformingruppe und Therapieumstellungs-Gruppe

	Metformingruppe	Therapieumstellungs-Gruppe
NApH	7,29 (7,24 – 7,33)	7,30 (7,19 – 7,34)
NVpH	7,36 (7,32 – 7,39)	7,36 (7,33 – 7,38)

### 3.5.8 APGAR 10

Der APGAR-Wert der zehnten Lebensminute konnte bei einem Kind nicht dokumentiert werden, dieses war der Metformingruppe zugeteilt.

In der Therapieumstellungs-Gruppe wies ein Neugeborenes einen APGAR 10 von neun Punkten, alle anderen einen von zehn Punkten auf. In der Metformingruppe ergaben sich Werte zwischen sieben und zehn.

## 4 Diskussion

Wie die Prävalenz von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2, steigt auch die Anzahl an Frauen, die während der Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes erkranken, weiter an (56). Obwohl Insulin noch immer die erste Wahl in der medikamentösen Behandlung eines GDM darstellt, ist auch die Therapie mit Metformin, einem oralen Antidiabetikum, möglich. Dieses ist bezüglich verschiedener Faktoren, wie zum Beispiel weniger Hypoglykämien und besserer Akzeptanz (57), von Vorteil. Außerdem werden dem Biguanid sowohl kurz- als auch langfristig positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel von Mutter und Kind, eine mögliche Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung einer Insulinresistenz und den daraus folgenden metabolischen Komplikationen, wie eine Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 im späteren Leben des Kindes, zugeschrieben (4)(29). Darum wird Metformin über off-label-use auch immer häufiger bei GDM eingesetzt und gerade deswegen ist es wichtig, das Outcome dieser Patientinnen und ihrer Kinder mit dem der Mütter und Neugeborenen zu vergleichen, die während der Schwangerschaft mit Diät oder Insulin behandelt werden. Dies ist auch das Ziel dieser Diplomarbeit.

Als Hauptzielgröße dieser Arbeit wurde das kindliche Geburtsgewicht festgelegt. Diesbezüglich konnte in der Analyse unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dieses Ergebnis könnte dahingehend interpretiert werden, dass die unterschiedlichen Therapien gleich effektiv sind und Metformin auch scheinbar nicht zu Wachstumsrestriktionen führt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam man auch in einigen anderen Arbeiten (58–62), während sich in anderen Studien wiederum unterschiedliche Resultate zeigten.

In der Arbeit von *Niromanesh et al.* (63) waren die Neugeborenen von insulinpflichtigen Müttern mit GDM signifikant schwerer als die der Patientinnen mit Metformintherapie.

In einer anderen Studie kamen *Kjos et al.* (64) zu dem Ergebnis, dass in der Subgruppe mit 48 Patientinnen diejenigen 30 Frauen mit Insulin in ihrem Therapieschema signifikant schwerere Kinder geboren hatten als die Patientinnen, denen nur Diät und Bewegung als Behandlung empfohlen wurde. *Simeonova-Krstevska et al.* (65) wiederum stellten fest, dass das mittlere Geburtsgewicht der Kinder von Frauen, die eine Insulintherapie erhielten, signifikant niedriger war als das jener Kinder, deren Mütter mit lifestylemodifizierenden Maßnahmen oder Metformin behandelt wurden. Dies könnte jedoch durch die signifikant höhere Rate an Frühgeburten in der Insulingruppe dieser Studie erklärt werden.

Passend zu den Ergebnissen bezüglich des Geburtsgewichtes, ergaben unsere Analysen auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Parameter Makrosomie und small-for-gestational-age. Während einige Studien sehr ähnliche Ergebnisse bezüglich des kindlichen Geburtsgewichtes über der 90. bzw. 95. Perzentile erzielten (59,62,66,67), zeigten wiederum andere teilweise kontroverse Resultate. Zum Beispiel kamen *Gandhi et al.* (68) zu dem Schluss, dass Patientinnen mit Metformintherapie im Durchschnitt seltener ein Kind mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile geboren haben als Frauen ohne Metformin in der Behandlung des GDM. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen *Simeonova-Krstevska et al.* (65), in deren Studie Patientinnen aus der Metformingruppe seltener ein LGA-Neugeborenes zur Welt brachten als Frauen aus der Diät- oder Insulingruppe.

In zwei weiteren Studien ergaben die Resultate eine niedrigere Anzahl an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile in der Diätgruppe, verglichen mit der Insulingruppe (69,70). *Goh et al.* (58) wiederum zeigten in ihrer Studie, dass Frauen mit einer Insulintherapie signifikant häufiger ein LGA-Neugeborenes zur Welt brachten als Patientinnen aus der Diät- oder Metformingruppe.

Ein möglicher Aspekt der niedrigeren LGA-Raten in den Diätgruppen könnte der durchschnittlich niedrigere BMI in der Diätgruppe sein. *Catalano et al.* (71) stellten in ihrer HAPO-Studie fest, dass das Vorliegen eines Gestationsdiabetes bei gleichzeitiger Adipositas der Mutter mit einem höheren Risiko für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome inklusive LGA-Kinder assoziiert ist als beim Vorliegen dieser Risikofaktoren alleine. Außerdem weisen Patientinnen, die noch keine medikamentöse Therapie benötigen, um eine euglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, im Durchschnitt eine geringer ausgeprägte Insulinresistenz auf als Patientinnen mit pharmakologischer Behandlung. Dadurch ergibt sich eine bessere glykämische Kontrolle bei Patientinnen der Diätgruppen, welche wiederum ein geringeres Risiko für LGA-Kinder bedingt. Mit dieser Schlussfolgerung sind auch die niedrigen LGA-Raten in manchen Metformingruppen zu erklären. Das Biguanid vermindert die Insulinresistenz und verbessert damit ebenfalls die glykämische Kontrolle.

Hinsichtlich der SGA-Raten konnte in einigen anderen Studien ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden werden (58,59,61,62,72). Jedoch zeigten drei Arbeiten diesbezüglich sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Während die Studie von *Bowker et al.* (69) zeigte, dass Mütter ohne pharmakologische Therapie signifikant häufiger Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile zur

Welt bringen als Patientinnen aus der Insulingruppe, kamen *Simeonova-Krstevska et al.* (65) zu einem genau gegenteiligen Ergebnis.

In einer weiteren Arbeit wurde eine Diätgruppe mit einer Insulin-, einer Metformin- und einer Kombinationsgruppe (Metformin plus Insulin) verglichen und man kam zu dem Schluss, dass die Anzahl an SGA-Kindern in der Metformingruppe signifikant niedriger war als in der Diätgruppe, während zwischen der Diät- und Insulin- sowie der Diät- und Kombinationsgruppe kein Unterschied zwischen den SGA-Raten erkennbar war (66). Diese doch sehr divergenten Resultate könnten möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Studien in sehr unterschiedlichen Populationen durchgeführt wurden (Kanada, Mazedonien und Brasilien). Außerdem gaben *Bowker et al.* (69) an, dass sich in ihrem Studienzeitraum die Diagnosekriterien geändert hatten. Erst in den letzten zehn Monaten der Studie reichte ein auffälliger Wert des oGTT, um einen GDM zu diagnostizieren, während davor zwei pathologische Werte nötig waren. In den anderen beiden Arbeiten blieben die Diagnosekriterien stabil und es genügte eine auffällige Messung des oGTT, um die pathologische Stoffwechsellage als GDM einzustufen.

Bezüglich der maternalen Charakteristika (Alter, Vorerkrankungen, Nikotinkonsum, Konzeptionsart, Anzahl vorangegangener Aborte, Komplikationen in der Schwangerschaft) gab es nur wenige Unterschiede zwischen den Gruppen dieser Studie. Dies ist nötig, um die Hauptgruppen gut miteinander vergleichen zu können und um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 31,8 Jahren sind die Patientinnen mit GDM in dieser Studie etwas älter als das mittlere Gebäralter in Österreich, das 2017 bei 30,8 Jahren lag (73). Dieses Ergebnis stimmt mit der derzeitigen Erkenntnis überein, dass ein höheres Risiko für einen Gestationsdiabetes besteht, je älter die Gebärende ist (1,74).

Der signifikant niedrigere BMI in der Lifestylemodifikationsgruppe könnte dadurch erklärt werden, dass diese Patientinnen möglicherweise eine mildere Erkrankung mit besserem Glukosestoffwechsel aufweisen als die Frauen aus den anderen beiden Hauptgruppen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einigen anderen Studiendaten (58,60,65,75).

Die statistische Analyse dieser Studie ergab einen signifikant höheren Anteil an Frauen mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus in der Insulingruppe, verglichen mit den anderen beiden Hauptgruppen. In der Arbeit von *Koning et al.* (72), die jedoch nur eine Insulin- mit einer Diätgruppe verglich, zeigte die statistische Analyse ähnliche Ergebnisse.

Diese Resultate könnten möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass Patientinnen mit Familienanamnese für Diabetes mellitus eventuell aufgrund genetischer Prädisposition häufiger einen GDM White B0 aufweisen, sprich, schon vor der Schwangerschaft an einer Glukosetoleranzstörung gelitten hatten und diese jedoch erst während der Gravidität diagnostiziert wurde. Durch den länger bestehenden Diabetes ist die Wahrscheinlichkeit, Insulin zu benötigen, bei diesen Frauen höher und sie werden häufiger der Insulingruppe zugeordnet.

In vielen anderen Studien fand man jedoch keine Unterschiede bezüglich der Familienanamnese zwischen den Gruppen (59,61,65,70).

In unserer Datenauswertung zeigte sich sowohl in der Insulin- als auch in der MetforminGruppe ein signifikant höherer Anteil an Frauen mit einem Gestationsdiabetes in einer Vorschwangerschaft. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass bei einigen Patientinnen in diesen beiden Gruppen die  $\beta$ -Zellfunktionseinschränkung und die Insulinresistenz schon weiter fortgeschritten sind als bei den Frauen in der Lifestylemodifikationsgruppe, welche eine mildere Erkrankung und einen noch besseren Glukosestoffwechsel aufweisen. Da sowohl die  $\beta$ -Zellschädigung als auch die Ausbildung einer Insulinresistenz ein langjähriger Prozess ist (76), erscheint es somit wahrscheinlicher, dass die Frauen mit einem insulin- bzw. metforminpflichtigen GDM schon in einer Vorschwangerschaft an einer Glukosetoleranzstörung litten. Im Gegensatz dazu weisen viele Patientinnen, die nur durch Diät und Bewegung eine normoglykämische Stoffwechsellage erreichen, erst eine beginnende Glukosetoleranzstörung auf, welche in der Vorschwangerschaft möglicherweise noch nicht vorlag. Hier muss auch erwähnt werden, dass das Risiko für einen GDM ansteigt, wenn die Patientin schon in einer Vorschwangerschaft an einem erkrankt war (52).

Wieder stimmen unserer Ergebnisse mit denen von *Koning et al.* (72) überein, während in anderen Studien keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten (59,63,70).

Die statistische Analyse ergab, dass Frauen, die mit Insulin behandelt wurden, häufiger schon ein Kind über 4000 g geboren hatten als die Patientinnen, welche mit lifestylemodifizierenden Maßnahmen oder Metformin das Therapieziel erreichten. Da sich dieses Ergebnis zum Teil mit den Auswertungen bezüglich des Parameters Status post GDM deckt, könnte man dieses Resultat damit erklären, dass bei diesen Patientinnen eventuell schon in der Vorschwangerschaft eine unentdeckte und unbehandelte Störung im

Glukosestoffwechsel vorlag und dies zu einer Makrosomie des Neugeborenen führte (77). Man muss diesbezüglich auch bedenken, dass einige Frauen des Studienkollektivs während einer Vorschwangerschaft im Ausland betreut wurden und nicht in allen Ländern auf GDM gescreent wird. Daraus resultiert die Möglichkeit eines nicht diagnostizierten, aber schon in einer vorangegangenen Schwangerschaft aufgetretenen GDM bzw. eines nicht bekannten präexistenten Diabetes mellitus. Da das Wiederholungsrisiko eines Gestationsdiabetes bei 35,6 % bis 70 % liegt (78), ist eine erneute GDM-Episode in der folgenden Schwangerschaft bei diesen Frauen wahrscheinlicher.

Mit dem vermehrten Auftreten an GDM in der Anamnese, sowohl in der Insulin- als auch in der Metformingruppe, und der häufigeren Geburten von Kindern über einem Geburtsgewicht von 4000 g in der Vorgeschichte der Patientinnen aus der Insulingruppe, stimmt auch das Ergebnis bezüglich Schnittentbindungen in der Anamnese der Frauen gut überein. Dass in der Lifestylemodifikationsgruppe nur 18,9 % der Mütter schon per Sectio entbunden hatten, während dieser Anteil an Frauen in der Insulin- und Metformingruppe mit 25,8% bzw. 38,5% relativ hoch war, kann sehr gut durch die Pathophysiologie des Gestationsdiabetes und seine Folgen auf die kindliche Entwicklung erklärt werden. Durch die Hyperglykämie und dem fetalen Hyperinsulinismus kommt es zu einem vermehrten fetalen Wachstum vor allem im Bereich des Fettgewebes, der inneren Organe und dadurch zu einer Makrosomie (12). Liegt der Verdacht auf ein Geburtsgewicht des Kindes von über 4500 g vor, wird häufiger eine Schnittentbindung angestrebt, um mögliche maternale und kindliche Geburtsverletzungen oder auch Komplikationen, wie Schulterdystokie, Geburtsstillstand etc., zu vermeiden. Dieses Vorgehen wird derzeit aber noch kontrovers diskutiert, da noch notwendige Studiendaten fehlen (3). Außerdem sind beim Vorliegen einer Makrosomie öfter sekundäre Sectiones nötig, da es häufiger zu Störungen der Wehentätigkeit und zum Geburtsstillstand kommt (79).

Hinsichtlich des Gestationsalters des Kindes bei der Geburt ergab sich in unserer Studie ein Unterschied von drei Tagen zwischen der Insulingruppe (39 + 0 SSW) und der Lifestylemodifikationsgruppe (39 + 3 SSW), der zwar statistisch signifikant, aber bezüglich des neonatalen Outcomes nicht relevant ist.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch andere Studien zu diesem Thema. Zum Beispiel verglichen *Koning et al.* (72) das geburtshilfliche und neonatale Outcome von Gestationsdiabetikerinnen mit Insulintherapie mit jenen GDM-Patientinnen, die nur mit Diät

und Bewegung eine gute Stoffwechselkontrolle erreichten. In dieser Studie lag das mittlere Gestationsalter bei Geburt bei Patientinnen mit Insulintherapie bei 38,1 SSW, während Frauen mit einer Diät in der 38,6 SSW entbunden hatten. Dieses Ergebnis war auch signifikant.

In der Studie von *Simeonova-Krstevska et al.* wurde ebenfalls gezeigt, dass Frauen, die mit Insulin behandelt werden, im Mittel früher entbinden (65). *Behalima et al.* (70) untersuchten auch das Schwangerschaftsoutcome von Gestationsdiabetikerinnen mit Diät- und Bewegungsempfehlungen und Insulintherapie und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (mittleres Gestationsalter Lifestylemodifikationsgruppe 39,3 SSW und Insulingruppe 38,0 SSW), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Tatsache, dass unsere Patientinnen mit einer Insulintherapie durchschnittlich früher entbunden hatten, erklärt sich möglicherweise durch die Empfehlungen der Leitlinien hinsichtlich des Geburtszeitpunktes. Laut der Guidelines des ACOG (American collage of Obstetricians and Gynecologists) 2017 (8) sollte bei einem mit Diät- und Bewegungsempfehlung behandelten GDM eine Geburt nicht vor der 39 SSW angestrebt werden, während empfohlen wird, dass Frauen mit medikamentös behandeltem Gestationsdiabetes zwischen der 39+0 und 39+6 SSW entbinden sollten. Ist der GDM schlecht einstellbar, kann auch eine Geburt zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden (8)(7), jedoch ist dies immer individuell zu entscheiden und sollte nicht vor der 38+0 SSW stattfinden (3).

Wir untersuchten in unserer Studie auch die Häufigkeit einer Frühgeburt (Geburt vor der 37 + 0 SSW), jedoch ergab sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in anderen Arbeiten zeigten sich nur widersprüchliche Ergebnisse. Durch manche Studien kam man zu dem Schluss, dass Patientinnen mit einer Insulintherapie häufiger eine Frühgeburt hatten als Frauen mit einer anderen Therapie bezüglich des Gestationsdiabetes (58,65). Jedoch muss hier erwähnt werden, dass in der Arbeit von *Goh et al.* (58) die Frühgeburtenrate in beiden Gruppen nach Ausschluss der SGA-Neugeborenen keinen signifikanten Unterschied mehr zeigte.

In anderen Studien wurde wiederum publiziert, dass Frauen aus der Metformingruppe eine signifikant höhere Anzahl an Frühgeburten hatten (62,80). Die Autoren dieser Arbeiten führten dieses Ergebnis auf einen möglichen, noch unbekanntem Effekt des Metformins auf die Wehentätigkeit zurück.

In unserer Studie gab es in Bezug auf den Geburtsmodus keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Hauptgruppen zu verzeichnen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten von *Saleh et al.* (81) überein. In anderen Publikationen wurden jedoch signifikante Unterschiede veröffentlicht. Zum Beispiel zeigten *Benhalima et al.* (70) eine erhöhte Rate an Schnittentbindungen in der Insulingruppe, verglichen mit der Lifestylemodifikationsgruppe. Auch *Goh et al.* (58) stellten fest, dass Frauen mit einer Insulintherapie häufiger per Sectio entbunden hatten als jene Patientinnen mit lifestyle-modifizierenden Maßnahmen oder einer Metformintherapie. Im Gegensatz dazu zeigten sich in einigen anderen Arbeiten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einer Schnittentbindung im Vergleich der verschiedenen Therapiekonzepte (62,66,68).

*Koning et al.* (72) stellten wiederum nur einen signifikanten Unterschied bezüglich geplanter Kaiserschnitte fest. In der Insulingruppe gab es einen höheren Anteil an Frauen mit geplanten Schnittentbindungen als in der Lifestylemodifikationsgruppe, während die Anzahl an sekundären Sectiones ähnlich war.

Die Ergebnisse der Studie von *Ijäs et al.* (67) ergaben einen höheren Anteil an Kaiserschnitten in der Metformingruppe und eine höhere Rate an spontanen vaginalen Entbindungen in der Insulingruppe. *Simeonova-Krstevska et al.* (65) wiederum stellten in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsmöglichkeiten bezüglich der Anzahl an assistierten Geburten fest. Hinsichtlich der Rate an Schnittentbindungen und vaginalen Spontangeburt ergab sich auch keine Signifikanz im Vergleich der Metformin- mit der Insulingruppe. Im Gegensatz dazu zeigten die Resultate, dass wesentlich mehr Frauen, die nur durch Diät und Bewegung eine normoglykämische Stoffwechsellage erreichten, eine spontane vaginale Geburt hatten als jene, die medikamentös behandelt werden mussten. Dazu passt wiederum, dass die Patientinnen aus der Lifestylemodifikationsgruppe seltener per Sectio entbunden hatten als die Frauen aus den anderen zwei Gruppen.

Diese divergierenden Ergebnisse könnten dadurch zustande kommen, dass die derzeitige Datenlage keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich einer elektiven Schnittentbindung bei GDM-Patientinnen zulässt und dies aus diesem Grund in verschiedenen Ländern und unterschiedlichen Kliniken anders geregelt wird (3).

Ist der Blutzucker der Schwangeren nicht gut eingestellt, kann es zu einer diabetischen Fetopathie des Kindes kommen, welche mit postnatalen Komplikationen wie Atemstörungen, Hypoglykämien, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesiämie und

Hypokalzämie vergesellschaftet ist (6). Da diese Komplikationen häufig behandlungsbedürftig sind und die Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit GDM ebenfalls erhöht ist (74), werden Neugeborene von diabetischen Müttern häufiger nach der Geburt stationär aufgenommen als Kinder gesunder Mütter.

Im Jahr 2016 wurden laut Geburtenregister in der Steiermark 6,2 % der Neugeborenen auf eine NICU verlegt (82), während in unserer Studie die Aufnahmezeit bei 9,8 % lag. Auch in anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das Risiko für postnatale Komplikation, und damit auch für eine stationäre Aufnahme, bei Kindern von diabetischen Müttern im Durchschnitt höher ist als in der Gesamtbevölkerung (58,60,61,67,72). In den meisten dieser Studien ergab sich, wie auch in unserer Arbeit, kein signifikanter Unterschied bezüglich der NICU-Aufnahmezahlen zwischen den Behandlungsgruppen. Nur in den Studien von *Goh et al.* (58) und *Balani et al.* (61) zeigte sich, dass Neugeborene von Patientinnen aus der Insulingruppe signifikant häufiger eine stationäre Behandlung nach der Geburt benötigten. Jedoch ist hier wichtig zu erwähnen, dass nach dem Ausschluss der SGA-Kinder in der Arbeit von *Goh et al.* (58) die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der NICU-Aufnahmen auch nicht mehr signifikant waren. Es wird beschrieben, dass Patientinnen, deren Feten in der Frühschwangerschaft einen Bauchumfang unter der zehnten Perzentile aufwiesen, häufiger der Insulingruppe zugeteilt wurden. Dies erklärt die oben erwähnten Ergebnisse.

Da der APGAR-Score keine objektiv messbare Größe darstellt, sondern immer von der subjektiven Einschätzung der/des jeweiligen Untersuchers/in abhängt, sind die Ergebnisse und Vergleiche bezüglich dieses Parameters mit Vorsicht zu bewerten und zu interpretieren. In unserer Studie wurden nur die APGAR-Werte der zehnten Lebensminute zwischen den Gruppen verglichen und kein signifikanter Unterschied festgestellt. Im Durchschnitt betrug er 9,87 und der niedrigste Wert lag bei 7. Als Grenzwert für einen Hinweis auf eine vitale Bedrohung des Neugeborenen nimmt man einen APGAR 10-Wert unter 5 an. Die Ergebnisse unserer Arbeit bezüglich des APGAR in der zehnten Lebensminute passen daher gut zu der Tatsache, dass nur vierzehn Neugeborene an einer Erkrankung litten, die unter „adverse neonatal outcome“ zusammengefasst wurden und auch nur 9,8 % der Kinder auf die NICU aufgenommen wurden.

*Xiong et al.* (16) untersuchten unter anderem das maternale und neonatale Outcome von Patientinnen mit GDM und verglichen es mit dem von Frauen ohne Gestationsdiabetes. In ihren Berechnungen stellten sie keinen signifikanten Unterschied zwischen den APGAR 10

-Werten fest, jedoch ergab sich in der ersten und fünften Lebensminute ein signifikant niedriger APGAR-Wert in der GDM-Gruppe, der jedoch so gering niedriger war, dass diese Tatsache keine klinische Relevanz aufweist.

In unserer Studie ergab sich weder beim Nabelschnurarterien-pH-Wert noch beim Nabelvenen-pH-Wert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch ist es aufgrund der Korrelation zwischen einem zu niedrigen NApH-Wert und einer erhöhten Mortalität und Morbidität des Neugeborenen auch wichtig, die Höhe der Mediane in den einzelnen Hauptgruppen zu betrachten (83). In unserer Studie lagen die Mediane in allen Studiengruppen zwischen 7,27 und 7,29 und damit im Normbereich. Auch *Ijäs et al.* (67) verglichen in ihrer Studie die Nabelschnurarterien-pH-Werte von Patientinnen mit Insulintherapie mit jenen Werten von Patientinnen mit Metformintherapie und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Mittelwerte der NApH-Werte lagen in beiden Gruppen bei  $7,25 \pm 0,9$  und damit ebenfalls im Normbereich.

Bezüglich der MBG vor Therapiebeginn ergab sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen allen drei Hauptgruppen, wobei die durchschnittliche MBG vor der Behandlung in der Lifestylemodifikationsgruppe am niedrigsten und in der Insulingruppe am höchsten war. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Patientinnen in der Lifestylemodifikationsgruppe im Mittel einen niedrigeren BMI und generell meist auch noch eine weniger ausgeprägte Insulinresistenz aufweisen als die Frauen, die eine medikamentöse Therapie benötigen und in Folge dessen die Hyperglykämie vor einer adäquaten Therapie auch weniger ausgeprägt sein wird. Außerdem wird an der Universitätsfrauenklinik Graz Patientinnen mit hoher MBG vor Therapiebeginn häufiger gleich Insulin verschrieben, um die Stoffwechsellage schnell und adäquat zu verbessern. Dies könnte die Ursache für die hohen MBG-Werte in der Insulingruppe sein.

Um die Stoffwechsellage am Ende der Schwangerschaft zu beurteilen, verglichen wir in unserer Studie die letzten MBG-Werte vor der Entbindung. Diesbezüglich konnten wir keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Dies bedeutet, dass die Frauen, unabhängig von der Therapiemodalität, im Durchschnitt präpartal eine zufriedenstellende Blutzucker-Kontrolle erreichten. Außerdem spricht dieses Ergebnis dafür, dass die Patientinnen die für ihre Erkrankung adäquate Therapie erhalten haben.

*Niromanesh et al.* (63) untersuchten diesbezüglich die Nüchtern-Blutglukose, den postprandialen Blutzucker und das HbA1c in der 36. bis 37. SSW und verglichen diese Werte

zwischen einer Insulin- und einer Metformingruppe. Sie konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied feststellen.

In der Arbeit von *Simeonova-Krstevska et al.* (65) ergab die statistische Analyse jedoch signifikant höhere Nüchtern-Blutglukose- und postprandiale Blutzucker- sowie HbA1c-Werte in der 37. SSW in der Insulingruppe, verglichen mit der Diät- und Metformingruppe. Die Autoren dieser Studie erklärten die bessere Stoffwechselkontrolle der Patientinnen mit Metformintherapie durch den Wirkmechanismus des Biguanids, welches die Insulinresistenz senkt.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage geht man davon aus, dass Frauen, die an einem GDM leiden, auch ein erhöhtes Risiko aufweisen, in dieser Schwangerschaft an einer hypertensiven Störung zu erkranken (16,43,71,74).

In unserer Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit an schwangerschaftsinduziertem Hypertonus zwischen den drei Behandlungsgruppen. Da die Prävalenz von Präeklampsie, Eklampsie HELLP-Syndrom und Pfropfpräeklampsie in unserem Studienkollektiv sehr niedrig war, konnten die Gruppen diesbezüglich nicht miteinander verglichen werden.

Bei der Betrachtung anderer Arbeiten fiel auf, dass einige Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft zwischen den verschiedenen Behandlungsmodalitäten zeigten (58,61,68,70,72), während man in anderen wiederum zu sehr divergenten Resultaten kam. *Simeonova-Krstevska et al.* (65) stellten in ihrer Studie fest, dass Patientinnen in der Diätgruppe signifikant seltener an einer Präeklampsie erkrankten als Patientinnen in der Metformin- oder Insulingruppe.

*Gui et al.* (62) wiederum konnten, bezogen auf die Präeklampsie-Prävalenz, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin- und der Metformingruppe beobachten, jedoch ergab sich in ihrer Studie eine signifikant niedrigere SIH-Prävalenz in der Metformingruppe.

*Brown et al.* (84) verglichen in ihrem Review verschiedene Arbeiten zum Thema „Insulin in der Therapie von Frauen mit Gestationsdiabetes“. Vier dieser Studien ergaben ein häufigeres Auftreten von nicht näher bezeichneten hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Insulintherapie, verglichen mit Frauen, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. In drei der Studien wurde als orales Antidiabetikum Metformin verabreicht, in einer Glibenclamid. Da ein hoher BMI mit einem höheren Präeklampsie-Risiko korreliert (85,86) und die Patientinnen in der Diätgruppe von *Simeonova et al.*

durchschnittlich einen niedrigeren BMI aufwiesen als die Frauen in den anderen Gruppen, ist ihr Studienergebnis nachvollziehbar. Die besseren Ergebnisse bezüglich der Prävalenz von hypertensiven Erkrankungen unter Metformintherapie könnten durch den Wirkmechanismus des Biguanides erklärt werden. Metformin hat einen Einfluss auf die Endothelfunktion und auf die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (87). Dies führt zu einer geringeren endothelialen Aktivierung und vermindert die maternale Entzündungsreaktion in Verbindung mit der Insulinresistenz (62,88).

Insgesamt ergab unsere Arbeit keine gravierenden signifikanten Unterschiede im maternalen und neonatalen Outcome zwischen den drei Gruppen. Darüber hinaus konnten wir keine Hinweise bezüglich negativer Effekte des Metformins auf Mutter und Kind finden. Zu betonen ist jedoch, dass sich diese Studie nur mit dem kurzzeitigen Outcome nach der Entbindung befasste und deshalb vor allem Arbeiten, die das Langzeit-Follow-Up der Mütter und Kinder untersuchen, nötig sind.

#### Vergleich der Metformingruppe mit der Therapieumstellungs-Gruppe

Diese Arbeit behandelt auch den Vergleich der Patientinnen mit Metformintherapie mit jenen Frauen, die während der Schwangerschaft zuerst mit Metformin behandelt und dann aber auf Insulin umgestellt wurden.

Wir verglichen die beiden Gruppen bezüglich der Parameter „St. p. GDM“ und „DM in der Familienanamnese“ um zu sehen, ob Frauen, deren Therapie geändert wurde, eventuell häufiger einen Diabetes mellitus in der Anamnese aufweisen. Diese Hypothese stützt sich auf die Annahme, dass der Therapieumstellungs-Gruppe auch Patientinnen zugeteilt waren, welche mit Metformin keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten und deswegen auf Insulin umgestellt wurden. Dies könnte wiederum darauf hindeuten, dass die  $\beta$ -Zell-Funktion schon eingeschränkt und deswegen Insulin nötig war, um den Blutzucker ausreichend zu senken. Würde das zutreffen, spräche dies möglicherweise für das Vorliegen eines präexistenten Diabetes mellitus Typ II, welcher mit genetischer Prädisposition vergesellschaftet ist (76). Außerdem könnte ein sich wiederholender GDM bei unzureichender Abklärung mittels oGTT zwischen den Schwangerschaften auch auf einen vorbestehenden Diabetes mellitus hindeuten. Die statistische Analyse ergab jedoch bezüglich beider Parameter keinen signifikanten Unterschied.

Um die mütterliche Stoffwechsellage einzuschätzen, verglichen wir die MBG vor Therapiebeginn und vor der Entbindung. Bezüglich beider Größen zeigte die Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch war auffällig, dass sowohl vor der Therapieeinstellung als auch kurz vor der Geburt die mediane MBG in der Therapieumstellungs-Gruppe höher war als in der Metformingruppe. Auch ohne Signifikanz könnte dieser Trend ein Hinweis darauf sein, dass die Stoffwechselkontrolle schon vor Therapiebeginn in der Umstellungs-Gruppe geringer war als in der Metformingruppe und sich dies zwar nach der Therapieumstellung besserte, jedoch die Patientinnen trotzdem nicht dieselben MBG-Werte wie die Frauen in der Metformingruppe erreichten.

Die Anzahl an Frühgeburten und das Geburtsgewicht dienten in dieser Studie zur Beurteilung des neonatalen Outcomes. Bezüglich beider Parameter ließ sich im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied feststellen. Außerdem lag das Geburtsgewicht mit  $3328,8 \pm 526,1\text{g}$  in der Metformingruppe und  $3473,5 \pm 485,1\text{g}$  in der Therapieumstellungs-Gruppe im durchschnittlichen Normbereich (12).

Um die kindliche Stoffwechsellage zu beurteilen, betrachteten wir in dieser Arbeit das NS-Insulin und das NS-C-Peptid. Bezüglich beider Größen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen. Jedoch zeigte sich auch hier ein etwas höheres NS-Insulin in der Therapieumstellungs-Gruppe. Dieser Trend passt auch zu der höheren MBG in dieser Gruppe und spiegelt die vermehrte Insulinproduktion des Fetus aufgrund der höheren Blutglukose wider.

In dieser Studie wurde auch der pH-Wert in der Nabelschnurarterie und der Nabelschnurvene zur Begutachtung des kindlichen Säure-Basen-Haushalts und damit auch der Zustand des Neugeborenen ausgewertet und verglichen. Auch hier ergab die statistische Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Außerdem lagen beide Werte sowohl in der Metformin- als auch in der Therapieumstellungs-Gruppe im Normbereich.

Weiters diente der APGAR in der zehnten Lebensminute ebenfalls der Beurteilung des klinischen Zustandsbildes des Neugeborenen. Hier konnte auch kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Da keiner der Werte unter sieben lag und der Grenzwert für eine vitale Bedrohung bei fünf liegt, deutet das auf ein gutes neonatales Outcome hin.

Zusammenfassend kann man sagen, dass, unter der Berücksichtigung der kleinen Fallzahl, in dieser Studie die Frauen, deren Therapie umgestellt wurde, zwar eine schlechtere glykämische Kontrolle erreichten als die Patientinnen mit Metformintherapie, jedoch dies scheinbar keine Auswirkungen auf das kindliche Outcome zeigte.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Claudi-Böhm S, Böhm BO. Diabetes und Schwangerschaft. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
2. Jaske H. Versorgungskonzept-Gestationsdiabetes in Österreich [Internet]. Möseneder L, editor. Steiermärkische Gebietskrankenkasse; 2014 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.cciv.at/cdscontent/load?contentid=10008.637623&version=1486112933>
3. Cervar-Zivkovic M, Magnet E, Mayer-Pickel K, Stern C, Antonia L-P, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Anleitung für Gestationsdiabetes mellitus (GDM): ' ' Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz; 2018.
4. Bräutigam G, Göbl C, Kiss H, Magnet E, Cervar-Zivkovic M, Lang U, et al. Stellungnahme der OEGGG zur Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft . Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 2016.
5. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017 Feb 15;60(4):636–644.
6. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Mar;152(3):249–254.
7. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge ' ' . *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2016 Oct 21;11(S 02):S182–S194.
8. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 180: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):e17–e37.
9. Bancher-Todesca D, Worda C, Klein K, Kautzky-Willer A, Repa A. Leitlinie Gestationsdiabetes. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 2010.
10. National Collaborating Centre for Women’s and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
11. Clodi M. Diabetes mellitus-Anleitungen für die Praxis. *Wiener Klinische Wochenschrift*; 2019.
12. Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM, editors. Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
13. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2120–2124.
14. Cozzolino M, Serena C, Maggio L, Rambaldi MP, Simeone S, Mello G, et al. Analysis of the main risk factors for gestational diabetes diagnosed with International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria in multiple pregnancies. *J Endocrinol Invest*. 2017 Sep;40(9):937–943.
15. Khan R, Ali K, Khan Z. Socio-demographic Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci Q*. 2013 May;29(3):843–846.
16. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Dec;75(3):221–228.
17. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge . Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2018.
18. Weiss PAM. Gestational Diabetes. 1st ed. Wien: Springer Verlag; 1988.

19. Petru E. Gestations-Diabetes. In: Sevicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH, editor. *Geburtshilfe*. 8th ed. 2017. p. 142.
20. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
21. Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Oct 29;699:36–45.
22. Weiss PA, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Seissler J, Borkenstein MH. Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):905–911.
23. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):611–617.
24. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61–78.
25. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S51–61.
26. Yu Y, Xie R, Shen C, Shu L. Effect of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun;31(12):1632–1637.
27. Gregg VH, Ferguson JE. Exercise in Pregnancy. *Clin Sports Med*. 2017 Oct;36(4):741–752.
28. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GDV, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2010 May;38(5):833–840.
29. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2279–2284.
30. Wouldes TA, Battin M, Coat S, Rush EC, Hague WM, Rowan JA. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Nov;101(6):F488–F493.
31. Terti K, Eskola E, Rönnemaa T, Haataja L. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Dec;36(9):752–757.
32. Battin MR, Obolonkin V, Rush E, Hague W, Coat S, Rowan J. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatr*. 2015 May 6;15:54.
33. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(1):27–36.
34. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):989–997.
35. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 22;(5):CD000938.

36. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Dec;87(3):220–226.
37. Wollschlaeger K, Nieder J, Köppe I, Härtle K. A study of fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstet.* 1999 Nov;263(1-2):51–55.
38. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2001 Jul;24(7):1151–1155.
39. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Apr;206(4):309.e1–7.
40. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Mar;104 Suppl 1:S25–6.
41. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30 Suppl 2:S169–74.
42. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Mar;202(3):255.e1–7.
43. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med.* 2008 Jun;25(6):708–715.
44. Fadl HE, Ostlund IKM, Magnuson AFK, Hanson USB. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med.* 2010 Apr;27(4):436–441.
45. McMahon MJ, Ananth CV, Liston RM. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes. *J Reprod Med.* 1998 Apr;43(4):372–378.
46. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 2003 May;133(5 Suppl 2):1674S–1683S.
47. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1862–1868.
48. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010 Mar 1;93(4):1248–1254.
49. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2009 Sep 15;181(6-7):371–376.
50. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart.* 2013 Aug;99(15):1118–1121.
51. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008 Aug;31(8):1668–1669.
52. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):467.e1–6.
53. Koletzko B, editor. *Kinder- und Jugendmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
54. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):587–595.

55. Flemmer AW, Maier RF, Hummler H. Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. AWMF; 2013 Jun.
56. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013 Sep;59(9):1310–1321.
57. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2015 Jan;38(1):65–78.
58. Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med*. 2011 Sep;28(9):1082–1087.
59. McGrath RT, Glastras SJ, Scott ES, Hocking SL, Fulcher GR. Outcomes for Women with Gestational Diabetes Treated with Metformin: A Retrospective, Case-Control Study. *J Clin Med*. 2018 Mar 9;7(3).
60. Balani J, Hyer S, Johnson A, Shehata H. Pregnancy outcomes after metformin treatment for gestational diabetes: a case-control study. *Obstet Med*. 2012 Jun;5(2):78–82.
61. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med*. 2009 Aug;26(8):798–802.
62. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 May 27;8(5):e64585.
63. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Dec;98(3):422–429.
64. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2001 Nov;24(11):1904–1910.
65. Simeonova-Krstevska S, Bogoev M, Bogoeva K, Zisovska E, Samardziski I, Velkoska-Nakova V, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 May 20;6(5):803–807.
66. Silva AL da, Amaral AR do, Oliveira DS de, Martins L, Silva MRE, Silva JC. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(1):87–93.
67. Ijäs H, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG*. 2011 Jun;118(7):880–885.
68. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Feb;160(2):147–150.
69. Bowker SL, Savu A, Yeung RO, Johnson JA, Ryan EA, Kaul P. Patterns of glucose-lowering therapies and neonatal outcomes in the treatment of gestational diabetes in Canada, 2009-2014. *Diabet Med*. 2017 Jul 13;34(9):1296–1302.
70. Benhalima K, Robyns K, Van Crombrugge P, Deprez N, Seynhave B, Devlieger R, et al. Differences in pregnancy outcomes and characteristics between insulin- and diet-treated women with gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Oct 23;15(1):271.
71. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):780–786.
72. Koning SH, Hoogenberg K, Scheuneman KA, Baas MG, Korteweg FJ, Sollie KM, et al. Neonatal and obstetric outcomes in diet- and insulin-treated women with

- gestational diabetes mellitus: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2016 Sep 29;16(1):52.
73. Statistik Austria. Durchschnittliches Gebär- bzw. Fertilitätsalter der Mutter nach Lebendgeburtenfolge seit 1984 [Internet]. 2018 [cited 2019 May 23]. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022903.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022903.html)
  74. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017 Dec 15;8(12):489–511.
  75. Qvigstad E. The diversity of gestational diabetes: a therapeutic challenge. *Eur J Endocrinol*. 2018 Mar;178(3):C1–C5.
  76. Hien P, Böhm B, Böhm B, Claudi-Böhm S, Krämer C, Kohlhas K. *Diabetes-Handbuch*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
  77. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009 Feb;58(2):453–459.
  78. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol*. 2007 Jun;31(3):176–184.
  79. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015 Jun 2;66 Suppl 2:14–20.
  80. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2003–2015.
  81. Saleh HS, Abdelsalam WA, Mowafy HE, Abd ElHameid AA. Could Metformin Manage Gestational Diabetes Mellitus instead of Insulin? *Int J Reprod Med*. 2016 Aug 14;2016:3480629.
  82. [kages\\_geburtenregister\\_2016\\_web.pdf](#)
  83. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 13;340:c1471.
  84. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 5;11:CD012037.
  85. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005 Aug;15(7):475–482.
  86. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Dec 1;17(1):400.
  87. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci*. 2012 Mar;122(6):253–270.
  88. Hughes RCE, Rowan JA. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med*. 2006 Mar;23(3):318–322.