

Diplomarbeit

Der Unterschied der Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte bzw. des Body-Mass-Index zwischen Patientinnen mit und ohne medikamentöser Therapie bei Schwangerschaftsdiabetes- eine retrospektive Studie.

Eingereicht von

Isabella Ratswohl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Klinische Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Christina Stern

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Mila Cervar-Zivkovic

Graz, 15.01.2021

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.

15.01.2021

Isabella Ratswohl eh

Danksagungen

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Betreuerin Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Christina Stern, die mir das Thema meiner Diplomarbeit bereitstellte und die mit ihrer fachlichen Expertise sowie ihrer unterstützenden, motivierenden Art stets für meine Anliegen und Fragen da war.

Ebenso möchte ich mich bei Frau ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Mila Cervar-Zivkovic bedanken, die mit ihrer ermutigenden Weise bei Unklarheiten immer die richtige Antwort fand.

Großen Dank gilt auch Katharina Eberhard, BA MA, mit deren Tun die Statistik der Arbeit erstellt wurde und die darüber hinaus mir bei jeglicher Fragestellung ein offenes Ohr lieh. Für ihre Geduld, ihre Mühe und Zeit, die sie sich ausnahmslos immer genommen hat, danke ich ihr.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, mich bei meinen Eltern zu bedanken, welche mir überhaupt ermöglicht haben, Medizin zu studieren und mich auf diesem Weg stets begleitet und bestärkt haben. Ohne sie wäre das alles nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meiner Tante Petra und meiner Großmutter für ihre Unterstützung bedanken. Danke auch an Anna, mit der ich mich gemeinsam durchs Studium kämpfen konnte und dadurch nie allein war.

Letztendlich möchte ich mich bei meinem Freund Hjalmar bedanken, der wohl die Höhen und Tiefen meines Schreibprozesses am meisten ertragen musste; der mir immer zuhörte und mir stets zur Seite stand.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	6
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	10
Abstract.....	12
Einleitung	14
1.Definition.....	14
2.Pathogenese	14
3.Risikofaktoren	16
4.Folgen für Mutter und Kind	17
Peripartale Folgen.....	17
Langfristige Folgen	18
5. Diagnostik.....	19
Screening	21
6.Therapie	23
Lebensstilmodifikationen	24
Medikamentöse Therapie	25
Material und Methoden	27
Patientinnenkollektiv	27
Datenerhebung.....	28
Variablen	28
Statistische Auswertung	30
Ergebnisse.....	31
Deskriptive Statistik	31
Maternale Charakteristika.....	31
Sonstige Maternale Charakteristika.....	33
Analytische Statistik.....	40
BMI.....	41
HbA1c.....	42
Nüchternblutzucker	43
BZ60	45
BZ120	46
MBG vor Therapiebeginn.....	47
MBG vor Entbindung	49
NS-Insulin.....	50

NS-C-Peptid	51
Maternale Komplikationen	52
Neonatale Komplikationen	53
Geburtsmodus	55
Makrosomie	56
Wachstumsretardierung	57
Gestationsalter	59
Diskussion	61
Studienziel	61
Risikoprofil der Probandinnen.....	62
Medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie	62
Diät, Insulin, Metformin oder Kombinationstherapie	64
Über- und Untertherapie	66
Limitationen	67
Conclusio	67
Literaturverzeichnis	69

Abkürzungen

AK	Antikörper
APC	aktiviertes-Protein-C
APLS	Antiphospholipid- Syndrom
AU	Abdomenumfang
BMI	Body-Mass Index
BZTP	Blutzuckertagesprofil
BZ-Wert	Blutzuckerwert
BZ60	Blutzuckerwert nach 60 Minuten (i.R.d. oGTT)
BZ120	Blutzuckerwert nach 120 Minuten (i.R.d. oGTT)
CVD	Cardiovascular diseases / kardiovaskuläre Erkrankungen
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulopathie
DM	Diabetes mellitus
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HDL	High Density Lipoprotein
HELLP-Syndrom	Syndrom of Hämolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth retardation/ Intrauterine Wachstumsrestriktion
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KU	Kopfumfang
LGA	Large Gestation for Age
MBG	Mittlere Blutglukose
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Newborn Intensive Care Unit/ neonatologische Intensivstation oGTT oraler Glukosetoleranztest
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
PE	Präeklampsie
RR	Riva Rocci/ Blutdruck
SGA	Small for Gestational Age
SIH	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie

SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SSW	Schwangerschaftswoche
TASS	Thrombo-ASS (Acetylsalicylsäure)

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grenzwerte 75g- oGTT zur Diagnostik von GDM nach WHO- und IADPSG-Empfehlung.....	19
Abbildung 2: Kriterien zur Diagnostik von Diabetes mellitus in der Schwangerschaft lt. WHO	19
Abbildung 3: Verteilung der Klassifikation von GDM	31
Abbildung 4: Verteilung der Therapiewahl	32
Abbildung 5: Verteilung des Geburtsmodus	37
Abbildung 6: Verteilung APGAR 1,5,10	38
Abbildung 7: Boxplot des BMI in kg/m ² Medikamentöse Therapie ja/nein	41
Abbildung 8: Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile des BMIs in kg/m ²	41
Abbildung 9: Boxplot des BMI in kg/m ² in vier Gruppen	42
Abbildung 10: Boxplot des HbA1c in mmol/mol medikamentöse Therapie ja/nein	42
Abbildung 11: Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile des HbA1c in mmol/mol.....	43
Abbildung 12: Boxplot des HbA1c in mmol/mol in vier Gruppen	43
Abbildung 13: Boxplot des Nüchternblutzuckers in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein.....	44
Abbildung 14: Median, 25. Perzentile, 75. Perzentile des Nüchternblutzucker in mg/dl...	44
Abbildung 15: Boxplot des Nüchternblutzuckers in mg/dl in vier Gruppen	44
Abbildung 16: Boxplot des BZ60 in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein	45
Abbildung 17: Mittelwert und Standardabweichung des BZ60 in mg/dl.....	45
Abbildung 18: Boxplot des BZ60 in mg/dl in vier Gruppen	46
Abbildung 19: Boxplot des BZ120 in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein	46
Abbildung 20: Mittelwert und Standardabweichung des BZ120 in mg/dl.....	47
Abbildung 21: Boxplot des BZ120 in mg/dl in vier Gruppen	47
Abbildung 22: Boxplot des MBG vor Therapiebeginn in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein.....	48
Abbildung 23:Median, 25. Perzentile, 75. Perzentile des MBG vor Therapiebeginn in mg/dl	48
Abbildung 24:Boxplot des MBG vor Therapiebeginn in mg/dl in vier Gruppen	49
Abbildung 25: Boxplot des MBG vor Entbindung in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein.....	49
Abbildung 26: Median, 25. Perzentile, 75. Perzentile des MBG vor Entbindung in mg/dl .	50
Abbildung 27: Boxplot des MBG vor Entbindung in mg/dl in vier Gruppen	50
Abbildung 28: Verteilung NS-Insulin in µu/ml	51
Abbildung 29: Verteilung NS-C-Peptid in ng/ml.....	51
Abbildung 30: Verteilung der maternalen Komplikationen bei medikamentöser Therapie ja/nein.....	52
Abbildung 31: Verteilung maternaler Komplikationen	52
Abbildung 32:Verteilung der maternalen Komplikationen in vier Gruppen	53
Abbildung 33: Verteilung neonataler Komplikationen bei medikamentöser Therapie ja/nein.....	54
Abbildung 34: Verteilung neonatale Komplikationen	54
Abbildung 35: Verteilung neonataler Komplikationen in vier Gruppen	54
Abbildung 36: Geburtsmodus medikamentöse Therapie ja/nein.....	55
Abbildung 37: Verteilung Geburtsmodus bei medikamentöser Therapie ja/nein.....	55

Abbildung 38: Geburtsmodus in vier Gruppen	55
Abbildung 39: Verteilung Geburtsmodus.....	56
Abbildung 40: Verteilung Makrosomie bei medikamentöser Therapie ja/nein	56
Abbildung 41: Makrosomie in vier Gruppen	57
Abbildung 42: Verteilung Makrosomie in vier Gruppen	57
Abbildung 43: Verteilung Wachstumsretardierung bei medikamentöser Therapie ja/nein	58
Abbildung 44: Wachstumsretardierung in vier Gruppen	58
Abbildung 45: Verteilung Wachstumsretardierung in vier Gruppen	58
Abbildung 46: Verteilung Gestationsalter bei medikamentöser Therapie ja/nein.....	59
Abbildung 47: Gestationsalter in vier Gruppen.....	59
Abbildung 48: Verteilung Gestationsalter in vier Gruppen.....	60

Zusammenfassung

Einleitung

Gestationsdiabetes (GDM) ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen in der Schwangerschaft und kann, wenn nicht adäquat behandelt, mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen. Die Entscheidung zur Therapiewahl wird durch die BZ-Kontrolle, dargestellt im BZTP und der MBG bzw. dem HbA1c, sowie anhand von Ultraschallparameter (i.e. fetale Biometrie) getroffen. Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, ausgewählte Parameter wie Nüchternblutzucker, HbA1c und BMI bei Schwangeren mit GDM zu evaluieren und diese in Bezug auf die Therapiewahl (medikamentös/nicht medikamentös) zu analysieren.

Methoden

Retrospektiv wurden studienrelevante demographische und medizinische Daten von 447 Probandinnen gesammelt, die an der geburtshilflichen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Graz in den Jahren 2016- 2018 betreut wurden. Zunächst wurden die Daten deskriptiv beschrieben und anschließend in der analytischen Statistik in zwei Gruppen unterteilt (medikamentöse Therapie/ nicht medikamentös). Diese wurden auf signifikante Unterschiede verschiedener ausgewählter Parameter, wie u.a. Nüchternblutzucker, BZ60, BZ120, HbA1c und MBG, verglichen. In einem weiteren Schritt wurde die Gruppe der medikamentösen Therapie nochmals in Insulin/Metformin und anschließend in drei Gruppen (Insulin/ Metformin/ Kombinationstherapie Metformin und Insulin) unterteilt. Hierbei wurde ebenso mittels Signifikanztestungen nach Unterschieden gesucht.

Ergebnisse

Von den 447 Probandinnen erhielten 200 (44,7%) keine medikamentöse Therapie (Diät bzw. Lifestylemodifikation). Von den 247 (55,3%) Frauen, die eine medikamentöse Therapie benötigten, erhielten 166 (37,1%) Insulin, 64 (14,3%) Metformin und 17 (3,8%) eine Kombinationstherapie Metformin + Insulin.

BMI, HbA1c, Nüchternblutzucker, BZ120 und MBG vor Therapiebeginn zwischen Patientinnen mit und ohne medikamentöse Therapie unterscheiden sich signifikant voneinander. Bei den Parametern BZ60, MBG vor Entbindung, maternale und neonatale Komplikationen, Geburtsmodus, Gestationsalter und das Auftreten von Makrosomie oder Wachstumsretardierung konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Auch im Vergleich der vier Gruppen wurden die Ergebnisse des zwei-Gruppen-Vergleichs hinsichtlich BMI, HbA1c, Nüchternblutzucker sowie MBG vor Therapiebeginn bestätigt. Die MBG vor Therapiebeginn zeigte außerdem als einziger Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen der Insulin- und Metformingruppe.

Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte ein signifikanter Unterschied von BMI, HbA1c, Nüchternblutzucker, BZ120 und MBG vor Therapiebeginn zwischen Patientinnen mit und ohne medikamentöse Therapie gezeigt werden. Dies könnte darauf hinweisen, dass diese Parameter eine besonders wichtige Rolle in der Entscheidung zur Therapiewahl spielen. Weitere Studien sind jedoch notwendig, da sich mittels dieses Studienprofils nicht sagen lässt, ob diese Parameter auch prädiktiv geeignet sind.

Abstract

Introduction

Gestational diabetes (GDM) is one of the most common metabolic diseases in pregnancy and causes several serious complications if not treated appropriately. Parameters such as mean blood glucose, HbA1c and/or sonographic characteristics can be used to identify patients who require drug therapy. The aim of this thesis was to analyse differences between fasting blood glucose, HbA1c, BMI and other parameters in patients with and without drug therapy for GDM.

Methods

Data from 447 women with GDM attending the obstetrical department at Medical University of Graz between 2016 and 2018 were studied. Maternal parameters and neonatal outcomes were analysed between two groups: those patients who required drug therapy additional to lifestyle modification measures and those who only required dietary/lifestyle modifications. Secondly women with drug therapy were divided into two groups (Insulin/ Metformin). Furthermore, this group was divided in three groups (Insulin/ Metformin/ Combination Metformin + Insulin).

Results

A total of 55.3% (n=200) required drug therapy, of which 37.1% (n=166) were given Insulin, 14.3% (n=64) were given Metformin and 3.8% (n=17) required a combination of Metformin and Insulin.

The difference of BMI, HbA1c, fasting blood glucose, 2h- glucose level and mean blood glucose was significant between the two groups.

1h- glucose level, mean blood glucose, maternal and neonatal outcomes, birth mode, gestational age and the occurrence of macrosomia or growth restriction revealed no significant differences.

Furthermore, the difference of BMI, HbA1c, fasting blood glucose and mean blood glucose was significant between the four groups (diet/Insulin/Metformin/Combination Metformin + Insulin). In addition, the difference of mean blood glucose was significant between the groups Insulin and Metformin.

Conclusion

The results of the study demonstrate that women with drug therapy differ in BMI, HbA1c, fasting blood glucose, 2h- glucose level and mean blood glucose from those with dietary modifications. This could suggest that these parameters are particularly suitable for

choosing the adequate therapy. Since this study cannot tell if these parameters allow the prediction of the requirement of therapy, further studies are needed.

Einleitung

1. Definition

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Eine erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glukosetoleranzstörung kann entweder ein vorbestehender (bisher nicht diagnostizierter, manifester Typ-2) Diabetes oder ein Gestationsdiabetes mellitus sein.(1)

Frauen, die die Kriterien eines manifesten bzw. vorbestehender Diabetes bereits in der Frühschwangerschaft erfüllen (**Nüchternplasmaglukose >126mg/dl,**

Spontanglukosemessung >200mg/dl oder HbA1c >6,5 % vor der 20.

Schwangerschaftswoche), sollen als Schwangere mit manifestem Diabetes klassifiziert und ebenso behandelt werden.(2)

In der HAPO-Studie wurde bei 25.505 Frauen ein 75-g-oGTT zwischen der 24. und 32. SSW durchgeführt, in der Annahme, schon niedrigere Glukosewerte (als die bei der Diagnostik von Diabetes Typ II mittels oGTT) würden sich auf das Schwangerschafts-Outcome auswirken. Mit steigenden maternalen Glukosewerten erhöht sich auch das Auftreten eines Geburtsgewichts über der 90. Perzentile, einer primären Sectio sowie C-Peptid Werten über der 90. Perzentile. (3)

Aufgrund der Ergebnisse der HAPO-Studie wurden Grenzwerte ermittelt und in den IADPSG-Kriterien festgelegt. Ein Gestationsdiabetes liegt vor, wenn einer der folgenden Werte im 75-g-oGTT erreicht ist (4):

1. Nüchtern: > **92 mg/dl** (5,1 mmol/l)
2. 1-Stunde: ≥ **180 mg/dl** (10,0 mmol/l)
3. 2-Stunden: > **153 mg/dl** (8,5 mmol/l)

2. Pathogenese

Im Laufe der Schwangerschaft ändert sich die Insulinsensitivität, abhängig vom Bedarf der Gravidität. In der frühen Schwangerschaft steigt die Insulinsensitivität, um die Aufnahme und Speicherung von Glukose als Vorbereitung für die spätere Phase der Schwangerschaft zu gewährleisten. Mit der Entwicklung der fetoplazentaren Einheit und der Produktion von Östrogen, Progesteron, Cortisol, Plazentalactogen, Prolaktin und Somatotropin kommt

es auch zur Veränderung in der Funktion der β -Zellen. Die Hormone scheinen eine Insulinresistenz zu induzieren. (5)

Dies führt zur Erhöhung der Glukose im Blut, welche dann über die Plazenta in den fetalen Organismus kommt. Die primäre Aufgabe von β -Zellen ist es, abhängig von dem Glukoseangebot, Insulin zu sezernieren und zu speichern. Kommt es zur β -Zell Dysfunktion, kann die sich befindende im Blut Glukose nicht mehr aufgenommen werden und es kommt zur Hyperglykämie. Es kommt zu einem Circulus vitiosus, denn die entstehende Insulinresistenz begünstigt das Fortschreiten der β -Zell Dysfunktion, welche wiederum in einer Hyperglykämie endet.(6)

Adipöse Frauen, die im Laufe der Schwangerschaft Gestationsdiabetes entwickeln, haben einen signifikanten Anstieg der Insulinausschüttung, aber eine Abnahme der Insulinsensitivität und der Unterdrückung der Produktion von Glukose in der Leber während der Insulinausschüttung mit fortschreitender Schwangerschaft im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Diese metabolischen Mechanismen sind dieselben, die bei Diabetes Typ 2 eine Rolle spielen. (7)

Es konnte gezeigt werden, dass Körpergewicht, Fettanteil, Nüchternglukose und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) postpartum ein Jahr lang bei Frauen mit GDM im Vergleich zu Frauen mit einer ungestörten Glukosetoleranz, erhöht ist. TNF-alpha mRNA war bei Frauen mit GDM im Skelettmuskel fünf- bis sechsfach erhöht. Dies würde auf einen inflammatorischen Mechanismus hindeuten, welcher die Insulinresistenz beeinflusst. (8)

Neben den hormonellen Veränderungen in der Gravidität dürften auch eine veränderte Freisetzung von Adipokinen und Zytokinen aus dem Fettgewebe und der Plazenta eine Rolle spielen. (1)

GDM scheint auch assoziiert mit strukturellen Veränderungen in der Plazenta. Dies betrifft die Oberfläche und das Volumen der Plazenta sowie histologische Veränderungen (Vergrößerung des intervillösen Raums und terminaler Villi, erhöhte Anzahl an Synzytiotrophoblasten, vermehrte fibrinoide Areale und Glykogen-Depots). Die genaue Rolle der Plazenta in der Pathophysiologie scheint jedoch noch ungeklärt. (9)

3. Risikofaktoren

Als bedeutendste bekannte Risikofaktoren für GDM gelten familiäre Diabeteserkrankungen, Ethnizität, mütterliches Alter, mütterlicher Body-Mass Index (BMI), Parität und frühere Schwangerschaft mit GDM. (1)

Frauen mit GDM in einer vorangehenden Gravidität hatten ein 16-fach erhöhtes Risiko für die neuerliche Entwicklung eines GDM in der Folgeschwangerschaft. (10)

Ein hoher BMI präkonzeptionell ist ein Risikofaktor für das Auftreten von GDM in der Schwangerschaft. Pro 1kg/m^2 BMI erhöht sich die Prävalenz von GDM um 0.92%. (11)

Adipositas geht oft einher mit einer prolongierten, exzessiven Kalorienzufuhr, welche die Insulinproduktion in den β -Zellen überlastet und damit zu einer Dysfunktion führt. (6)

Unabhängig des initialen BMI erhöht eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft deutlich das Risiko, GDM und infolgedessen ein LGA des Feten zu entwickeln. (12)

Eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM und damit einer fetalen Makrosomie und der daraus resultierenden Notwendigkeit eines Kaiserschnittes. (13)

Ein Vitamin-D-Mangel ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines GDM verbunden. (14)

Eine Metanalyse zeigte, dass ein Vitamin-D-Mangel das Risiko um 45% erhöhen kann. (15)

Bei einem PCOS (Polyzystisches-Ovar-Syndrom) kommt es zu einer Insulinresistenz und einem damit verbundenen erhöhten Risiko der Entwicklung von GDM und Typ 2 Diabetes mellitus. (16)

Eine gesunde Ernährung präkonzeptuell ist assoziiert mit einer niedrigeren Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und einer niedrigeren Nüchtern glukose. (17)

Der Konsum von tierischen Fetten und Cholesterin ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für GDM. (18)

Auch rotes und verarbeitetes Fleisch ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert. (19)

Dahingegen ist eine ballaststoffreiche Ernährung, reich an Spurenelementen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit einem erniedrigten Risiko assoziiert. (20)

Körperliche Aktivität reduziert das Risiko, GDM zu entwickeln. Tägliches Stufensteigen ist reduziert das Risiko um 49-78%. (21)

4.Folgen für Mutter und Kind

Die Auswirkungen von GDM auf die Mutter und Kind lassen sich in kurzfristige, peripartale und langfristige, chronische Folgen unterteilen.

Peripartale Folgen

Folgen für die Mutter

Frauen mit GDM haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie, Schulterdystokie, Geburtsverletzungen, der Notwendigkeit einer Vakuumextraktion oder eines Kaiserschnittes. (3, 22)

Das Risiko eines Harnwegsinfektes oder einer Candidainfektion steigt bei Gestationsdiabetes signifikant. (23)

GDM ist assoziiert mit antenatalen Depressionen. Frauen mit GDM geben 3,79-mal öfter an, in der Vergangenheit unter einer Depression zu leiden. (24)

Perinatale und postpartale Depressionen haben eine höhere Prävalenz bei Frauen mit vorbestehenden Diabetes mellitus oder GDM. (25)

Eine Entbindung mittels Kaiserschnittes und eine Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sind assoziiert mit dem Auftreten von depressiven Symptomen postpartal. (26)

Die Datenlage ist aber bezüglich des Risikos für depressive Störungen bei Frauen mit oder nach GDM insgesamt uneinheitlich, meist liegen kleine Fallzahlen vor oder wurde die Auswahl zugunsten einer speziellen Personengruppe getroffen. (1)

Folgen für das Kind:

Das Risiko einer intensivmedizinischen Versorgung des Neugeborenen, Hyperbilirubinämie, Frühgeburt, Erb'schen Lähmung und des Auftretens von Fehlbildungen ist beim Neugeborenen erhöht. Das Risiko, ein Neugeborenes mit LGA (Large for Gestational Age) zu gebären, ist um das 5-fache erhöht. (3, 22)

Erhöhte Nüchternblutzuckerwerte sind assoziiert mit einem signifikant höheren Auftreten von einem kindlichen Geburtsgewicht $\geq 4000\text{g}$. (27)

Maternale Hyperglykämie während der Schwangerschaft ist assoziiert mit einem vermehrten neonatalen Fettgehalt und fetalen Insulin- Konzentrationen, gemessen am C-Peptid in der Nabelschnur. (28)

Der durch GDM entstehende fetale Hyperinsulinismus korreliert mit dem Nabelschnur-Insulin und C-Peptiden. Es scheint die Ursache für ein exzessives Wachstum und damit einer Entstehung einer Makrosomie zu sein.(29)

Man spricht von Makrosomie, wenn ein Geburtsgewicht von über 4 000 g vorliegt. Da diese Definition nicht das Schwangerschaftsalter berücksichtigt, ist die Angabe „large for gestational age“, abgekürzt LGA, präziser, da diese Definition für ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile steht. Infolge eines erhöhten intrauterinen Erythropoietinspiegel steigt der fetale Hämatokrit. Die fetale Surfactantbildung ist reduziert, welche zur Entfaltung von Alveolen in der Lunge entscheidend ist, was das Risiko der Entstehung eines Atemnotsyndroms erhöht. Bei der Geburt zeigt sich in unterschiedlichem Ausmaß eine diabetische Fetopathie mit Hypoglykämien, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie. (1)

Hinweisend auf eine neonatalen Hypoglykämie sind Tremor, Irritabilität, Lethargie, Apnoen, Trinkschwäche, muskuläre Hypotonie, Hypothermie, schrilles Schreien und zerebrale Krampfanfälle beschrieben. (30)

Die erste BZ-Messung soll 2-3h postpartal erfolgen. (31)

Langfristige Folgen

Das Wiederholungsrisiko für GDM in einer Folgeschwangerschaft liegt bei 35,6% (95% CI = 31.9-39.3%). Hierbei sind das kindliche Geburtsgewicht und das maternale Gewicht vor der Folgeschwangerschaft gute Prädiktoren.(32)

Weitere Faktoren für ein erhöhtes Wiederholungsrisiko sind Adipositas, GDM Diagnose vor der 24+0 SSW, Insulintherapie in der vorangegangenen Schwangerschaft, ein Abstand von < 24 Monate zwischen den Schwangerschaften und eine Gewichtszunahme von mehr als 3 kg zwischen den Schwangerschaften. (33)

Frauen mit GDM in der Anamnese haben ein signifikant höheres Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) zu entwickeln. Dies lässt sich durch den erhöhten BMI erklären. (34)

Maternales Übergewicht ist ein unabhängiger Risikofaktor für kindliches Übergewicht im Alter von 16 Jahren. Kinder normalgewichtiger Mütter mit GDM in der Schwangerschaft haben kein erhöhtes Risiko, Übergewicht zu entwickeln. (35)

Dies würde sich durch den geteilten Lebensstil sowie durch genetische Faktoren von Mutter und Kind erklären lassen. (1)

Frauen, die an GDM erkranken, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko, postpartal an Diabetes Typ 2 zu erkranken. Eine gestörte Glukosetoleranz, HDL <50 mg/dL und Alter >35 Jahre sind die besten Prädiktoren, postpartal an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Frauen mit mindestens zwei dieser Risikofaktoren haben ein höheres Risiko Diabetes mellitus zu entwickeln als Frauen mit nur einem Risikofaktor. (36)

Wird ein GDM rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt, sinken die Risiken für kindliche und mütterliche Schwangerschaftskomplikationen deutlich. (37)

5. Diagnostik

Eine erstmals in der Schwangerschaft erkannte Hyperglykämie sollte entweder als Diabetes mellitus mit Erstdiagnose in der Schwangerschaft oder als Gestationsdiabetes klassifiziert werden. Der 75-g-orale-Glukosetoleranztest (oGTT) wird als diagnostisches Mittel der Wahl zur Detektion von GDM verwendet. Die internationale Klassifikation des oGTT beruht auf der HAPO-Studie. Ab einem pathologischen Wert ist ein GDM diagnostiziert: (4)

Zeitpunkt	Glukose im venosem Plasma (mg/dl)
Nüchtern	≥92
1h	≥180
2h	≥153

Abbildung 1: Grenzwerte 75g- oGTT zur Diagnostik von GDM nach WHO- und IADPSG- Empfehlung

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten GDM-assoziierter Komplikationen und den Blutzuckerwerten während eines 2h-75g-oGTTs. Das Outcome von Schwangerschaften mit nur einem erhöhten Wert unterscheidet sich nicht von jenen mit zwei erhöhten Werten. Der Nüchternblutzucker zeigt eine direkte Korrelation zum Outcome, unabhängig von den anderen BZ-Werten des oGTTs. (3)

Um Diabetes mellitus mit Erstdiagnose in der Schwangerschaft zu diagnostizieren, müssen folgende Kriterien erfüllt werden: (4)

Zeitpunkt	Glukose im venosem Plasma (mg/dl)
Nüchternblutzucker	≥ 126
2-h Blutzucker	≥ 200
Zufällig gemessener Blutzucker	≥ 200

Abbildung 2: Kriterien zur Diagnostik von Diabetes mellitus in der Schwangerschaft lt. WHO

Ein Screening auf unerkannten Typ-2-Diabetes bei der ersten pränatalen Kontrolle wird besonders bei Frauen mit hohem Risiko empfohlen (2) :

- Anamnese eines GDM oder Prädiabetes
- Fehlbildungen in der Anamnese
- Totgeburt in der Anamnese
- Wiederholte Aborte
- Geburtsgewicht über 4500g in früheren Schwangerschaften
- Adipositas
- metabolisches Syndrom
- Alter über 35 Jahre
- bei Gefäßerkrankungen
- Auftreten von Diabetessymptomen wie Glukosurie
- ethnische Zugehörigkeit zu Gruppen mit hohem Risiko [arabisch, S- und SO-Asien, Lateinamerika]

Folgende Standards sind laut S3-Leitlinie der DDG und DGGG bei der Durchführung des 75-g-oGTTs einzuhalten (1):

- Durchführung soll morgens nüchtern (Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden) erfolgen.
- Testbeginn soll nicht vor 6:00 Uhr und nicht nach 9:00 Uhr erfolgen.
- Während des Tests soll die Schwangere sich möglichst wenig bewegen.
- Nach Messung der Nüchternblutglukose soll die 75-g Glukose in 300 ml Wasser schluckweise innerhalb von 3-5 Minuten getrunken werden. Ein Sturztrunk ist zu meiden.
- Vor und während des Tests darf nicht geraucht werden.
- Kein Fieber, Hyperemesis oder ärztlich verordnete Bettruhe.
- Keine Einnahme von kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test (wie z.B. Cortisol, L-Thyroxin, β -Sympathomimetika, Progesteron).
- Nach Induktion der fetalen Lungenreife mit Betamethason müssen min. 5 Tage nach der letzten Injektion vergangen und die Schwangere teilmobilisiert sein, bevor der oGTT durchgeführt werden kann.

- Keine Voroperationen am oberen Magen-Darm-Trakt. Dies umfasst bariatrische Chirurgie mit ablativ-malabsorptiven Verfahren. Alternativ wird in diesem Fall ein Blutglukose-Tagesprofil empfohlen.
- Keine außergewöhnliche körperliche Belastung vor der Testung.
- Übliche Ess- und Trinkgewohnheiten in den letzten 3 Tagen vor dem Test sollen eingehalten werden. Die Schwangere darf sich nicht durch Ernährungsumstellung auf den Test vorbereiten.
- Sollte das vorgesehene Zeitfenster von 24+0-28+0 SSW überschritten werden, kann der Test auch später durchgeführt werden.
- Bei negativem Screening in diesem Zeitfenster und Hinweiszeichen wie Polyhydramnion, LGA mit AU>KU oder massiver Glucosurie soll erneut ein oGTT durchgeführt werden.

Bei Vorliegen eines höheren Risikos soll die Frau möglichst früh hinsichtlich einer Glukosestoffwechselstörung untersucht werden: Dies kann durch eine Nüchternglukosemessung, eine Spontanglukosemessung, eine HbA1c-Bestimmung und/oder Durchführung eines OGTT erfolgen. Bei Hinweiszeichen wie vermehrter Durst, Polyurie, Glukosurie, Makrosomie im Ultraschall ist ein Test unmittelbar durchzuführen.
(2)

Screening

Alle Schwangeren müssen in der 24. bis 28. SSW mittels eines 75-g-oGTT auf GDM untersucht werden. Ausgenommen sind Frauen mit bereits davor diagnostiziertem GDM oder Diabetes bzw. wenn der unmittelbar gemessene venöse Nüchternblutzucker 92mg/dl oder höher ist, da bei diesen Frauen bereits eine Behandlungsbedarf gegeben ist und auf eine weitere Glukosebelastung verzichtet werden kann. Der OGTT ist in Österreich im Mutter-Kind-Pass verankert und verpflichtend für den Erhalt des vollen Kinderbetreuungsgelds. (2)

Nüchtern glukose

Der Nüchtern-BZ zeigt eine direkte Korrelation zum Outcome unabhängig von den anderen BZ-Werten des oGTTs. (3)

Es hat sich jedoch gezeigt, dass es Unterschiede der Populationen bzgl. der Wertigkeit der einzelnen Parameter (Nüchtern glukose, 1-h-BZ und 2-h-BZ) innerhalb der verschiedenen Zentren gab, die an der HAPO-Studie teilnahmen. So sei es in manchen Populationen sinnvoll, die Nüchtern glukose als Screeningtest statt dem oGTT einzusetzen oder lediglich einen 1-h-oGTT durchzuführen, in manchen nicht. (38)

Ein Screening mittels Nüchternblutzucker könnte in Abhängigkeit von den Grenzwerten 33%–50% der 75g-oGTTs vermieden werden. Nur bei einem Nüchternblutzucker von 81–90 mg/dl scheint die zusätzliche Durchführung des 75-g-oGTT ein sinnvolles Vorgehen. Bei einem Nüchternblutzuckerwert ≥ 92 mg/dl spricht man bereits von einem diagnostizierten GDM. (1)

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Nüchternblutzucker im ersten Trimester hoch prädiktiv für einen späteren GDM war. (39)

Bei Frauen mit einem BMI ≥ 29.0 kg/m² wurde bereits in der Frühschwangerschaft im Rahmen der DALI-Studie ein GDM Screening mittels oGTT durchgeführt, wobei 22,9% im Mittel bereits in der 15. SSW (± 3 SSW) die IADPSG-Kriterien für einen GDM erfüllten. Davon wurden 78,5% der Gestationsdiabetikerinnen durch die Nüchtern glukose allein diagnostiziert, der Rest mittels 1-h- und/oder 2-h-oGTT. Außerdem ergab eine Subanalyse, dass ein hoher BMI bei Nullipara als einziger ein signifikanter Risikofaktor für die frühe Entstehung von GDM ist. (40)

HbA1c

Der HbA1c zeigt geringere Assoziationen zu ungünstigen Outcomes als jeder einzelne Blutglukosewert des oGTT und ist somit keine Alternative zum GDM-Screening mittels oGTT. Dies konnte in einer Subanalyse der HAPO-Studie gezeigt werden. In diesem Patientinnen-Kollektiv lag der HbA1c im Zeitraum 24+0 bis 32+0 SSW bei $4,79 + 0,4$ SD, was deutlich niedriger ist als außerhalb der Schwangerschaft. (41)

Die Referenzwerte für ein erhöhtes Diabetesrisiko außerhalb der Schwangerschaft liegen bei 5,7% (39mmol/mol) - 6,4% (46 mmol/mol) und für manifesten Diabetes mellitus $> 6,5$ % (48 mmol/mol). Grundlage dafür ist die Zunahme des Risikos für diabetische Retinopathie ab HbA1c-Werten von $> 6,5$ % (42)

In der Schwangerschaft soll ein Wert $> 5,7\%$ (39 mmol/mol) im 1. und 2. Trimester als erhöht gewertet werden. (43)

Ein Wert $>6,5\%$ vor der 20. Schwangerschaftswoche wird als Kriterium für ein Diabetes mellitus mit Erstdiagnose in der Schwangerschaft gewertet. (2)

6. Therapie

Nach der Diagnosestellung wird eine individuelle Beratung zur Lebensstilmodifikation (Ernährungstherapie und körperlicher Aktivität) durchgeführt und kapilläre Blutzuckerselbstmessungen über 1-2 Wochen (Blutzuckertagesprofil) veranlasst. Werden unter o.g. Maßnahmen die Blutzuckerzielwerte erreicht (Nüchternblutzucker $<95 \text{ mg/dl}$, postprandiale Blutzuckerwerte $\leq 140 \text{ mg/dl}$ nach einer Stunde bzw. ≤ 120 nach 2 Stunden) soll die Behandlung mittels der eingeleiteten Lebensstilveränderungen (Diät und Bewegung) bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Bei regelmäßigem Überschreiten der Grenzwerte ($\geq 50\%$ der Blutzuckerwerte) bzw. bei Überschreiten einer mittleren Blutglukose (MBG) von 100 ist eine medikamentöse Therapie zum Erlangen einer euglykämischen Stoffwechsellage indiziert. (1)

Die mittlere Blutglukose (MBG) wird aus mindestens 3 prä- und 3 postprandialen Messungen errechnet. Eine MBG $> 100 \text{ mg/dl}$ ($> 6,1 [5,6] \text{ mmol/l}$) gilt als Hinweis auf unzureichende Stoffwechseleinstellung und ist neben der fetalen Biometrie ein wichtiger Baustein zur Insulin-Indikationsstellung oder Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen. (44)

Bei wiederholten Glukosewerten zwischen 90 und 95 mg/dl nüchtern/präprandial und/oder 130 und 140 mg/dl 1 h postprandial soll die fetale Biometrie zur Entscheidung herangezogen werden, ob eine medikamentöse Therapie begonnen werden muss. (2)

Fetale Komplikationen können durch eine rechtzeitige und optimale Therapie deutlich verbessert werden. (45)

Das Risiko für mütterliche Komplikationen (z.B. Präeklampsie) ist durch schwache Compliance hinsichtlich der Patientinnen hinsichtlich der Lebensstilmodifikation und/ oder korrekter Handhabung der medikamentösen Therapie deutlich erhöht. (46)

Lebensstilmodifikationen

Ernährung

Die Art der Ernährungstherapie hat einen wesentlichen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle und damit auf Behandlungsmanagement und Outcome. (47)

Es wird empfohlen, den Ernährungsplan je nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität auszurichten (bei Normalgewicht ca. 24–30kcal/kg: 40–50 % Kohlenhydrate, 30–35 % Fett und 20 % Eiweiß). (2) Eine moderate Kalorienrestriktion kann bei übergewichtigen Schwangeren sinnvoll sein, eine Hungerketose soll jedoch vermieden werden. (1)

Es wird empfohlen, die Kohlenhydratzufuhr in drei kleine bis mittelgroße Hauptmahlzeiten und zwei bis vier Zwischenmahlzeiten inklusive einer abends aufzuteilen. (48)

Auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate sollte verzichtet werden. (2)

Die Kohlenhydratzufuhr auf 40% zu senken beeinflusst das Schwangerschaftsoutcome und die Notwendigkeit einer Insulintherapie nicht im Vergleich zu einer Kohlenhydratzufuhr von 55%.(49)

Eine ballaststoffreiche Ernährung (ca. 30g/Tag) ist zu empfehlen. Eine ausreichende Versorgung mit Mineralstoffen und Vitaminen ist zu berücksichtigen (Eisen, Folsäure, Vitamin D, Kalzium, Vitamin B, Magnesium, Jod). (2)

In einer sekundären Analyse der St. Carlos GDM Präventionsstudie konnte gezeigt werden, dass mit Einhaltung einer mediterranen Diät bei Frauen mit GDM nahezu eine Normoglykämie und auch ein vergleichbares Schwangerschaftsoutcome wie Frauen ohne GDM erreicht werden konnte. (50)

Mittels der DASH Diät (Dietary Approaches to Stop Hypertension) erreichten Probandinnen dieser Studie eine verbesserte Glukosetoleranz, niedrigere HbA1c-Werte sowie verbesserte Blutfettwerte. Diese Diät umfasste eine reichliche Zufuhr an Obst und Gemüse, Vollkorn, ballaststoffreichen, fettarmen Produkten sowie ein reduzierter Konsum von gesättigten Fettsäuren, Weißmehlprodukten und Süßigkeiten. (51)

In einem anderen Review wurden 19 randomisiert kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Diäten für Frauen mit GDM analysiert. Hierbei ergab sich kein klarer Unterschied zwischen den unterschiedlichen Diäten hinsichtlich des Schwangerschaftsoutcomes, außer eine Reduktion der durchgeführten Kaiserschnitte im Rahmen der DASH-Diät.(52)

Körperliche Aktivität

Bei einer unproblematischen Schwangerschaft ist regelmäßige moderate körperliche Aktivität ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts. Die Aktivitätszeit sollte dabei mindestens 150min pro Woche betragen und sollte in den Alltag integriert werden. Bei Ausübung von Sport sollten Sportarten gewählt werden, die mit einer Schwangerschaft vereinbar sind (kein Kontaktsport, Kampfsport, Sportarten mit hoher Sturz- oder Verletzungsgefahr) und dem jeweiligen Trainingszustand entsprechen. (2)

Regelmäßige Bewegung oder Sport beeinflussen die Blutzuckerkontrolle positiv. Frauen, die sich neben einer gesunden Ernährung körperlich betätigen, haben niedrigere Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerwerte als Frauen, die lediglich eine Ernährungsumstellung vornehmen.(53)

Die gute Wirkungsweise lässt sich durch die Verbesserung der Insulinsensitivität erklären. (54)

Alle Schwangeren sollten darüber aufgeklärt werden, dass körperliche Aktivität die Insulinresistenz senkt, daher die Stoffwechsellage verbessert und damit das Risiko für LGA und Sectio senkt. (1)

Medikamentöse Therapie

Bei unzureichender Einstellung durch Lebensstilmaßnahmen ist unmittelbar eine medikamentöse Therapie einzuleiten. (2) In ca. 30% der Fälle ist eine konservative Therapie mittels Lebensstilmodifikation nicht ausreichend und eine medikamentöse Therapie indiziert. (55)

Insulin

Insulin ist die first-line Therapie für die medikamentöse Behandlung von GDM, da im Vergleich zu oralen glukosesenkenden Medikamenten eine bessere Studienlage vorhanden ist und Insulin die Plazenta nicht überschreitet. (56)

Die Indikation soll sorgfältig und streng geprüft werden, da eine Insulintherapie neben der Belastung der Schwangeren, maßgebliche geburtsmedizinische Auswirkungen wie eine Einleitung am Termin nach sich zieht. Bei wiederholten Nüchternglukosewerten > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und einwandfreier Anwendung der Selbstkontrolle durch die Schwangere sollte eine zügige Insulineinstellung erfolgen. (1)

Metformin

Mit der Entscheidung für eine Therapie mit Metformin können Nachteile umgangen werden, die eine Insulintherapie mit sich bringt (Gewichtszunahme, Risiko einer Hypoglykämie, subkutane Injektion, die bei Einstichstelle eine lokale Infektion verursachen kann, Nadelphobie, hohe Kosten). (57)

Verglichen mit einer Insulintherapie zeigt sich kein Unterschied in der maternalen glykämischen Kontrolle, niedrigere Raten an neonatalen Hypoglykämien sowie kein erhöhtes Risiko einer kongenitalen Fehlbildung. Metformin passiert jedoch im Gegensatz zu Insulin die Plazenta und es gibt nicht genug Langzeitdaten, weswegen es als Off-Label-Use verwendet wird. (48)

In einer randomisierten Studie (MiG Trial), in der 751 Frauen mit GDM einbezogen wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich neonataler Komplikationen zwischen Frauen mit Insulin- und Metformintherapie. Während schwere Hypoglykämien seltener in der Metformin-Gruppe auftraten, kam es in dieser häufiger zu einer Entbindung <37. SSW. Des Weiteren zeigten sich Frauen in der Metformin-Gruppe zufriedener mit der Therapiewahl, wohingegen sich nur 27.2% der Frauen (im Vergleich zu 76.6% in der Metformin-Gruppe) in der Insulin-Gruppe in einer Folgeschwangerschaft wieder für Insulin entscheiden wollen. (58)

In einer follow-up Studie wurden Kinder des MiG Trials nach 2 Jahren bezüglich der Körperzusammensetzung kontrolliert. Hierbei zeigten Kinder nach intrauteriner Metformin-Gabe im Vergleich einen höheren subkutanen Fettanteil, während der Anteil der Gesamt-Fettmasse in beiden Gruppen (Metformin, Insulin) gleich hoch lag. Ungeklärt ist, ob diese Entdeckungen im weiteren Leben der Kinder anhält und ob diese einen geringeren Anteil an viszeralem Fett und damit eine höhere Insulinsensitivität entwickeln. (59)

In der S3-Leitlinie für GDM wird empfohlen, bei Verdacht auf ausgeprägte Insulinresistenz mit sehr hohem Insulinbedarf sowie nach individueller Indikationsstellung die Gabe von Metformin nach therapeutischer Aufklärung über den Off-Label-Use zu erwägen. (1)

Entscheidung zur medikamentösen Therapie

Die Entscheidung zur Therapiewahl wird durch die BZ-Kontrolle, dargestellt im BZTP und der MBG bzw. dem HbA1c, sowie anhand von Ultraschallparameter (i.e. fetale Biometrie) getroffen. (1)

In der retrospektiven Studie von Wong V. et al. zeigte sich, dass BMI, Nüchternblutzucker, 2-h-oGTT und früher Zeitpunkt der Diagnosestellung unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer Insulintherapie sind. Die Kinder dieser Probandinnen hatten auch ein höheres Geburtsgewicht, ein Unterschied in der neonatalen Morbidität lag jedoch nicht vor. (60)

In einer sekundären Analyse einer prospektiven Studie von Ducarme G. et al. waren HbA1c und BZ60 unabhängige Prädiktoren für eine Insulin-Therapie.(61)

In einer anderen Regressionsanalyse wurde auch nach prädiktiven Parametern für den Einsatz von einer Insulintherapie gesucht. Obwohl hierbei Parameter wie HbA1c, Diabetes-Familienanamnese, Nüchternglukose, 1-h-oGTT und BMI mit einer statistischen Signifikanz zur Notwendigkeit einer Insulintherapie mitwirkend waren, konnten lediglich 9% anhand dieser Risikofaktoren vorausgesagt werden. (62)

Die Bestimmung des fetalen Insulins im Fruchtwasser mittels Amniozentese ergab, dass Feten mit einem Abdomenumfang > 75. Perzentile einen Hyperinsulinismus aufwiesen. Der sonographisch gemessene Abdomenumfang kann als prädiktiv für das Auftreten von fetalen Hyperinsulinismus gewertet werden und somit eine invasive Diagnostik wie eine Amniozentese umgehen. (63)

Material und Methoden

Für die retrospektive Analyse wurden studienrelevante demographische und medizinische Daten der Probandinnen aus der elektronischen Patientinnenakte ausgehoben und in einer elektronischen Datenbank pseudonymisiert zur Analyse und Auswertung eingegeben. Das Projekt wurde von der Ethikkommission genehmigt (EK Nr.: 31-510 ex 18/19).

Patientinnenkollektiv

Alle Patientinnen mit GDM, definiert durch einen pathologischen oGTT, zwischen 18-55 Jahren, die an der geburtshilflichen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Graz in den

Jahren 2016- 2018 betreut wurden, wurden in die Datenanalyse eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Patientinnen mit vorbestehendem Diabetes mellitus oder polyzystischem Ovar- Syndrom unter präkonzeptioneller Therapie mit oralem Antidiabetikum und Zwillingsschwangerschaften.

Datenerhebung

Insgesamt wurden die Daten von 447 Probandinnen, die an der geburtshilflichen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Graz in den Jahren 2016- 2018 betreut wurden, erhoben. Mithilfe der Krankenhaus-Informationssysteme PIA und Medocs wurden sämtliche Parameter, die in die Analyse der Diplomarbeit miteinflussen, in einer Excel-Mappe pseudonymisiert gesammelt und anschließend in IBM SPSS übertragen.

Variablen

Es wurden unter anderem folgende Daten erhoben:

Maternale Charakteristika:

- Alter
- BMI
- DM- Familienanamnese (Eltern, Geschwister)
- Nikotin in der Schwangerschaft
- Konzeptionsart (spontan, IVF, ICSI)
- Gravidität, Parität

Diagnostik GDM:

- Blutzucker (nüchtern, nach 60 Minuten, nach 120 Minuten)
- HbA1c
- MBG (vor Therapiebeginn und vor Entbindung)
- GDM Klassifikation (White A, AB, B0)
- Wahl der Therapie (Lebensstilmodifikation, Insulin, Metformin, Kombinationstherapie, Therapieumstellung von Metformin auf Insulin)

Maternale Vorerkrankungen und andere Komplikationen in einer vorangehenden Gravidität

- St.p. GDM
- St.p. Geburtsgewicht $\geq 4000\text{g}$ oder St.p. IUGR/SGA (≤ 10 .Perz)
- St.p. kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Gravidität
- Totgeburt (> 24 .SSW bzw. $> 500\text{g}$)
- Aborte (< 24 .SSW bzw. $< 500\text{g}$) habituelles Abortgeschehen: Aborte ≥ 3
- St.p. SIH oder präexistenter Hypertonus
- St.p. Präeklampsie (Early PE, late PE, leichte PE, schwere PE), Eklampsie oder HELLP-Syndrom
- St.p. Frühgeburt < 37 .SSW
- St.p. IUFT
- St.p. Sectio
- PCOS/Insulinresistenz
- Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, Immunthyreopathie, Z.n. SD-Ca., Z.n. Thyreoidektomie)
- SLE
- APLS
- sonstige Autoimmunerkrankungen und immunmedierte Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Mb. Bechterew, Zöliakie, Mb. Crohn, Autoimmunhepatitis)
- chronische Nephropathie

Charakteristika im Verlauf der Index- Schwangerschaft

- Gemini und Mehrlinge
- Durchführung eines Thrombophiliescreening und Typ der Thrombophilie (APC-Resistenz, Homocysteinämie, , APLS)
- St.p. Thrombose/PAE
- Heparin
- PE Screening durchgeführt und Ergebnis
- TASS
- SIH (RR $>140/90$ nach der 16.SSW)
- Präeklampsie (Early PE, late PE, leichte PE, schwere PE), Eklampsie, Propfpräeklampsie oder HELLP-Syndrom

Charakteristika unter der Geburt

- Geburtsmodus (spontan, primäre Sectio, sekundäre Sectio, Vakuumextraktion oder Forceps)
- Gestationsalter bei Geburt (<34+0 bis 36+6 SSW Frühgeburt, ab 37+0 reifes Neugeborenes Entbindung)
- Geburtsgewicht
- Makrosomie ≥ 95 . Perzentile oder Wachstumsretardierung < 10 . Perz.
- APGAR 1,5,10 und Nabelschnur-pH arteriell/venös
- Geschlecht
- IUFT
- Geburtshilfliche Komplikationen wie per-secundam Heilung, Schulterdystokie, vorzeitige Plazentalösung oder postpartale Hämorrhagie
- Maternale, internistische Komplikationen wie Lungenödem, akutes Nierenversagen, Leberversagen, Insult, Hirnblutung oder Tod
- NS-Insulin (Normbereich 3.0-25.0 $\mu\text{u/ml}$)
- NS- C-Peptid (Normbereich 0.78- 1.89ng/mL)
- neonatale Komplikationen wie Atemnotsyndrom, IVH, NEC, Asphyxie, NICU oder postpartaler Tod

Statistische Auswertung

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 wurden 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 fürs Multiple Testen berücksichtigt. Für den Zweigruppenvergleich nicht medikamentöse Therapie (Diät) im Vergleich zur medikamentösen Therapie (Insulingruppe, Metformingruppe und Kombitherapiegruppe-Metformin und Insulintherapie) wurde der Mann-Whitney U-Test oder der unabhängige t-Test verwendet. Die Überprüfung der Annahme auf Normalverteilung erfolgt 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.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

In der deskriptiven Statistik wird das Gesamtkollektiv aller in die Studie einbezogenen Probandinnen beschrieben. Da nicht alle für die Studie ausgewählten Parameter bei jeder Probandin dokumentiert wurden, variiert die Gesamtzahl der Probandinnen. Der relative Anteil an Probandinnen bezieht sich immer auf die Anzahl der Probandinnen, bei denen der jeweilige Parameter dokumentiert wurde und somit erhoben werden konnte.

Insgesamt wurden bei der retrospektiven Analyse die Daten von 447 Probandinnen gesammelt.

Maternale Charakteristika

GDM

Von den 447 Probandinnen wurden 200 (44,7%) als White A klassifiziert, 188 (42,1%) als White A/B, 58 (13,0%) als White B0 und eine (0,2%) Probandin konnte nicht klassifiziert werden.

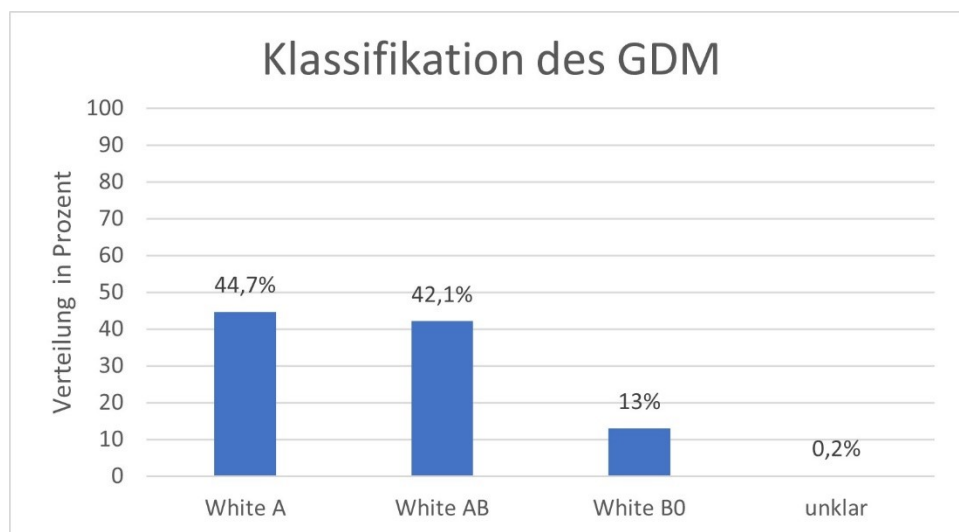


Abbildung 3: Verteilung der Klassifikation von GDM

Therapie des GDM

Von den 447 Probandinnen reichten bei 200 (44,7%) eine Diät bzw. Lifestylemodifikation aus. Eine medikamentöse Therapie wurde bei 247 (55,3%) benötigt. 166 (37,1%) von 447 Probandinnen erhielten Insulin, 64 (14,3%) von 447 erhielten Metformin und 17 (3,8%) eine Kombinationstherapie Metformin + Insulin. Bei 12 (2,7%) von 447 Probandinnen erfolgte eine Therapieumstellung von Metformin auf Insulin.

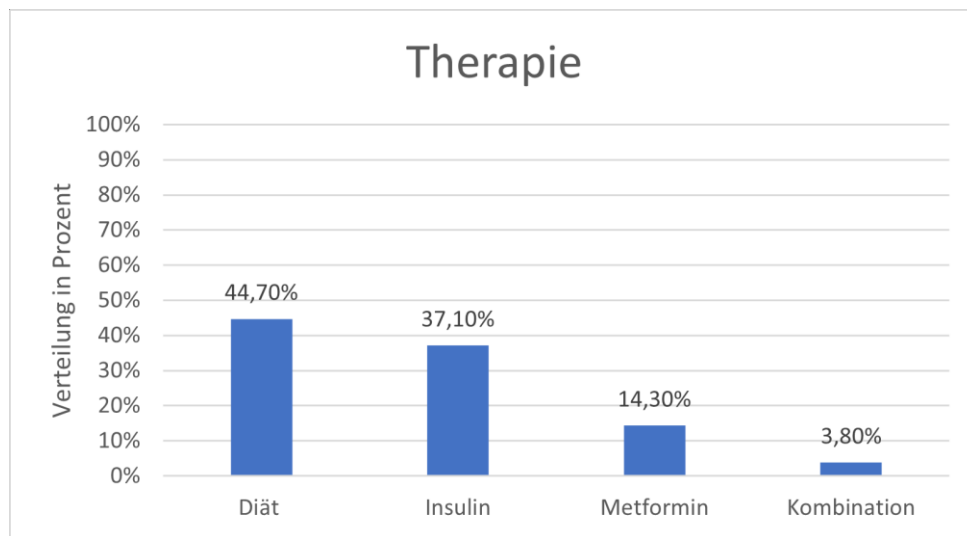


Abbildung 4: Verteilung der Therapiewahl

Alter

Von den 447 Probandinnen waren die jüngsten Probandinnen 18 Jahre alt, die ältesten Probandinnen 45 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 31,83 Jahren mit einer Standardabweichung von 5,491 und einem Median von 32 Jahren.

BMI

Von den 447 Probandinnen konnte bei 437 der BMI erhoben werden. Der maximale Wert lag bei einem BMI von 56,4 kg/m², der minimale Wert bei 15,6 kg/m². Der durchschnittliche BMI aller Probandinnen ergab 27,9 kg/m² mit einer Standardabweichung von 6,438 und einem Median von 26,8 kg/m².

Sonstige Maternale Charakteristika

Diabetes in der Familienanamnese

Von den 447 Probandinnen konnte bei 435 die Familienanamnese bzgl. Diabetes (Eltern, Geschwister) erhoben werden. Bei 332 (76,3%) dieser Probandinnen gab es keine Erkrankung an Diabetes in der Verwandtschaft (Eltern, Geschwister), bei 103 (23,7%) dieser Probandinnen gab es Erkrankungen an Diabetes in der Verwandtschaft (Eltern, Geschwister).

Gravidität

Von den 447 Probandinnen handelte es sich bei 123 (27,5%) um die erste Schwangerschaft, die restlichen 324 Probandinnen (72,5%) waren schon mindestens zum zweiten Mal schwanger.

Nikotinkonsum in der Schwangerschaft

Von den 447 Probandinnen konnte bei 443 Nikotinkonsum in der Schwangerschaft erhoben werden. 399 (90,1%) dieser Probandinnen negierten, 44 (9,9%) bejahten den Konsum von Nikotin.

Konzeptionsart

Von den 447 Probandinnen konnte bei 351 die Konzeptionsart erhoben werden. Bei 331 (94,3%) dieser Probandinnen kam es spontan zur Schwangerschaft, 19 (5,4%) führen eine In-vitro-Fertilisation durch, eine Probandin (0,3%) führte eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion durch.

Maternale Vorerkrankungen und andere Komplikationen in einer vorangehenden Gravidität

St.p. GDM

Von den 447 Probandinnen konnte bei 378 erhoben werden, ob in einer vorangehenden Gravidität ein GDM diagnostiziert wurde. Bei 70 (18,5%) dieser Probandinnen wurde ein GDM in einer vorangehenden Gravidität diagnostiziert, bei 308 (81,5%) wurde kein GDM in einer vorangehenden Gravidität diagnostiziert.

St.p. Geburtsgewicht $\geq 4000\text{g}$

Von den 447 Probandinnen konnte bei 433 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einem kindlichen Geburtsgewicht $\geq 4000\text{g}$ gekommen sei. Dies traf bei 61 (14,1%) Probandinnen zu.

St.p. Totgeburt ($> 24.\text{SSW}$ bzw. $> 500\text{g}$)

Von den 447 Probandinnen erlebten vier (0,9%) Probandinnen schon einmal, eine (0,2%) Probandin schon zweimal eine Totgeburt ($> 24.\text{SSW}$ bzw. $> 500\text{g}$).

St.p. Aborte ($< 24.\text{SSW}$ bzw. $< 500\text{g}$)

Von den 447 Probandinnen gaben 336 (75,2%) Probandinnen an, noch nie ein Abortgeschehen ($< 24.\text{SSW}$ bzw. $< 500\text{g}$) gehabt zu haben. 80 (17,9%) Probandinnen hatten ein Abortgeschehen, 22 (4,9%) Probandinnen zwei Abortgeschehen vor der aktuellen Schwangerschaft. 9 (2%) Probandinnen hatten ein habituelles Abortgeschehen vor der aktuellen Schwangerschaft (Aborte ≥ 3).

St.p. kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Gravidität

Von 447 Probandinnen konnte bei 343 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu kongenitalen Fehlbildungen (v.a. Herz, Niere) gekommen sei. 17 (5%) der Probandinnen gaben an, dass es zu oben genannten Fehlbildungen in vorangehenden Schwangerschaften gekommen sei.

St.p. SIH

Von 447 Probandinnen konnte bei 339 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH) gekommen sei. Bei 9 (2,7%) Probandinnen wurde in der vorangehenden Gravidität eine SIH diagnostiziert.

St.p. PE $< 34.\text{SSW}$

Von 447 Probandinnen konnte bei 339 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Präeklampsie $< 34.\text{SSW}$ gekommen sei. Bei 2 (0,6%) Probandinnen kam es zu einer Präeklampsie $< 34.\text{SSW}$.

St.p. PE > 34.SSW

Von 447 Probandinnen konnte bei 340 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Präeklampsie > 34. SSW gekommen sei. Bei 10 (2,9%) Probandinnen kam es zu einer Präeklampsie > 34.SSW.

St.p. HELLP

Von 447 Probandinnen konnte bei 338 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einem HELLP-Syndrom gekommen sei. Bei einer (0,3%) Probandin kam es zu einem HELLP-Syndrom.

St.p. Eklampsie

Von 447 Probandinnen konnte bei 338 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Eklampsie gekommen sei. Dies war bei keiner der 338 Probandinnen der Fall.

St.p. Frühgeburt <37.SSW

Von 447 Probandinnen konnte bei 429 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Frühgeburt <37.SSW gekommen sei. Bei 24 (5,6%) Probandinnen kam es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Frühgeburt.

St.p. IUGR/SGA

Von 447 Probandinnen konnte bei 414 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer/m IUGR/SGA gekommen sei. Bei 44 (10,6%) Probandinnen kam es in einer vorangehenden Gravidität zu einer/m IUGR/SGA.

St.p. IUFT

Von 447 Probandinnen konnte bei 446 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einem IUFT gekommen sei. Bei 7 (1,6%) Probandinnen kam es in einer vorangehenden Gravidität zu einem IUFT.

St.p. Sectio

Von 447 Probandinnen konnte bei 444 erhoben werden, ob es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Sectio gekommen sei. Bei 108 (24,3%) Probandinnen kam es in einer vorangehenden Gravidität zu einer Sectio.

Präexistenter Hypertonus

Von 447 Probandinnen konnte bei 442 erhoben werden, ob ein präexistenter Hypertonus vorliege. Bei 24 (5,4%) Probandinnen lag bereits vor der Schwangerschaft ein Hypertonus vor.

Schilddrüsenerkrankungen

Von 447 Probandinnen konnte bei 444 erhoben werden, ob eine Schilddrüsenerkrankung vorliege. Bei 67 (15,1%) Probandinnen wurde eine Hypothyreose diagnostiziert, bei 7 (1,6%) Probandinnen eine Autoimmunthyreopathie und eine Probandin (0,2%) hat in der Vergangenheit eine Thyreoidektomie. 369 (83,1%) Probandinnen gaben an, keine Erkrankung der Schilddrüse zu haben.

Autoimmunerkrankungen

Von 447 Probandinnen konnte bei 444 erhoben werden, ob eine Autoimmunerkrankung vorliege. Bei keiner Probandin lag ein SLE vor. Bei einer (0,2%) Probandin lag ein APLS vor. Zwei (0,2%) Probandinnen waren an Colitis ulcerosa erkrankt, eine (0,2%) an Morbus Crohn, eine (0,2%) an Morbus Bechterew, eine (0,2%) an Zöliakie und eine (0,2%) an einer Autoimmunhepatitis.

Chronische Nephropathie

Von 447 Probandinnen konnte bei 444 erhoben werden, ob eine chronische Nephropathie vorliege. Bei 3 (0,7%) war dies der Fall.

Thrombophiliescreening

Von 447 Probandinnen konnte bei 445 erhoben werden, ob ein Thrombophilie-Screening vorliegend sei. Bei 18 (4,0%) war dies der Fall.

6 (1,4%) von 442 Probandinnen hatten in der Vergangenheit ein thromboembolisches Geschehen.

PE Screening

44 (9,9%) von 445 Probandinnen führen ein PE-Screening durch. Bei 12 Probandinnen war das Ergebnis auffällig. 37 (8,3%) von 445 Probandinnen wurde TASS verabreicht.

Allgemeines zur Index- Schwangerschaft

Geburtsmodus

Von den 447 Probandinnen wurden 237 (53%) spontan entbunden, 86 (19,2%) mittels primärer Sectio, 80 (17,9%) mittels sekundärer Sectio und 44 (9,8%) vaginal operativ, 43 davon mittels Vakuumextraktion und eine mittels Forceps.

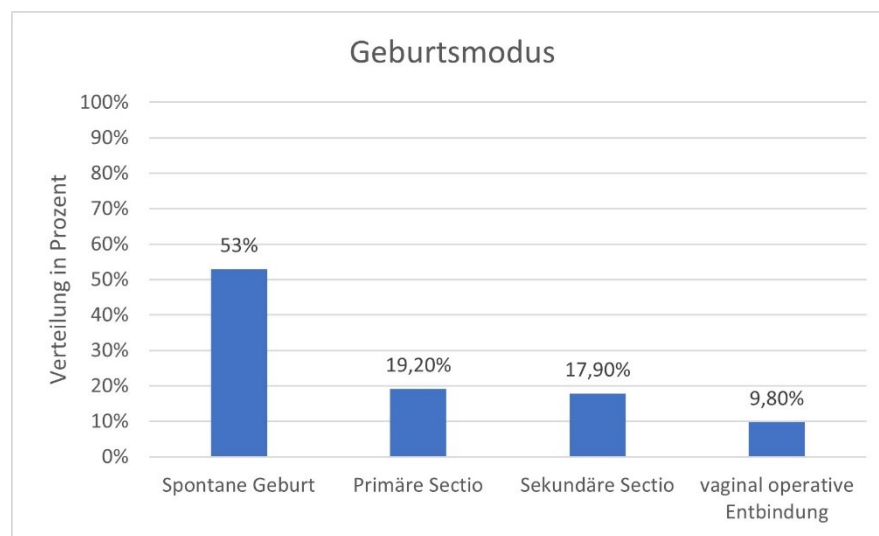


Abbildung 5: Verteilung des Geburtsmodus

Frühgeburt

Von den 447 Probandinnen hatten zwei (0,4%) eine frühe Frühgeburt <34. SSW. 28 (6,3%) Probandinnen hatten eine späte Frühgeburt (34+0 bis 37+0).

Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen

SIH (RR >140/90 nach der 16. SSW)

Bei 22 (4,9%) von 446 Probandinnen wurde ein SIH (RR >140/90 nach der 16. SSW) diagnostiziert.

Early PE < 34.SSW

Keine von 446 Probandinnen entwickelte eine early Präeklampsie vor der 34. SSW. Bei einer Probandin konnte der Parameter nicht erhoben werden.

Late PE > 34.SSW

Bei 13 (2,9%) von 446 Probandinnen entwickelte sich nach der 34. SSW eine Präeklampsie

Schweregrad der PE

7 (1,6%) von 446 Probandinnen entwickelten eine leichte Form, 6 (1,3%) eine schwere Form der Präeklampsie.

Eklampsie, HELLP und Propfpräeklampsie

Keine der Probandinnen entwickelte eine Eklampsie. Ein HELLP-Syndrom trat bei einer (0,2%) Probandin von 446 auf. Eine Pfropfpräeklampsie trat bei vier (0,9%) von 447 Probandinnen auf.

IUFT

Bei keiner Probandin von 447 trat ein IUFT auf.

Neonatale Charakteristika

APGAR

	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
10	1 (0,2%)	359 (80,5%)	404 (90,6%)
8 bis 9	416 (93,3%)	76 (17%)	38 (8,5%)
<8	29 (6,5%)	11 (2,5%)	4 (0,9%)

Abbildung 6: Verteilung APGAR 1,5,10

Geschlecht

249 (55,7%) der Neugeborenen waren männlich, 198 (44,3%) weiblich.

Geburtsgewicht

Von den 447 Probandinnen konnte bei allen das Geburtsgewicht dokumentiert werden. Der maximale Wert lag bei einem Gewicht 4670g, der minimale Wert bei 1226g. Das durchschnittliche Geburtsgewicht war 3316g mit einer Standardabweichung von 499,18 und einem Median von 3350 g.

Makrosomie

Von 447 Neugeborenen zeigte sich bei 13 (2,9%) eine Makrosomie (>95. Perzentile).

Wachstumsretardierung

Von 447 Neugeborenen zeigte sich bei 52 (11,6%) eine Wachstumsretardierung (<10. Perzentile).

Atemnotsyndrom

Neun Neugeborene (2,0%) entwickelten ein Atemnotsyndrom.

IVH

Bei keinem Neugeborenen kam es zu einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH).

NEC

Bei keinem Neugeborenen kam es zu einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).

Asphyxie

Bei 2 (0,4%) von 447 kam es peripartal zu einer Asphyxie (pH < 7,0 oder APGAR5 <5).

NICU

43 (9,6%) Neugeborene wurden postpartal auf eine neonatale Intensivstation verlegt.

Postpartaler Tod

Kein Neugeborenes ist postpartal verstorben.

Geburtshilfliche Komplikationen

Schulterdystokie

Bei 3 (0,7%) Probandinnen von 447 kam es unter der Geburt zu einer Schulterdystokie.

Vorzeitige Plazentalösung

Bei keiner der 447 Probandinnen kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung.

Postpartale Hämorrhagie

Bei neun (2,0%) von 443 Probandinnen kam es zu einer postpartalen Hämorrhagie.

Per Secundam- Heilung

Bei vier (0,9%) von 447 Probandinnen kam es postpartal zu einer Sekundärheilung.

Internistische Komplikationen der Mutter

Bei keiner der 447 Probandinnen kam es zu folgenden Komplikationen: DIC, Lungenödem, akutes Nierenversagen, Leberversagen oder Leberblutung, Insult oder Hirnblutung. Keine der Probandinnen verstarb im Beobachtungszeitraum.

Analytische Statistik

In der analytischen Statistik wurden die Probandinnen in zwei Gruppen unterteilt: Jene Probandinnen, die keine medikamentöse Therapie (Diät bzw. Lifestyle- Modifikation) und jene, die eine medikamentöse Therapie (Insulin, Metformin) zur Behandlung des Gestationsdiabetes benötigten. Kernfrage der Analyse war, ob sich ein signifikanter Unterschied in Parametern wie BMI, oGTT, HbA1c und dem maternalen sowie neonatalen Geburtsoutcome zwischen den beiden Gruppen (medikamentös/ nicht-medikamentös) zeigt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

In einer weiteren Auswertung wurde die Gruppe der medikamentösen Therapie nochmals unterteilt in Insulin/ Metformin. Anschließend wurde eine vierte Gruppe, welche jene Probandinnen mit einer Kombinationstherapie von Metformin und Insulin umfasste, miteinbezogen. Es handelte sich jedoch in dieser vierten Gruppe nur um 17 Probandinnen, weswegen die Genauigkeit der Statistik geringer gewertet wurde als in der Berechnung mit drei Gruppen.

BMI

Zunächst wurden die Probandinnen in zwei Therapiegruppen unterteilt (medikamentös/nicht medikamentös). In der Probandinnengruppe ohne medikamentöse Therapie lag der Median des BMIs bei 25,05 kg/m² (22,55 – 28,70). In der Gruppe mit medikamentöser Therapie ergab der Median einen Wert von 28,20 kg/m² (25,00-32,70). Es konnte gezeigt werden, dass der Unterschied zwischen diesen Gruppen bezogen auf den BMI hochsignifikant ist ($p < 0,001$).

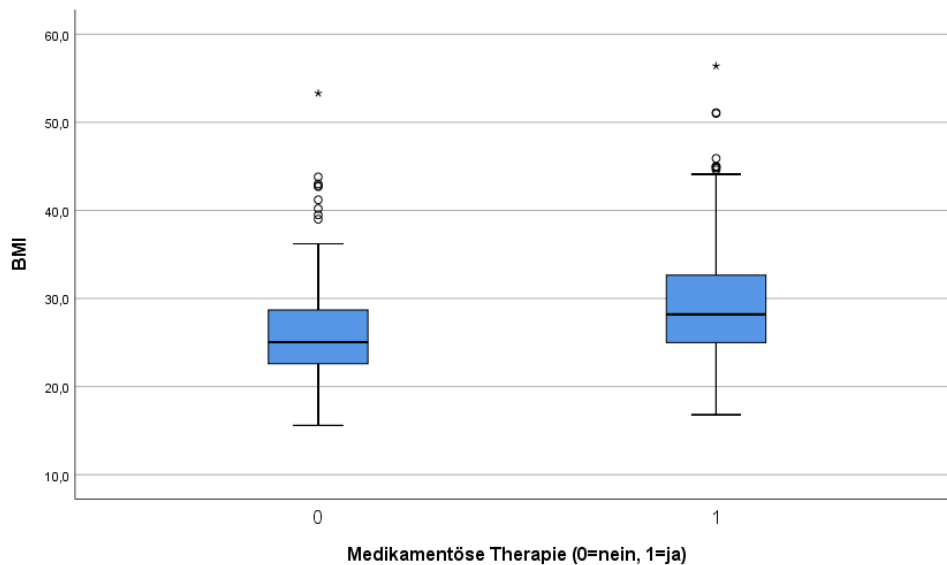


Abbildung 7: Boxplot des BMI in kg/m² Medikamentöse Therapie ja/nein

In einem weiteren Schritt wurden die Probandinnen der Gruppe „medikamentös“ nochmals in zwei Gruppen unterteilt: Insulin/Metformin.

Anschließend wurde die vierte Gruppe (Kombinationstherapie Metformin + Insulin) miteinbezogen. Insgesamt ergaben sich so vier Gruppen (nicht medikamentös/Insulin/Metformin/Kombinationstherapie).

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Median (25. - 75. Perzentile)	25.10 (22.50 - 28.70)	27.30 (24.50 - 31.275)	29.30 (25.20 - 32.90)	31.50 (27.20 - 39.75)

Abbildung 8: Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile des BMIs in kg/m²

Hier konnte gezeigt werden, dass auch diese Gruppen (sowohl unter Einbeziehung der Kombinationstherapie-Gruppe als auch ohne Einbeziehung dieser) sich hochsignifikant unterscheiden ($p < 0,001$). Alle Gruppen unterscheiden sich von der Diätgruppe (Diät mit Insulin, Diät mit Metformin, Diät mit Kombi jeweils $p = < 0,001$).

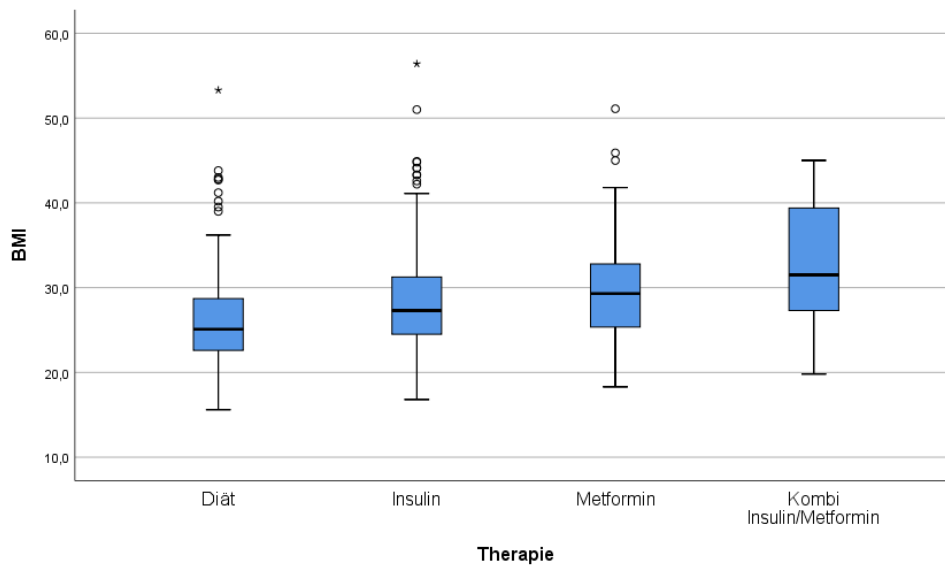


Abbildung 9: Boxplot des BMI in kg/m² in vier Gruppen

HbA1c

In der zwei-Gruppen-Analyse lag der Median des HbA1c (Normalwerte ≤ 39 mmol/mol $\cong 5,7\%$)(1) bei Probandinnen ohne medikamentöse Therapie bei 32,00 mmol/mol (30,00-34,00) und bei Probandinnen mit medikamentöser Therapie bei 35,00 mmol/mol (33,00-38,00). Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war signifikant ($p < 0,001$).

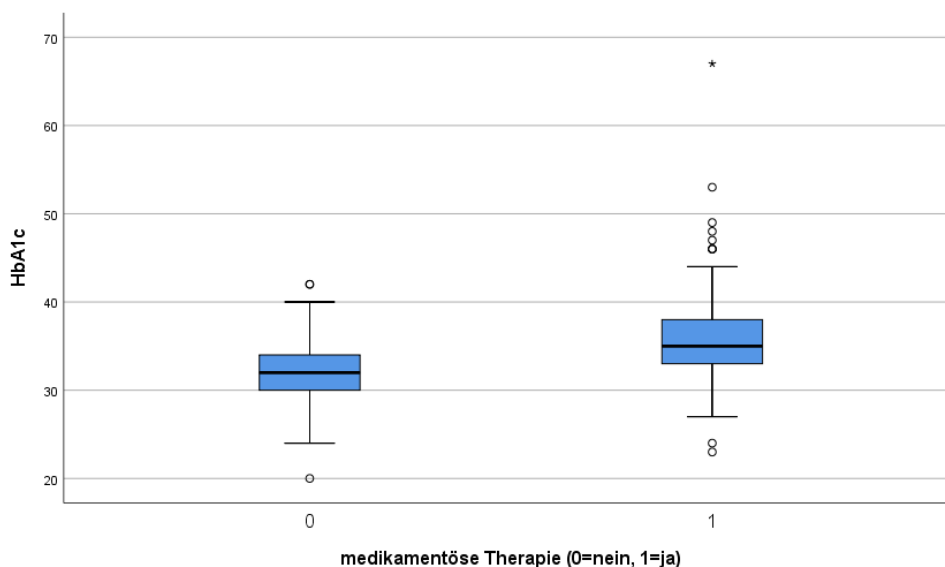


Abbildung 10: Boxplot des HbA1c in mmol/mol medikamentöse Therapie ja/nein

In einem weiteren Schritt wurden die Probandinnen der Gruppe „medikamentös“ nochmals in zwei Gruppen unterteilt: Insulin/Metformin.

Anschließend wurde die vierte Gruppe (Kombinationstherapie Metformin + Insulin) miteinbezogen. Insgesamt ergaben sich so vier Gruppen (nicht medikamentös/Insulin/Metformin/Kombinationstherapie).

Auch hier konnte ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (sowohl im drei-Gruppen- als auch im vier-Gruppen-Vergleich) gezeigt werden ($p < 0,001$). Alle Gruppen unterscheiden sich von der Diätgruppe. Der p-Wert von Vergleichen der Diät- mit der Insulingruppe sowie mit der Metformingruppe ergab $< 0,001$. Im Vergleich der Diätgruppe mit jener der Probandinnen mit einer Kombinationstherapie ergab sich ein p-Wert von 0,009.

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Median (25. - 75. Perzentile)	32.00 (30.00 - 34.00)	35.00 (33.0 - 38.00)	34.00 (32.75 - 37.00)	34.00 (33.00 - 40.00)

Abbildung 11: Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile des HbA1c in mmol/mol

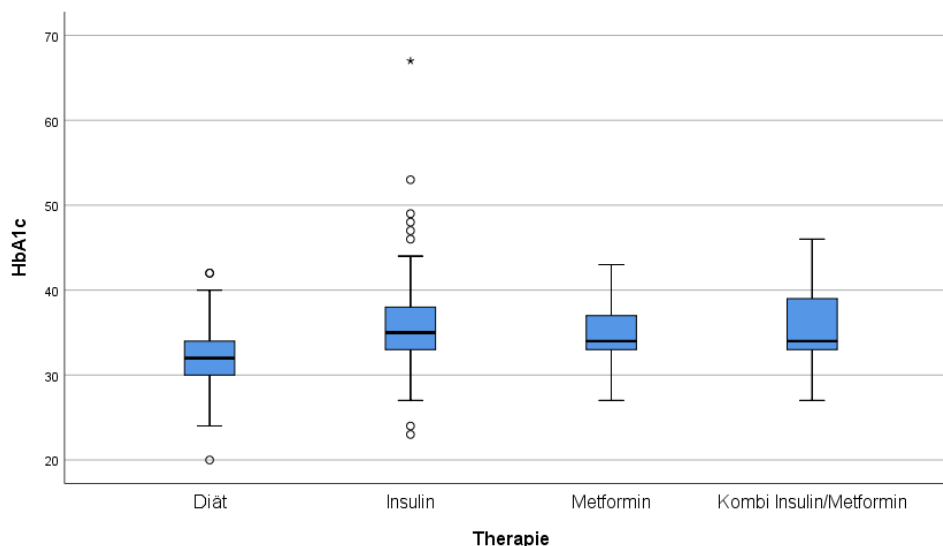


Abbildung 12: Boxplot des HbA1c in mmol/mol in vier Gruppen

Nüchternblutzucker

In der zwei-Gruppen-Analyse lag der Median des Nüchternblutzuckers (erhöhter Wert ab ≥ 92 mg/dl in der Schwangerschaft)(1) bei Probandinnen ohne medikamentöse Therapie bei 93 mg/dl (84 – 97) und bei Probandinnen mit medikamentöser Therapie bei 98,5 mg/dl (93-104). Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war signifikant ($p < 0,001$).

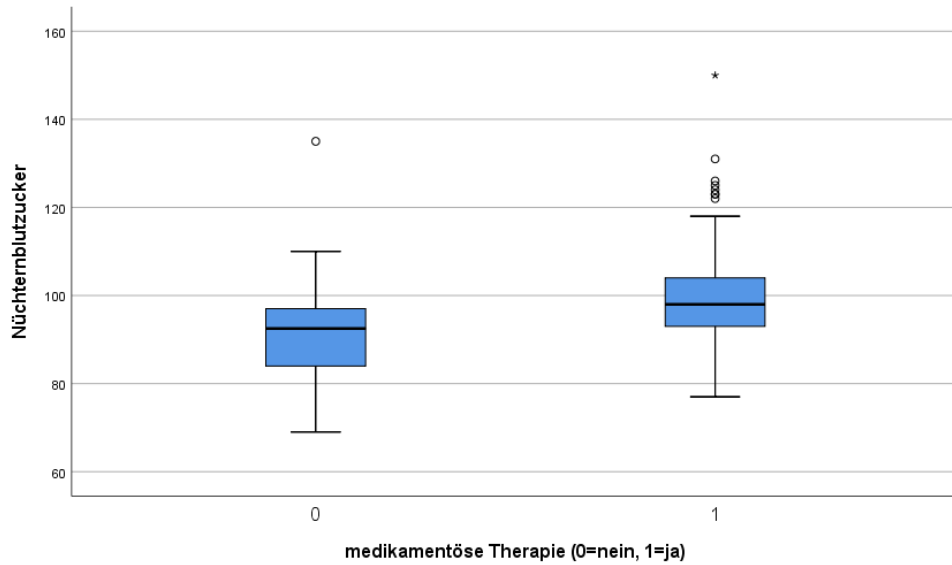


Abbildung 13: Boxplot des Nüchternblutzuckers in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein

In der drei bzw. vier-Gruppen-Analyse konnte ebenso ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (sowohl im drei-Gruppen- als auch im vier-Gruppen-Vergleich) gezeigt werden ($p < 0,001$). Alle Gruppen unterscheiden sich von der Diätgruppe (Diät mit Insulin, Diät mit Metformin, Diät mit Kombi jeweils $p = < 0,001$).

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Median (25. - 75. Perzentile)	93.00 (84.00 - 97.00)	98.00 (92.00 - 104.50)	98.00 (93.00 - 102.00)	100 (97.00 - 115.50)

Abbildung 14: Median, 25. Perzentile, 75. Perzentile des Nüchternblutzucker in mg/dl

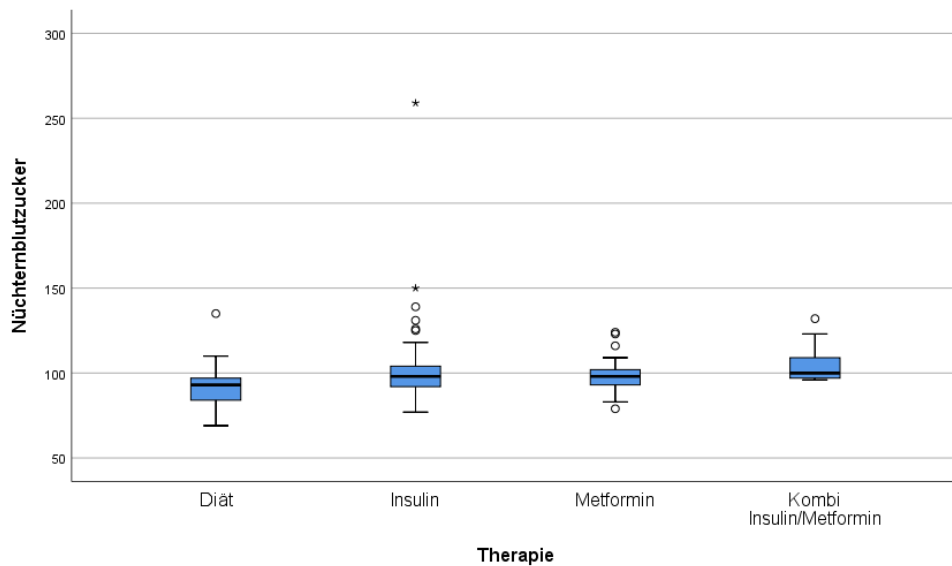


Abbildung 15: Boxplot des Nüchternblutzuckers in mg/dl in vier Gruppen

BZ60

In der zwei-Gruppen-Analyse lag der Median des BZ60 (erhöhter Wert ab ≥ 180 mg/dl in der Schwangerschaft)(1) bei Probandinnen ohne medikamentöse Therapie bei 181 mg/dl (148 – 193) und bei Probandinnen mit medikamentöser Therapie bei 186 mg/dl (151 – 200). Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p = 0,080$).

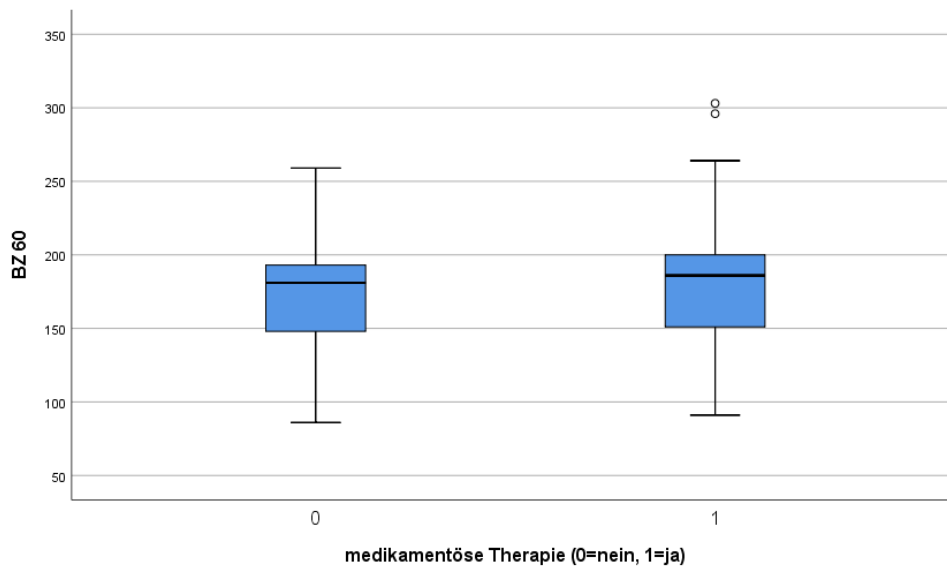


Abbildung 16: Boxplot des BZ60 in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein

In der drei-Gruppen-Analyse (Diät/Insulin/Metformin) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,211$). In der vier Gruppen Analyse (Diät/Insulin/Metformin/Kombinationstherapie) ergab sich kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,123$).

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Mittelwert	170,47	179,73	175,96	168,33
Standardabweichung	$\pm 33,75$	$\pm 36,32$	$\pm 41,01$	$\pm 38,4$

Abbildung 17: Mittelwert und Standardabweichung des BZ60 in mg/dl

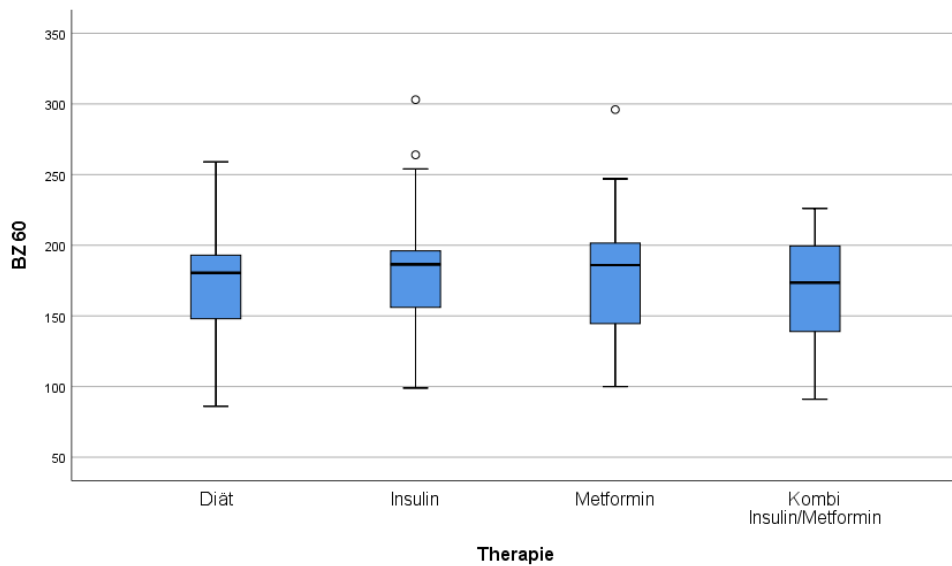


Abbildung 18: Boxplot des BZ60 in mg/dl in vier Gruppen

BZ120

In der zwei-Gruppen-Analyse ergab der Mittelwert des BZ120 (erhöhter Wert ab ≥ 153 mg/dl in der Schwangerschaft)(1) bei Probandinnen ohne medikamentöse Therapie 129,17 mg/dl mit einer Standardabweichung von $\pm 32,29$ und bei Probandinnen mit medikamentöser Therapie bei 139,31 mg/dl $\pm 36,77$.

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war signifikant ($p < 0,010$).

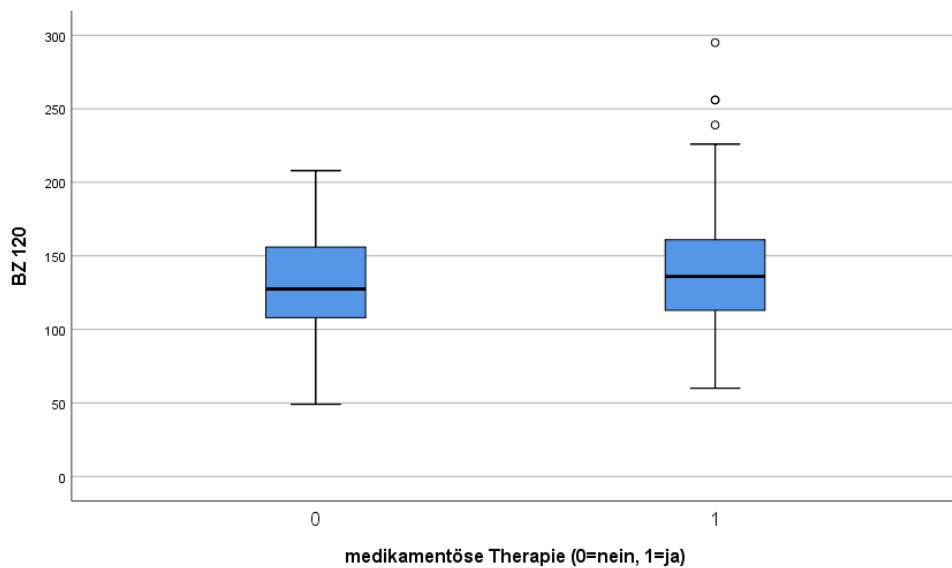


Abbildung 19: Boxplot des BZ120 in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein

In der drei-Gruppen-Analyse (Diät/Insulin/Metformin) zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p=0,037$).

Anschließend wurde eine Unterteilung in vier Gruppen vorgenommen (Diät/Insulin/Metformin/Kombinationstherapie). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,081$).

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Mittelwert	129.17	141.03	135.46	136.83
Standardabweichung	± 32,29	± 37,5	± 37,78	± 27,75

Abbildung 20: Mittelwert und Standardabweichung des BZ120 in mg/dl

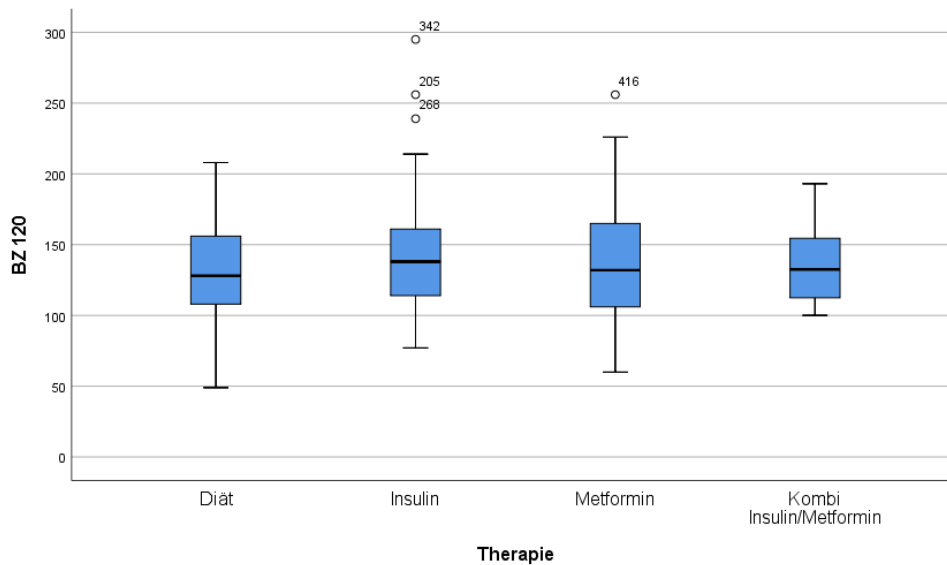


Abbildung 21: Boxplot des BZ120 in mg/dl in vier Gruppen

MBG vor Therapiebeginn

Von den 447 Probandinnen konnte der MBG vor Therapiebeginn bei 357 (167 Probandinnen ohne medikamentöse Therapie, 190 mit medikamentöser Therapie) erhoben werden und in diese statistische Auswertung einbezogen werden. Der Median ergab bei Probandinnen ohne medikamentöse Therapie 95 mg/dl (90 – 98) und bei Probandinnen mit medikamentöser Therapie 107 mg/dl (103-111).

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war signifikant ($p < 0,001$).

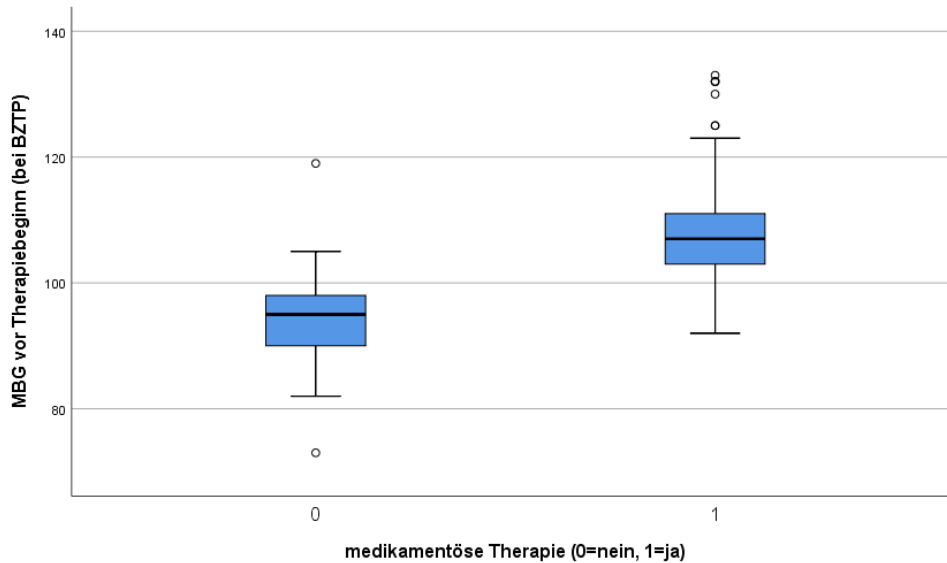


Abbildung 22: Boxplot des MBG vor Therapiebeginn in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein

In der drei-Gruppen-Analyse (Diät/Insulin/Metformin) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,084$).

Unter Berücksichtigung der Kombinationstherapie-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden ($p < 0,001$). Alle Gruppen unterscheiden sich von der Diätgruppe (Diät mit Insulin, Diät mit Metformin, Diät mit Kombi jeweils $p = < 0,001$). Es zeigten sich auch signifikante Unterschiede zwischen der Insulin- und der Metformingruppe ($p = < 0,001$).

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Median (25. - 75. Perzentile)	95.00 (90.00 - 98.00)	108.00 (104.00 - 113.00)	104.00 (101.00 - 106.00)	107.00 (101.00 - 109.00)

Abbildung 23: Median, 25. Perzentile, 75. Perzentile des MBG vor Therapiebeginn in mg/dl

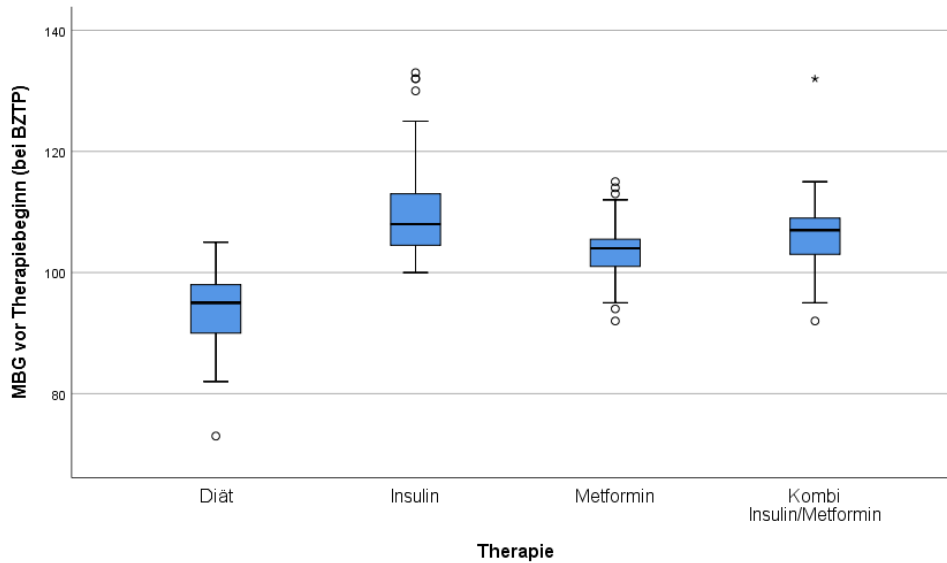


Abbildung 24: Boxplot des MBG vor Therapiebeginn in mg/dl in vier Gruppen

MBG vor Entbindung

Von den 447 Probandinnen konnte der MBG vor Entbindung bei 190 (21 Probandinnen ohne medikamentöse Therapie, 169 mit medikamentöser Therapie) davon erhoben werden und in diese statistische Auswertung einbezogen werden. Der Median der MBG betrug 98,00 mg/dl (94-100,50) in der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie und 97,00 mg/dl (92,00 – 100,00) in der Gruppe der Probandinnen mit medikamentöser Therapie. Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,643$).

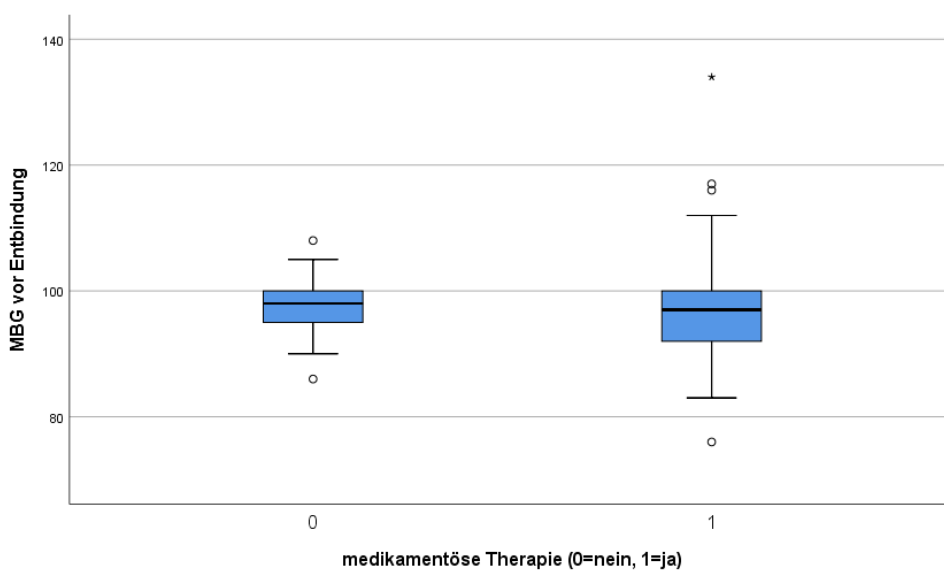


Abbildung 25: Boxplot des MBG vor Entbindung in mg/dl medikamentöse Therapie ja/nein

In der drei-Gruppen-Analyse (Diät/Insulin/Metformin) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,136$).

Unter Berücksichtigung der Kombinationstherapie-Gruppe ergab sich ebenso kein signifikantes Ergebnis ($p=0,474$).

	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Median (25. - 75. Perzentile)	97.50 (93.50 - 99.75)	97.00 (92.00 - 100.00)	97.50 (95.00 - 100.75)	96.00 (89.75 - 101.25)

Abbildung 26: Median, 25. Perzentile, 75. Perzentile des MBG vor Entbindung in mg/dl

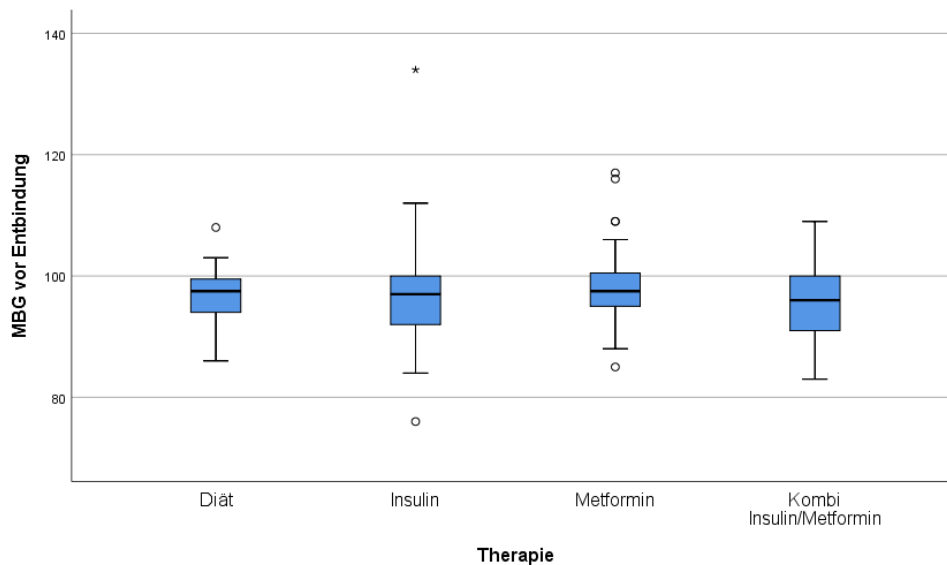


Abbildung 27: Boxplot des MBG vor Entbindung in mg/dl in vier Gruppen

NS-Insulin

Das NS-Insulin wird bei Neugeborenen bei Müttern mit GDM an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz routinemäßig bestimmt. Der Normbereich liegt zwischen 3,0 und 25,0 $\mu\text{u/ml}$.

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie war das NS-Insulin bei 131 (80,4%) der Neugeborenen im Normbereich. Bei 28 Neugeborenen (17,2%) lag der Wert unter der Norm, bei vier Neugeborenen (2,5%) über der Norm.

In der Gruppe mit medikamentöser Therapie war das NS-Insulin bei 176 (74,9%) der Neugeborenen im Normbereich. Bei 41 Neugeborenen (17,4%) lag der Wert unter der Norm, bei 18 Neugeborenen (7,7%) über der Norm.

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p=0,078$).

Bei Unterteilung der Probandinnen in vier Gruppen (Diät, Insulin, Metformin, Kombi Insulin/Metformin) konnte ebenso kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,342$). Auch unter Ausschluss der Gruppe der Kombinationstherapie zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,171$).

NS-Insulin	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
im Normbereich 3.0-25.0 $\mu\text{u/ml}$	131 (80.4%)	113 (72.4%)	49 (79.0%)	14 (82.4%)
unter der Norm	28 (17.2%)	30 (19.2%)	9 (14.5%)	2 (11.8%)
über der Norm	4 (2.5%)	13 (8.3%)	4 (6.5%)	1 (5.9%)

Abbildung 28: Verteilung NS-Insulin in $\mu\text{u/ml}$

NS-C-Peptid

Das NS-C-Peptid wird, wie das NS-Insulin, bei Neugeborenen bei Müttern mit GDM an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz routinemäßig bestimmt. Der Normbereich liegt zwischen 0,78 und 1,89 ng/mL.

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie war das NS-C-Peptid bei 76 (48,1%) der Neugeborenen im Normbereich. Bei 65 Neugeborenen (41,1%) lag der Wert unter der Norm, bei 17 Neugeborenen (10,8%) über der Norm.

In der Gruppe mit medikamentöser Therapie war das NS-Insulin bei 118 (50,6%) der Neugeborenen im Normbereich. Bei 96 Neugeborenen (41,2%) lag der Wert unter der Norm, bei 19 Neugeborenen (8,2%) über der Norm.

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p=0,665$).

Bei Unterteilung der Probandinnen in vier Gruppen (Diät, Insulin, Metformin, Kombi Insulin/Metformin) zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied ($p=0,949$).

NS-C-Peptid	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
unter der Norm	65 (41.1%)	66 (42.6%)	24 (39.3%)	6 (35.3%)
im Normbereich 0.78-1.89 ng/mL	76 (48.1%)	77 (49.7%)	31 (50.8%)	10 (58.8%)
über der Norm	17 (10.8%)	12 (7.7%)	6 (9.9%)	1 (5.9%)

Abbildung 29: Verteilung NS-C-Peptid in ng/ml

Auch unter Ausschluss der Gruppe der Kombinationstherapie zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,914$).

Maternale Komplikationen

Parameter wie SIH, early und late/leichte und schwere PE, Eklampsie, HELLP-Syndrom und Pfropfpräeklampsie wurden unter maternalen Komplikationen zusammengefasst.

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie entwickelte sich bei 15 (7,5%) eine maternale Komplikation (185 Probandinnen, bzw. 92,5%, ohne Komplikation). In der Gruppe mit medikamentöser Therapie gab es bei 18 Probandinnen (7,3%) eine Komplikation (229 Probandinnen bzw. 92,7% ohne Komplikation).

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,932$).

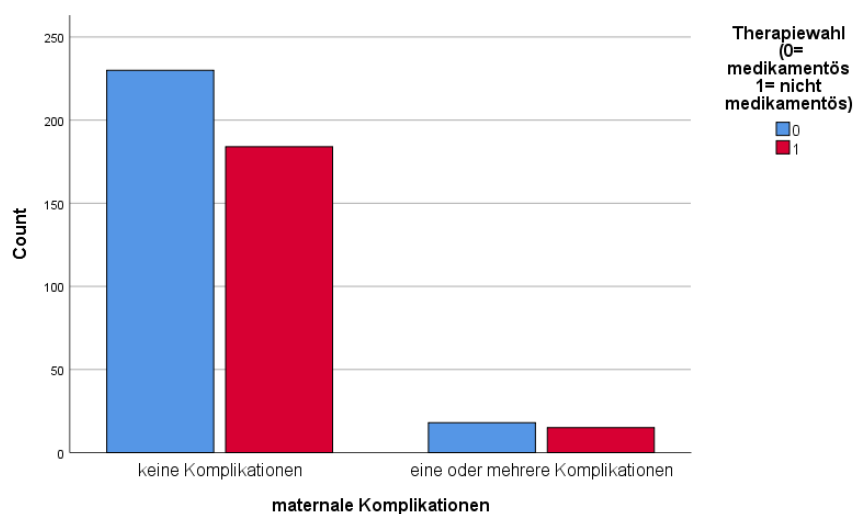


Abbildung 30: Verteilung der maternalen Komplikationen bei medikamentöser Therapie ja/nein

Sowohl in der drei-Gruppen-Analyse ($p=0,827$) als auch in der vier-Gruppen-Analyse ($p=0,379$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

maternale Komplikationen	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
keine Komplikationen	184 (92.5%)	156 (94.0%)	60 (92.3%)	14 (82.4%)
eine oder mehrere Komplikationen	15 (7.5%)	10 (6.0%)	5 (7.7%)	3 (17.6%)

Abbildung 31: Verteilung maternaler Komplikationen

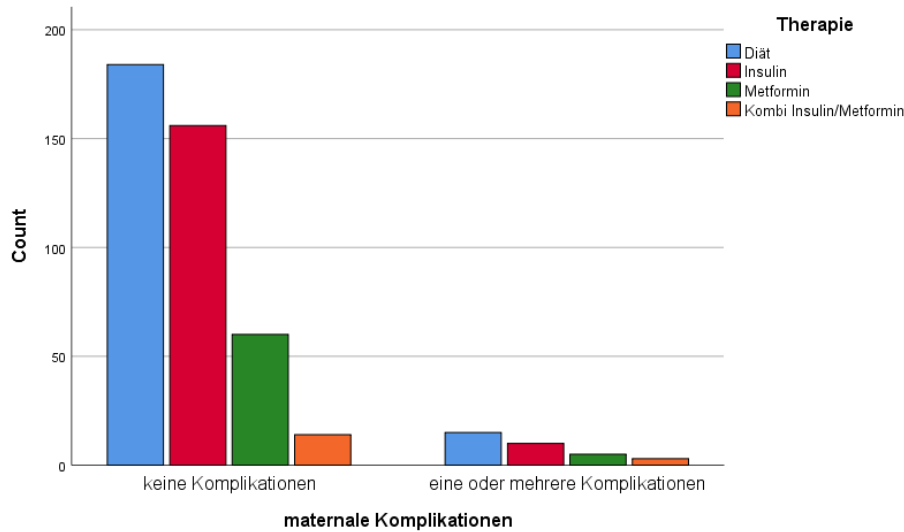


Abbildung 32: Verteilung der maternalen Komplikationen in vier Gruppen

Neonatale Komplikationen

Parameter wie Schulterdystokie, Atemnotsyndrom, IVH, NEC, Asphyxie, Notwendigkeit einer NICU sowie Tod des Kindes postpartal wurden unter neonatalen Komplikationen zusammengefasst.

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie entwickelte sich bei 20 (10,1%) eine dieser Komplikationen (179 Probandinnen, bzw. 89,9%, ohne Komplikation).

In der Gruppe mit medikamentöser Therapie gab es bei 25 Probandinnen (10,1%) Komplikationen (223 Probandinnen bzw. 89,9% ohne Komplikation).

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,992$).

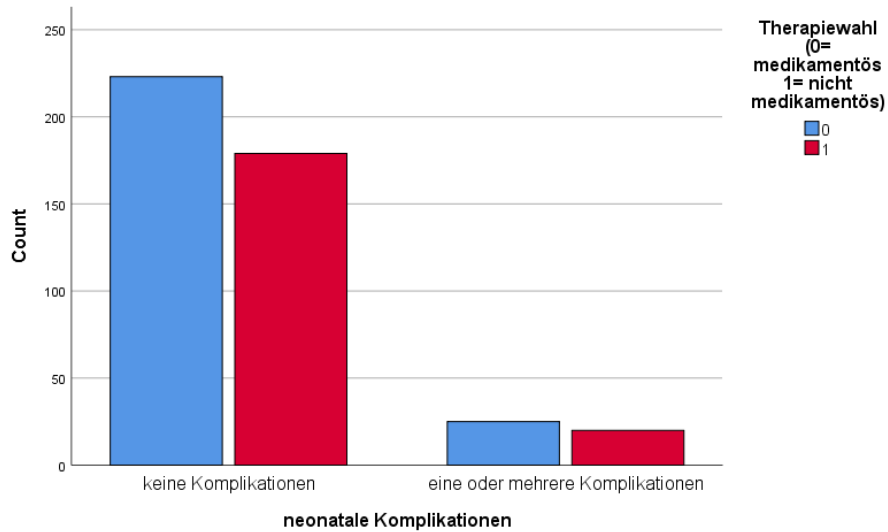


Abbildung 33: Verteilung neonataler Komplikationen bei medikamentöser Therapie ja/nein

Bei Unterteilung der Probandinnen in drei bzw. vier Gruppen konnte weder in der drei-Gruppen-Analyse ($p=0,483$) noch in der vier-Gruppen-Analyse ($p=0,682$) signifikante Unterschiede gefunden werden.

neonatale kindliche Komplikationen	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
keine Komplikationen	179 (89.9%)	147 (88.6%)	61 (93.8%)	15 (88.2%)
eine oder mehrere Komplikationen	20 (10.1%)	19 (11.4%)	4 (6.2%)	2 (11.8%)

Abbildung 34: Verteilung neonatale Komplikationen

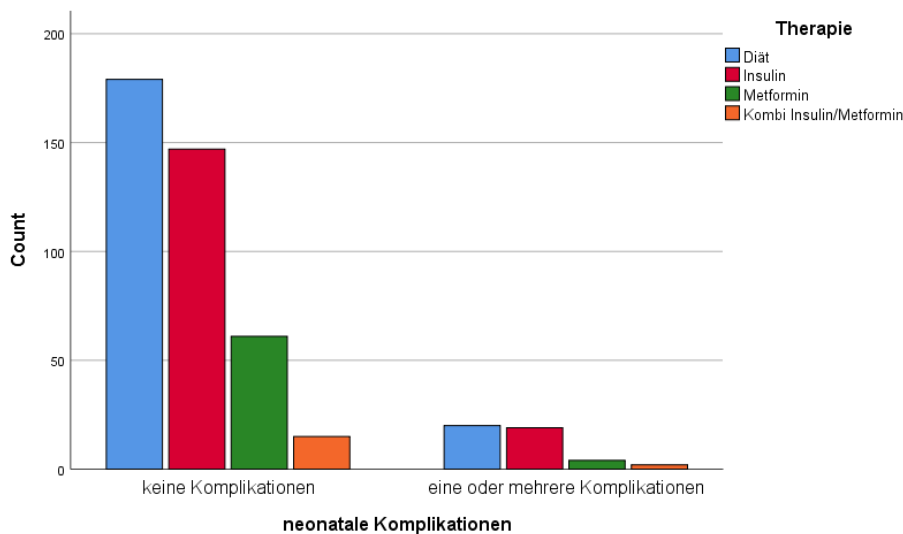


Abbildung 35: Verteilung neonataler Komplikationen in vier Gruppen

Geburtsmodus

In der Aufteilung in zwei Gruppen ergaben sich folgende Daten:

Geburtsmodus	nicht medikamentös	medikamentös
Spontan	111 (55.8%)	126 (50.8%)
primäre Sectio	29 (14.6%)	57 (23.0%)
sekundäre Sectio	37 (18.6%)	43 (17.3%)
vaginal operativ (VE und Forceps)	22 (11.1%)	22 (8.9%)

Abbildung 36: Geburtsmodus medikamentöse Therapie ja/nein

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,157$).

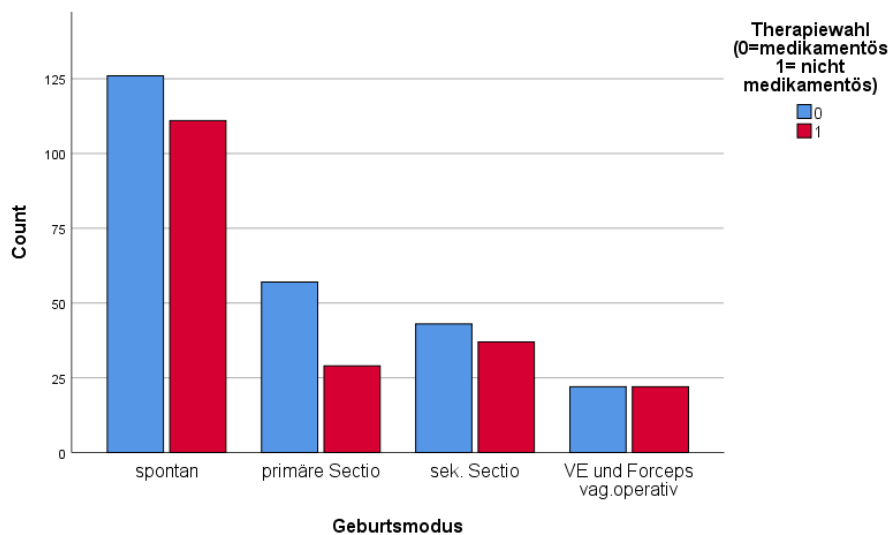


Abbildung 37: Verteilung Geburtsmodus bei medikamentöser Therapie ja/nein

Bei Unterteilung der Probandinnen in drei bzw. vier Gruppen konnte weder in der drei-Gruppen-Analyse ($p=0,466$) noch in der vier-Gruppen-Analyse ($p=0,271$) signifikante Unterschiede gefunden werden.

Geburtsmodus	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
Spontan	111 (55.8%)	89 (53.6%)	30 (46.2%)	7 (41.2%)
primäre Sectio	29 (14.6%)	36 (21.7%)	14 (21.5%)	7 (41.2%)
sekundäre Sectio	37 (18.6%)	26 (15.7%)	15 (23.1%)	2 (11.8%)
vaginal operativ (VE und Forceps)	22 (11%)	15 (9%)	6 (9,2%)	1 (5.8%)

Abbildung 38: Geburtsmodus in vier Gruppen

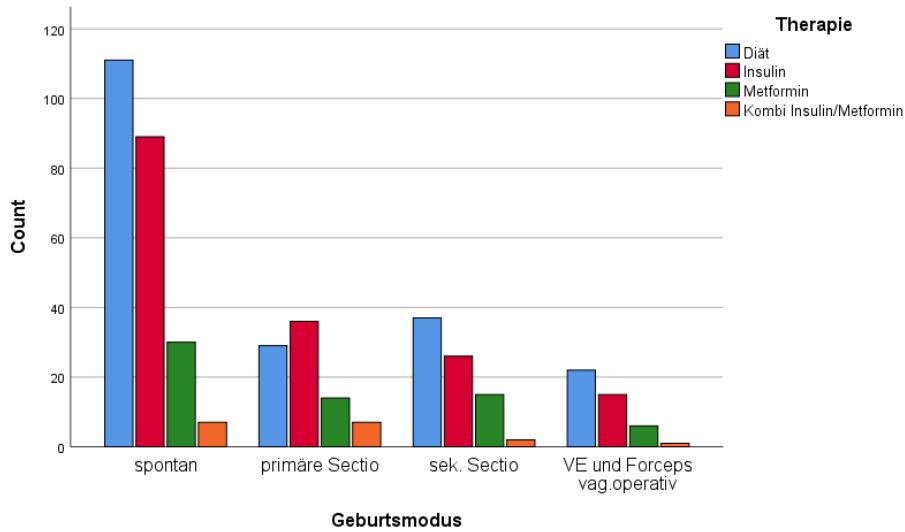


Abbildung 39: Verteilung Geburtsmodus

Makrosomie

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie entwickelte sich bei drei (1,5%) eine Makrosomie (196 Probandinnen, bzw. 98,5%, ohne Entwicklung einer Makrosomie). In der Gruppe mit medikamentöser Therapie trat bei 10 Probandinnen (4%) eine Makrosomie auf (238 Probandinnen bzw. 96% ohne Komplikation).

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,114$).

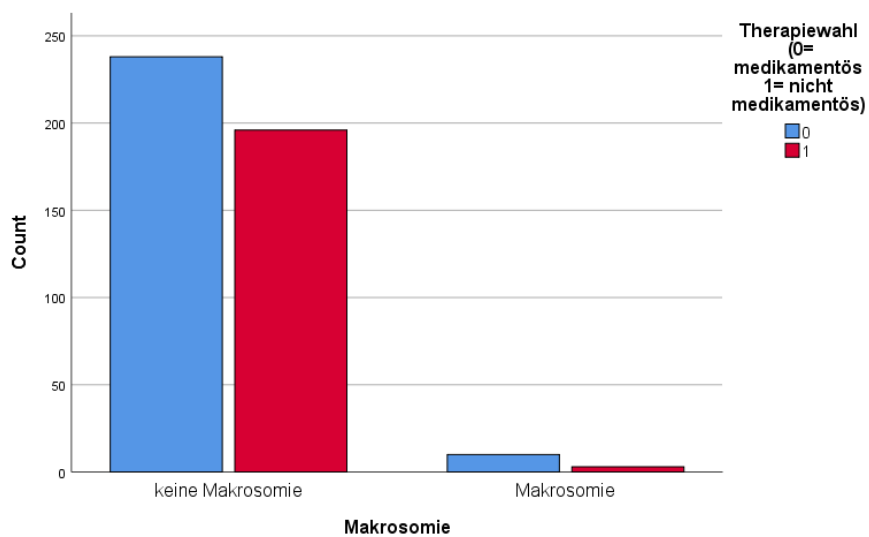


Abbildung 40: Verteilung Makrosomie bei medikamentöser Therapie ja/nein

Sowohl in der drei-Gruppen-Analyse ($p=0,291$) als auch in der vier-Gruppen-Analyse ($p=0,403$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Makrosomie	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
keine Makrosomie	196 (98.5%)	159 (95.8%)	63 (96.9%)	16 (94.1%)
Makrosomie >95. Perzentile	3 (1.5%)	7 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (5.9%)

Abbildung 41: Makrosomie in vier Gruppen

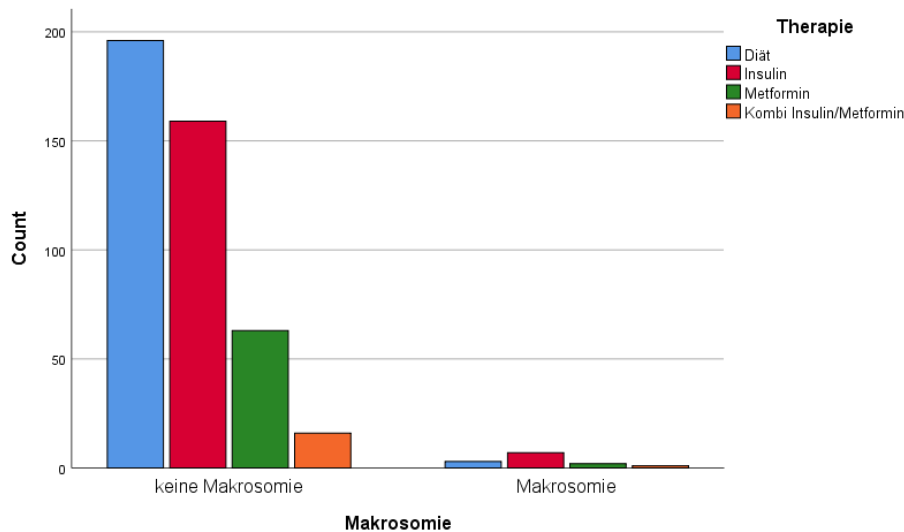


Abbildung 42: Verteilung Makrosomie in vier Gruppen

Wachstumsretardierung

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie entwickelte sich bei 27 (13,6%) eine Wachstumsretardierung (172 Probandinnen, bzw. 86,4%, ohne Entwicklung einer Wachstumsretardierung). In der Gruppe mit medikamentöser Therapie gab es bei 25 Probandinnen (10,1%) eine Wachstumsretardierung (223 Probandinnen bzw. 89,9% ohne Komplikation).

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,253$).

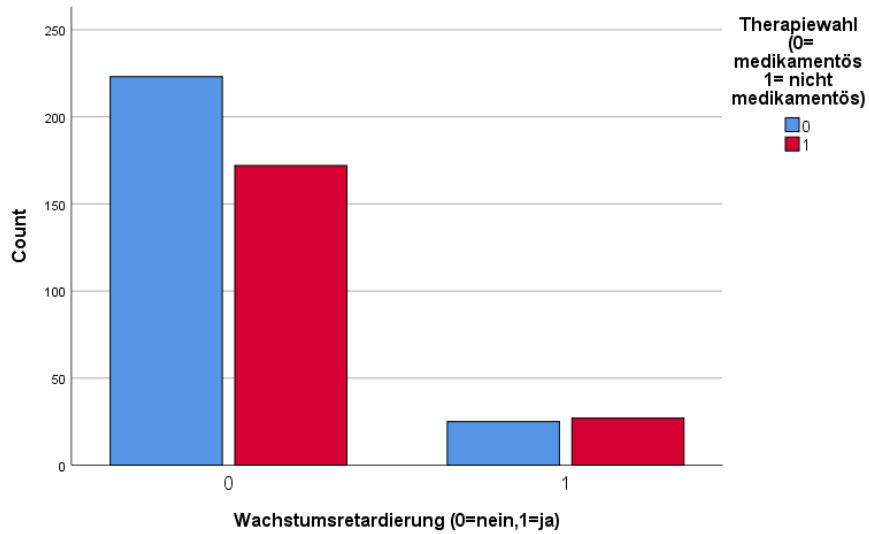


Abbildung 43: Verteilung Wachstumsretardierung bei medikamentöser Therapie ja/nein

Bei Unterteilung der Probandinnen in drei bzw. vier Gruppen konnte weder in der drei-Gruppen-Analyse ($p=0,623$) noch in der vier-Gruppen-Analyse ($p=0,347$) signifikante Unterschiede gefunden werden.

Wachstumsretardierung	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
keine Wachstumsretardierung	172 (86.4%)	149 (89.8%)	57 (87.7%)	17 (100%)
Wachstumsretardierung <10. Perzentil	27 (13.6%)	17 (10.2%)	8 (12.3%)	0,00

Abbildung 44: Wachstumsretardierung in vier Gruppen

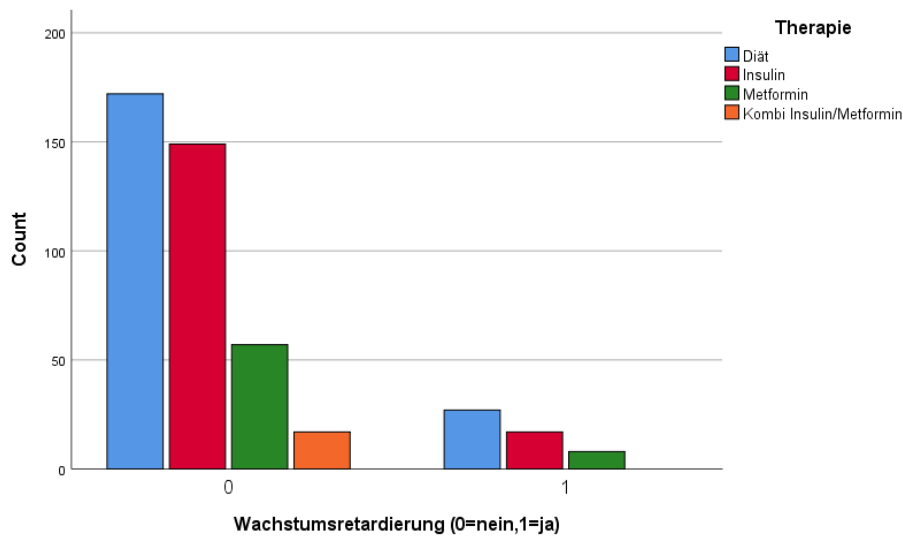


Abbildung 45: Verteilung Wachstumsretardierung in vier Gruppen

Gestationsalter

In der Gruppe der Probandinnen ohne medikamentöse Therapie war das Gestationsalter bei Entbindung bei 13 Probandinnen (5,2%) <37+0 (235 Probandinnen, bzw. 94,8%, Gestationsalter mindestens 37+0). In der Gruppe mit medikamentöser Therapie war das Gestationsalter bei Entbindung bei 17 Probandinnen (8,5%) <37+0 (182 Probandinnen bzw. 91,5% Gestationsalter mindestens 37+0).

Der Unterschied zwischen den Gruppen (medikamentös/nicht medikamentös) war nicht signifikant ($p < 0,166$).

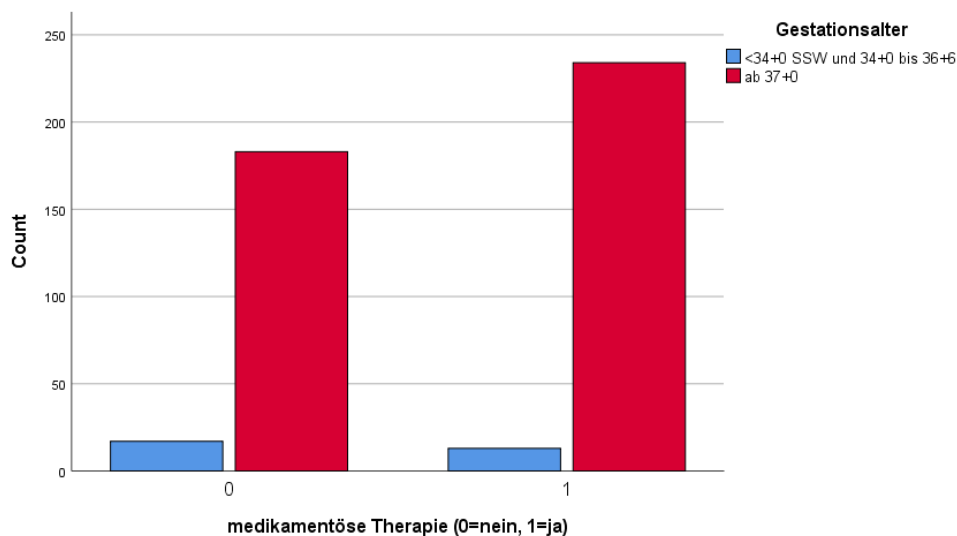


Abbildung 46: Verteilung Gestationsalter bei medikamentöser Therapie ja/nein

Bei Unterteilung der Probandinnen in drei bzw. vier Gruppen konnte weder in der drei-Gruppen-Analyse ($p=0,279$) noch in der vier-Gruppen-Analyse ($p=0,461$) signifikante Unterschiede gefunden werden.

Gestationsalter	Diät	Insulin	Metformin	Kombi
<34+0 SSW 34+0 bis 36+6	17 (8.5%)	10 (6.0%)	2 (3.1%)	1 (5.9%)
ab 37+0	182 (91.5%)	156 (94%)	63 (96.9%)	16 (94.1%)

Abbildung 47: Gestationsalter in vier Gruppen

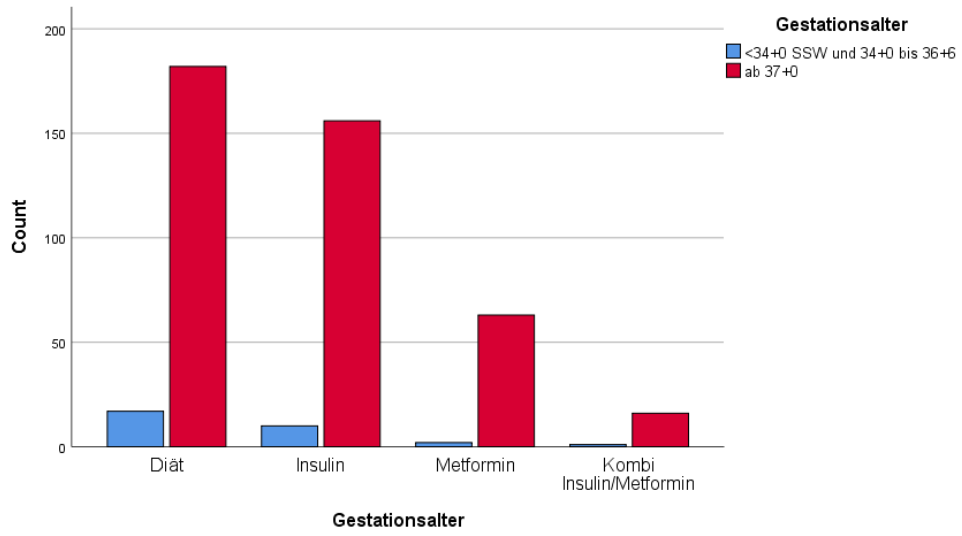


Abbildung 48: Verteilung Gestationsalter in vier Gruppen

Diskussion

Mit zunehmender Adipositas in der allgemeinen Bevölkerung heutzutage steigt auch die Inzidenz von GDM stark an und gilt deshalb als intensiv zu beforschen. (56)

In einem systematischen Review von Egan A. et al. wurde ein Core Outcome Set (COS) entwickelt, welches definierte Endpunkte zur Vergleichbarkeit von Studien für die Prävention und Therapie von GDM umfasst. Dieses inkludiert maternale und neonatale Outcomes, wie Adhärenz der Patientin, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Therapiewahl, Gewichtszunahme, Geburtsmodus, kindliches Geburtsgewicht, LGA, SGA, Gestationsalter, Frühgeburt, neonatale Hypoglykämie, neonataler Tod und Totgeburt.(64)

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden bis auf ausschließlich drei (Adhärenz, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, neonatale Hypoglykämie) alle Endpunkte erhoben. Statt der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft wurde präkonzeptionell eine BMI-Messung herangezogen. Die neonatale Hypoglykämie wurde in dieser Studie nicht erhoben, jedoch das NS-Insulin und NS-C-Peptid.

NS-Insulin und NS-C-Peptid können einen fetalen Hyperinsulinismus zeigen, welcher durch eine unzureichende Stoffwechsellage der Mutter verursacht wird. (3)

Diese Parameter sind jedoch mit einer Blutzuckermessung nicht gleichzusetzen.

Dieses COS soll zukünftigen Studien dabei helfen, ähnliche Endpunkte zu wählen, um den Vergleich zwischen Studien einfacher zu machen. (64)

Studienziel

Ziel der retrospektiven Analyse war es, ausgewählte Parameter wie Blutzuckerwerte (Nüchternblutzucker, BZ60, BZ120), HbA1c und BMI bei Schwangeren mit GDM zu evaluieren und diese in Bezug auf die Therapiewahl (medikamentös/nicht medikamentös bzw. nicht medikamentös/Insulin/Metformin/Kombinationstherapie) zu analysieren. Es wurde angenommen, dass diese sich unterscheiden.

In Anbetracht der Pathophysiologie von Gestationsdiabetes erscheint es nachvollziehbar, dass jene Patientinnen, die höhere Blutzuckerwerte und einen höheren BMI haben, eher eine medikamentöse Therapie benötigen als jene mit niedrigeren Werten. Um jedoch

sowohl Über- als auch Untertherapien eines GDM zu vermeiden, ist es sinnvoll, die Therapiewahl durch Einbeziehen verschiedener Parameter möglichst exakt zu treffen, ggf. diese im Verlauf zu reevaluieren bzw. ev. durch weitere Parameter zu ergänzen.

Risikoprofil der Probandinnen

Familiäre Diabeteserkrankungen, Ethnizität, mütterliches Alter, mütterlicher Body-Mass Index (BMI), Parität und frühere Schwangerschaft mit GDM gelten als bedeutendste bekannte Risikofaktoren für GDM.(1)

In dem Patientinnenkollektiv dieser Studie lag das durchschnittliche Alter bei 31,83 Jahren (Standardabweichung 5,491). Das entspricht einem ähnlichen Alter der Probandinnen aus den Vergleichsstudien Wong et al., Bakiner et al. und Ducarme et al..(60, 61, 65)

Bei 23,7% gab es Erkrankungen an Diabetes in der Verwandtschaft. GDM in einer vorangehenden Graviddität wurde bei 18,5% diagnostiziert.

Ein bedeutender Anteil der Probandinnen wies also ein entsprechendes Risikoprofil für GDM auf.

Medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie

In dieser Studie konnte ein **signifikanter Unterschied von BMI, HbA1c, Nüchternblutzucker, BZ120 und MBG vor Therapiebeginn** zwischen Patientinnen mit und ohne medikamentöse Therapie gezeigt werden.

Der BMI von Probandinnen in der Gruppe ohne medikamentöse Therapie war niedriger als in der Gruppe mit medikamentöser Therapie. Auch HbA1c, Nüchternblutzucker, BZ120 sowie MBG vor Therapiebeginn waren in der Gruppe ohne medikamentöse Therapie geringfügig niedriger.

Bei den Parametern **BZ60, MBG vor Entbindung, maternale und neonatale Komplikationen, Geburtsmodus, Gestationsalter, NS-Insulin, NS-C-Peptid und das Auftreten von Makrosomie oder Wachstumsretardierung konnte kein signifikanter Unterschied** gezeigt werden.

In einer Vergleichsstudie von Wong V. et al. konnte gezeigt werden, dass BMI, Nüchternblutzucker, Diagnosezeitpunkt und BZ120 unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer Insulin-Therapie sind. Hierbei wurden Daten von 612 Frauen mit

GDM retrospektiv erhoben. 52,8% dieser Studienkohorte erhielten eine medikamentöse Therapie (Insulin), der Rest eine „medical nutritional therapy“. (60)

Es handelt sich um eine Regressionsanalyse im Gegensatz zu dieser Studie, die Beschreibung der Studienkohorte lässt jedoch vermuten, dass es sich um ein ähnliches Patientinnen-Kollektiv mit äquivalenter Risikoverteilung handelt. Das spiegelt sich auch in den ähnlichen Ergebnissen wider.

In der sekundären Analyse einer prospektiven Studie von Ducarme G. et al. wurde im Rahmen einer Regressionsanalyse HbA1c und BZ60 als unabhängige Prädiktoren genannt. 200 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen, wovon 36% eine medikamentöse Therapie benötigten. (61)

Bakiner O. et al. definierten Nüchtern glukose und HbA1c als unabhängige Prädiktoren in der retrospektiven Studie.(65)

Diese verschiedenen Ergebnisse lassen annehmen, dass die Werte des oGTT (Nüchternblutzucker, BZ60 oder BZ120) und HbA1c eine wichtige Rolle in der Indikationsstellung der Therapiemaßnahmen einnehmen sollten.

Die Studie von Mendez-Figueroa et al. zeigte, dass BMI, Nüchtern glukose, 3-h oGTT im Rahmen eines 100g-oGTT in einer Kohorte mit medikamentöser Therapie zwar signifikant höher waren, jedoch bei Kombination mehrerer Variablen ein Vorhersagemodell mit einer Sensitivität von 76%, Spezifität von 52%, einem positiven prädiktiven Wert von 52% und negativen prädiktiven Wert von 78% berechnet wurde. Dieses Modell lässt annehmen, dass die genannten Parameter keinesfalls zur Vorhersage geeignet sind. In der Studie wurden lediglich „milde“ Formen von GDM einbezogen (Nüchtern glukose <95 mg/dl).(66)

Eine andere Studie von Pertot T. et al. kam zu einer ähnlichen Aussage:

Obwohl hierbei Parameter wie HbA1c, Diabetes-Familienanamnese, Nüchtern glukose, 1-h-oGTT und BMI mit einer statistischen Signifikanz zur Notwendigkeit einer Insulintherapie mitwirkend waren, konnten lediglich 9% anhand dieser Risikofaktoren vorausgesagt werden. (62)

Bei der durchgeführten retrospektiven Analyse dieser Diplomarbeit erhielten 44,7% keine medikamentöse Therapie unter den 447 Probandinnen, was annähernd den Werten der Gruppe mit medikamentöser Therapie (55,3%) ähnelt.

In den genannten Vergleichsstudien waren es bei Wong V. et al. 52,8%, die mit Insulin therapiert wurden, ähnlich der Studie von Pertot T. et al. mit 51%. In der Sekundäranalyse von Ducarme G. et al. erhielten 36% eine Insulintherapie und bei Bakiner O. et al. 36,7%. (60-62, 65)

In keiner dieser Studien wurden Probandinnen, die mit Metformin therapiert wurden, eingeschlossen. Dies wäre jedoch von klinischem Interesse, da Metformin einen immer wichtigeren Stellenwert in der medikamentösen Therapie von GDM einnimmt und im Vergleich zu Insulin bisher weniger Studien zu diesem Medikament vorliegen.

Diät, Insulin, Metformin oder Kombinationstherapie

Im Rahmen der retrospektiven Analyse konnte außerdem ein signifikanter Unterschied des **BMI, HbA1c, Nüchternblutzuckers sowie BZ120** zwischen Diät-, Insulin- und Metformin-Gruppe gezeigt werden. Dies passt zu den Ergebnissen der Unterschiede zwischen medikamentöser und nicht medikamentöser Gruppe. Unter Einbeziehung der Gruppe der Kombinationstherapie konnte ein signifikanter Unterschied des **BMI, HbA1c, Nüchternblutzuckers sowie der MBG vor Therapiebeginn** gezeigt werden.

Die MBG vor Therapiebeginn nimmt hier eine Sonderstellung ein: es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des MBG vor Therapiebeginn zwischen Insulin- und Metformin-Gruppe. Dies ist der einzige Parameter, welcher in dieser Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen Insulin- und Metformin-Gruppe zeigte. Somit könnte man annehmen, dass die MBG als Parameter vorrangig für die Entscheidung, welche Art der medikamentösen Therapie gewählt wird, ist und oGTT, BMI und HbA1c eine untergeordnete Rolle in dieser Entscheidung spielen.

Die MBG vor Therapiebeginn war in der Diätgruppe niedriger als in Insulin-, Metformin- und Kombinationstherapiegruppen. In der Insulingruppe zeigte sich eine geringfügig höhere MBG als in der Metformin-Gruppe.

In der Analyse zeigte sich weiters, dass im Vergleich zur Diätgruppe die einzelnen Gruppen (Insulin, Metformin, Kombinationstherapie) einen höheren BMI aufwiesen. Besonders der BMI der Gruppe der Kombinationstherapie lag mit einem Median von 31,50 (27,2-39,75) im Vergleich zur Diätgruppe (Median 25,10 [22,50-28,70]) per definitionem nicht mehr im präadipösen, sondern bereits im adipösen Bereich (Präadipositas 25-29,99 kg/m², Adipositas ab 30 kg/m² (67)).

Der HbA1c zeigte ebenso höhere Werte in den Gruppen Insulin, Metformin und Kombinationstherapie im Vergleich zur Diätgruppe, wobei wieder Probandinnen der Gruppe mit Kombinationstherapie die höchsten Werte zeigten.

Auch bei den Werten des Nüchternblutzuckers zeigte sich, dass jene Werte aus der Diätgruppe geringfügig niedriger waren als jene der Gruppen Insulin, Metformin und Kombinationstherapie. Dies zeigte sich auch im geringen Ausmaß bei den BZ120-Werten, welche ebenso bei Probandinnen der Diätgruppe niedriger ausfielen als bei Probandinnen der Insulin- oder Metformingruppe.

Bei den Parametern **BZ60, MBG vor Entbindung, maternale und neonatale Komplikationen, Geburtsmodus, Gestationsalter, NS-Insulin, NS-C-Peptid und das Auftreten von Makrosomie oder Wachstumsretardierung** konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Diät, Insulin, Metformin und Kombinationstherapie gezeigt werden.

Besonders zu erwähnen ist, dass zwischen der Insulin- und Metformingruppe kein signifikanter Unterschied dieser Parameter gezeigt werden konnte, was bedeutet, dass sich diese Gruppen nicht im Schwangerschaftsoutcome unterschieden.

Es kam zu keinem erhöhten Vorkommen von maternalen sowie neonatalen Komplikationen, Frühgeburtlichkeit oder Notwendigkeit einer Sectio bei Frauen, welche mit Metformin behandelt wurden im Vergleich zur Insulingruppe. Das Auftreten von Makrosomie oder Wachstumsretardierungen unterschied sich nicht von der Insulingruppe. Die Werte des NS-Insulins und des NS-C-Peptid unterschieden sich ebenso nicht von der Insulingruppe.

Über- und Untertherapie

Maternale und neonatale Komplikationen, Entbindung <37+0 SSW, höhere Raten an primären oder sekundären Sectiones sowie Makrosomie oder Wachstumsretardierung können Folgen einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle sein. (3, 22, 29)

Gui Juan et al. betont in einer Meta-Analyse, dass die rechtzeitige Diagnostik und die adäquate Behandlung von GDM die Risiken für Komplikationen deutlich vermindern.(37)

Unter dieser Annahme zeigt sich, dass die Probandinnen dieser Studie unabhängig davon, ob sie eine medikamentöse Therapie benötigten oder nicht (und in weiterer Folge unabhängig davon, welche medikamentöse Therapie sie erhielten), angemessen behandelt wurden.

Laut S3 Leitlinie liegt der Anteil an Frauen, die eine medikamentöse Therapie benötigen, zwischen 20% und 30%, was wesentlich niedriger ist als im Falle der Studienprobandinnen. (1) In Vergleichsstudien bewegt sich dieser Anteil zwischen 30% bis >50%, was mit dem Anteil der Studienprobandinnen übereinstimmt, wie schon oben erwähnt. (60-62, 65)

Trotzdem stellt sich die Frage, wieso der Anteil höher ist als in der S3-Leitlinie angegeben. Wäre es zu einer zu restriktiven Medikamentenverordnung gekommen, ist anzunehmen, dass sich dies durch nicht ausreichende Stoffwechselkontrolle in der MBG vor Entbindung gezeigt hätte.

Es wäre durch die Pathophysiologie des GDM zu einem Anstieg von maternalen und neonatalen Komplikationen gekommen.

Weiters wäre es zu einem vermehrten Auftreten von Makrosomie oder Wachstumsretardierungen gekommen. Im Geburtsmodus und im Gestationsalter hätte sich dies auch widerspiegelt. Vor allem bei NS-Insulin und NS-C-Peptid wäre eine signifikante Erhöhung bei den Kindern der zu restriktiv Behandelten zu erwarten gewesen.

Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Designs und der Vielzahl an erhobenen Parametern konnten nicht alle Daten vollständig erhoben werden.

Des Weiteren war die Fallzahl der Probandinnen mit Kombinationstherapie mit 17 im Vergleich zu Diät-, Insulin- und Metformingruppe sehr niedrig, da diese auch im klinischen Alltag eine kleinere Rolle spielen. Um dieses Problem zu umgehen, könnte man eine umfangreichere, multizentrische Studie mit größeren Fallzahlen in dieser Gruppe planen.

Um die Therapiezweige Insulin und Metformin miteinander bezüglich des Outcomes zu vergleichen, müsste man eine randomisierte kontrollierte Studie durchführen. Dies wäre jedoch aus ethischen Gründen schwer durchführbar.

In der bislang größten MiG- Studie (Metformin in Gestational Diabetes) wurde aus diesem Grund auf ein Doppelblindverfahren verzichtet. (58)

Conclusio

Zusammenfassend konnte anhand der erhobenen Daten gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied des BMI, HbA1c, Nüchternblutzucker, BZ120 und MBG vor Therapiebeginn zwischen Patientinnen mit und ohne medikamentöse Therapie besteht.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich BMI, HbA1c, Nüchternblutzuckers sowie BZ120 zwischen Diät-, Insulin- und Metformingruppe unterscheiden. Unter Berücksichtigung der Gruppe der Kombinationstherapie konnte ein Unterschied des BMI, HbA1c, Nüchternblutzuckers sowie des MBG vor Therapiebeginn zwischen Gruppen gezeigt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des MBG vor Therapiebeginn zwischen Insulin- und Metformingruppe.

Wie aus der aktuellen Studienlage zu entnehmen, reicht diese Erkenntnis noch nicht aus, um einen bestimmten Parameter für die Entscheidung der Therapiewahl heranzuziehen.

Nach wie vor ist der Zusammenschau der Laborbefunde in Kombination mit fetometrischen Ultraschallparametern notwendig. Das hat auch den Vorteil, ein umfassenderes Bild des Zustandes der Schwangeren und des Feten zu erhalten.

Im Zuge weiterführender Forschung wäre eine multizentrische Studie mit größeren Fallzahlen in den Subgruppen der medikamentösen Therapie interessant. Auch die Durchführung eines Vorhersagemodells wie bei Mendez-Figueroa et al. und Pertot et al. könnte weitere Einblicke zeigen.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DDG. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge AWMF online. 2018;2. Auflage.
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stockl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, et al. [Gestational diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):91-102.
3. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
4. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):341-63.
5. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(4):259-70.
6. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
7. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):903-16.
8. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes.* 2008;57(3):606-13.
9. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165535.
10. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(6):499-504.
11. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10(2):194-203.
12. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin Perinatol.* 2015;39(4):254-8.
13. Levy A, Wiznitzer A, Holcberg G, Mazor M, Sheiner E. Family history of diabetes mellitus as an independent risk factor for macrosomia and cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(2):148-52.
14. Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2015;7(10):8366-75.
15. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):959-66.
16. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(2):103-13.
17. Simmons D, Jelsma JG, Galjaard S, Devlieger R, van Assche A, Jans G, et al. Results From a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to Reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The DALI Lifestyle Pilot. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1650-6.

18. Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):446-53.
19. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2604-13.
20. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2223-30.
21. Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK, Lee IM, Thompson ML, Miller RS, et al. A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66(2):203-15.
22. Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*. 2010;27(4):436-41.
23. Bhat M, K NR, Sarma SP, Menon S, C VS, S GK. Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):91-6.
24. Byrn M, Penckofer S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2015;44(2):246-55.
25. Kozhimannil KB, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA*. 2009;301(8):842-7.
26. Nicklas JM, Miller LJ, Zera CA, Davis RB, Levkoff SE, Seely EW. Factors associated with depressive symptoms in the early postpartum period among women with recent gestational diabetes mellitus. *Matern Child Health J*. 2013;17(9):1665-72.
27. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S, Brazert J. Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1526-30.
28. Group HSCR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58(2):453-9.
29. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care*. 1994;17(7):640-8.
30. Kattner E, Maier F, Gonser M, Schneider K, Kainer F, Somville T, et al. Leitlinie zur Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2011;159(1):57-62.
31. Wirth S. Aktualisierte Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter“. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2019;167(8):721-4.
32. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(4):659-62.
33. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(4):1038-42.
34. Shostrom DCV, Sun Y, Oleson JJ, Snetselaar LG, Bao W. History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:144.
35. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Jarvelin MR, et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1115-21.

36. Gobl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T, Winzer C, Pacini G, Kautzky-Willer A. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):71-8.
37. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64585.
38. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care.* 2012;35(3):526-8.
39. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab.* 2012;38(5):458-61.
40. Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, et al. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Diabetes Care.* 2016;39(7):e90-2.
41. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574-80.
42. Roden M. [Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124 Suppl 2:1-3.
43. Mosca A, Paleari R, Dalfra MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem.* 2006;52(6):1138-43.
44. 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;11(S 02):S182-S94.
45. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-48.
46. Cosson E, Baz B, Gary F, Pharisien I, Nguyen MT, Sandre-Banon D, et al. Poor Reliability and Poor Adherence to Self-Monitoring of Blood Glucose Are Common in Women With Gestational Diabetes Mellitus and May Be Associated With Poor Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1181-6.
47. Gadgil MD, Ehrlich SF, Zhu Y, Brown SD, Hedderson MM, Crites Y, et al. Dietary Quality and Glycemic Control Among Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):178-84.
48. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-49.
49. Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, Alvarez MC, Arce MA, Rodriguez K, et al. Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2233-8.
50. Assaf-Balut C, Garcia de la Torre N, Duran A, Fuentes M, Bordiu E, Del Valle L, et al. Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus based on Mediterranean Diet principles: a subanalysis of the St Carlos GDM Prevention Study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000550.
51. Asemi Z, Tabassi Z, Samimi M, Fahiminejad T, Esmailzadeh A. Favourable effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet on glucose tolerance and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised clinical trial. *Br J Nutr.* 2013;109(11):2024-30.

52. Han S, Middleton P, Shepherd E, Van Ryswyk E, Crowther CA. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD009275.
53. Dempsey JC, Butler CL, Williams MA. No need for a pregnant pause: physical activity may reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33(3):141-9.
54. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(4):615-22.
55. Heilmaier C, Thielscher C, Ziller M, Altmann V, Kostev K. Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008-2012. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1592-7.
56. American Diabetes A. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S183-S92.
57. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2015;38(1):65-78.
58. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, Mi GTI. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-15.
59. 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;34(10):2279-84.
60. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: who requires insulin therapy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(5):432-6.
61. Ducarme G, Desroys du Roure F, Grange J, Vital M, Le Thuaut A, Crespin-Delcourt I. Predictive factors of subsequent insulin requirement for glycemic control during pregnancy at diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(3):265-70.
62. Pertot T, Molyneaux L, Tan K, Ross GP, Yue DK, Wong J. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care.* 2011;34(10):2214-6.
63. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Buhling KJ, Henrich W, Brauer M, Heinze T, et al. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet Med.* 2003;20(5):349-54.
64. Egan AM, Bogdanet D, Griffin TP, Kgosidialwa O, Cervar-Zivkovic M, Dempsey E, et al. A core outcome set for studies of gestational diabetes mellitus prevention and treatment. *Diabetologia.* 2020;63(6):1120-7.
65. Bakiner O, Bozkirli E, Ozsahin K, Sariturk C, Ertorer E. Risk Factors That can Predict Antenatal Insulin Need in Gestational Diabetes. *J Clin Med Res.* 2013;5(5):381-8.
66. Mendez-Figueroa H, Daley J, Lopes VV, Coustan DR. Predicting the need for medical therapy in patients with mild gestational diabetes. *Am J Perinatol.* 2014;31(2):105-12.
67. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.