

Diplomarbeit

**Die Inzidenz des Gestationsdiabetes in Abhängigkeit der
oGTT-Messmethode**

eingereicht von

Katrin Schuster

0433087

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Eva Maria Sieglinde Magnet

und der Zweitbetreuung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ Wolfgang Schöll

Graz, Datum, 27.6.2011

.....
(Katrin Schuster)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

.....
(Katrin Schuster)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. univ. Eva Magnet, die mich bei meiner Diplomarbeit so freundlich und kompetent unterstützt hat, mir mit Rat und Tat zu Seite stand.

Weiters möchte ich mich herzlich bei meinem Zweitbetreuer Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ Wolfgang Schöll für seine Unterstützung bedanken.

Großen Dank spreche ich meiner Cousine Judith aus, die mir mit ihrem Statistikwissen sehr geholfen hat und mir so viel Ärger und Mühen erspart hat.

Liebe Mama, lieber Papa, lieber Matthias, euch möchte ich für euren liebevollen Beistand während meines ganzen Studiums danken! Ihr habt mir allzeit geholfen und seid mit mir durch alle Höhen und Tiefen der letzten Jahre gegangen.

Ich möchte meine Arbeit meinem Partner Philipp widmen, der mir beim Verfassen der Diplomarbeit eine große Hilfe war und mich auch sonst immer unterstützt.

Vielen Dank für Alles!

Zusammenfassung

Einleitung

Gestationsdiabetes ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glucose-Toleranzstörung.

Bisher wurde an der Grazer Frauenklinik der Blutglucosewert während der Schwangerschaft aus kapillärem Vollblut bestimmt. Hinzu kam die weltweite Diskrepanz der Grenzwerte des oGTT zur Diagnosestellung Gestationsdiabetes. Im Dezember 2010 erfolgte, nach Erscheinen der Empfehlungen der IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) basierend auf der HAPO Studie, die Umstellung auf die Blutglucose Bestimmung aus venösem Blutplasma.

Diese Arbeit untersucht, ob die verschiedenen Messmethoden des oGTT Auswirkungen auf die Inzidenzraten des Gestationsdiabetes an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Graz haben. Die Durchführung des oGTT erfolgt als Screeninguntersuchung auf Gestationsdiabetes im Rahmen der Mutter- Kind- Pass Untersuchungen. Basierend auf der internationalen HAPO- Studie und der darauf basierenden Empfehlungen der IADPSG wurden ab Dezember 2010 die oGTT Grenzwerte neu definiert und die Blutglukose seither aus dem venösen Plasma bestimmt.

Im Rahmen dieser Studie sollen die einzelnen Messwerte der venösen und kapillären Abnahme untersucht und miteinander verglichen werden, um eventuellen Änderungen der Inzidenzraten festzustellen.

Methoden

Das Studiendesign ist eine retrospektive Datensammlung, ab dem 11.05.2010 bis zum 01.06.2011, aus dem Patientenkollektiv der Frauenklinik der medizinischen Universität Graz erhoben. Es wurden 200 Schwangere in die Studie inkludiert, 100 Patientinnen erhielten einen oGTT mit der kapillären Messmethode, 100 Patientinnen mit der venösen Messmethode.

Die dafür verwendeten Datenbanken sind das Medocs und das PIA-Programm. Statistische Auswertung erfolgt mittels SPSS und Microsoft Office Excel 2003.

Ergebnisse und Schlussfolgerung

Im Vergleich zur Datenerhebung von 1993 – 2003 an der Grazer Frauenklinik bei der sich eine Inzidenzrate von 5% Gestationsdiabetes ergab, ließ sich einen Anstieg der GDM-Neuerkrankungsrate um rund 15% feststellen. Die hierfür angenommenen Gründe sind neben dem europaweit steigenden BMI- Durchschnitt und damit verbundenen Anstieg des metabolischen Syndroms auch die Änderung des Lifestyles. Auch lassen sich Unterschiede in der Inzidenz des GDM bei Abnahme beider Messmethoden feststellen. Nach venöser Abnahme ist ein Trend für einen Anstieg der Inzidenz des GDM zu erkennen, wobei jedoch der erste oGTT- Wert am meisten bei kapillärer und venöser Messmethode differiert. Ein signifikanter Unterschied für die Inzidenzraten beim Vergleich der kapillären und venösen oGTT-Ermittlung konnte nach statistischer Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test nicht nachgewiesen werden.

Abstract

Introduction:

Gestational diabetes is defined as an impaired glucose disorder, which is first diagnosed in pregnant women.

At the Grazer Frauenklinik high blood glucose levels during pregnancy have previously been determined by capillary blood samples. In December 2010, after publication of the recommendations from IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) based on the HAPO study, a conversion to blood glucose measurement from venous blood plasma took place.

This study examines whether the different measurement methods of the oGTT have impact on the incidence rates of gestational diabetes for patients at Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Graz or not. The implementation of the oGTT is used as a screening test for gestational diabetes in the mother-child-pass-examinations. Based on the international HAPO study and the recommendations from IADPSG new limits for oGTT were redefined. Since then (December 2010) blood samples were taken by venous extraction unanimously. In this study, the individual measurements of venous and capillary extraction were examined and compared to determine possible changes in incidence rates.

Methods:

The study design represents a retrospective collection of data, which was collected from 11.05.2010 to 01.06.2011. The pregnant women were recruited from the patient population of the Grazer Frauenklinik. Overall 200 pregnant women were included in the study. In 100 patients glucose data were taken by capillary extraction; venous extraction was selected in the remaining 100 patients. The databases used for this purpose are "Medoc" system and "PIA" program. Statistical analysis was carried out by using SPSS and Microsoft Office Excel 2003.

Results:

In comparison with the data collection gathered at the Grazer Frauenklinik from 1993 until 2003, which then revealed an incidence of 5% of gestational diabetes, a rise of 15% became evident. Reasons for this may be an increasing average body-mass-index all over Europe and an improved sensitivity in glucose testing. Statistical analyses show no

significant difference in incidence rates when comparing venous and capillary oGTT-
Determination by using chi-square test.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagung.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Definition und Pathogenese.....	2
1.3 Fetoplazentare Einheit.....	4
1.3.1 Insulinhomöostase zwischen Mutter und Kind.....	4
1.3.2 Plazenta.....	5
1.3.3 Der Glukosediebstahl.....	7
1.4 Häufigkeiten.....	8
1.5 White Klassifikation.....	9
1.6 Risiken für Mutter und Kind aktuell und prospektiv.....	11
1.6.1 Akute Folgen für den Feten.....	11
1.6.2 Akute Folgen für die Mutter.....	14
1.7 Prävention, Therapie und Nachbehandlung.....	15
1.7.1 Prävention und Risikofaktoren.....	15
1.7.2 Diätische Maßnahmen.....	18
1.7.3 Insulintherapie.....	19
1.7.4 Überwachung der Geburt bei Patientinnen mit Gestationsdiabetes.....	21
1.7.5 Überwachungen des Neugeborenen.....	21

1.7.6 Nachbetreuung der Mutter.....	22
1.8 Screeningmethoden.....	22
1.8.1 Nüchtern-Blutglukose.....	23
1.8.2 Random Blood Glucose	23
1.8.3 Glukose Challenge Test.....	23
1.8.4 Mittlere Blutglukose.....	24
1.8.5 HbA1c.....	24
1.8.6 Nabelschnur-C-Peptid.....	25
1.8.7 Nabelschnurinsulin.....	26
1.9 Oraler Glukosetoleranztest.....	26
1.9.1 Allgemein.....	26
1.9.2 Unterschiede in venöses Plasma und kapilläres Vollblut.....	28
1.9.3 Standardbediengungen.....	28
1.9.4 Anforderung an die Messqualität/ Störfaktoren.....	29
1.10 Ziel der Studie.....	30
2 Material und Methoden.....	32
2.2 Datenerhebung.....	33
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Statistische Analyse der oGTT-Werte.....	36
3.2 Datenauswertung des oGTT.....	38
3.2.1 Gesamtverhältnis GDM-Fälle.....	38
3.2.2 Vergleich der einzelnen oGTT-Werte in Abhängigkeit kapillärer und venöser Abnahme	39
3.3 Datenauswertung weiterer Parameter.....	46
3.3.1 HbA1c.....	46
3.3.2 Nabelschnur-C-Peptid.....	46
3.3.3 Nabelschnurinsulin.....	46
3.3.4 Perinatale Komplikationen	46

3.3.5 Geburtsmodus.....	47
4 Diskussion.....	48
4.1 Vergleich der Inzidenzraten der letzten Jahre.....	48
4.2 Statistischen Analyse.....	48
4.3 oGTT.....	48
4.3.1 Mittelwert.....	49
4.3.2 Median.....	50
4.4 Perinatale Komplikationen.....	51
5 Resümee.....	53
Literaturverzeichnis.....	54

Glossar und Abkürzungen

µg/l	Mykrogramm pro Liter
Abb.	Abbildung
BEL	Beckenendlage
BMI	Body Mass Index
bzw	beziehungsweise
ca.	circa
DM	Diabetes mellitus
etc	et cetera
et. al	et altera
g	Gramm
GCT	Glucose challenge test
GDM	Gestationsdiabetes
h	Stunde
HAPO	hyperglycemia adverse pregnancy outcome
HbA1c	Glykohämoglobin
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IFT	Intrauteriner Fruchtod
IGT	impaired glucose tolerance
IRDS	infant respiratory distress syndrom
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LKH	Landeskrankenhaus
MBG	mittlere Blutglukose
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MKP	Mutter- Kind- Pass
mmol/l	Millimol pro Liter
NaF	Natriumfluorid
ÖDG	Österreichische Diabetes- Gesellschaft
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PBSP	Pyelonephritis, Präkoma, schwere Azidose,Präeklampsie
s. Kap.	siehe Kaptiel
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau der Plazenta (siehe Literaturverzeichnis Nr.30).....	6
Abbildung 2 Schematische Darstellung Fetaler Komplikationen im Zusammenhang mit GDM Bancher-Todesca et al. 2003.....	13
Abbildung 3 Schematische Darstellung maternaler Komplikationen Bancher-Todesca et.al.; 2003	15
Abbildung 4 Darstellung des Body Mass Index (siehe Literatursverzeichnis Nr 35).....	16
Abbildung 5 Schematische Darstellung des C- Peptids (siehe Literaturverzeichnis Nr. 31).....	26
Abbildung 6 White Klassifikation; Häufigkeitsverteilung der White Typen innerhalb der Datenanalyse	35
Abbildung 7 prozentuelle Aufteilung von Gestationsdiabetikerinnen bei kapillärer Abnahme	38
Abbildung 8 prozentuelle Aufteilung von Gestationsdiabetikerinnen bei venöser Abnahme	39
Abbildung 9 Erster Messzeitpunkt = Nüchternwert des oGTT, kapillär	40
Abbildung 10 Erster Messzeitpunkt: Nüchternwert des oGTT, venös.....	41
Abbildung 11 Zweiter Messzeitpunkt des oGTT-1h, kapillär.....	42
Abbildung 12 Zweiter Messzeitpunkt des oGTT-1h, venös.....	43
Abbildung 13 Dritter Messzeitpunkt des oGTT-2h, kapillär.....	44
Abbildung 14 Dritter Messzeitpunkt des oGTT-2h, venös.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 White- Klassifikation nach Schema der Grazer Frauenheilkunde; übernommen von P.A.M. Weiss 2002; (20).....	10
Tabelle 2 Grazer Diabetesanalysen. Aktuelle mütterlichen Risiken bei GDM P.A.M. Weiss; 2002 (154).....	14
Tabelle 3 Blutzucker-Einstellungsziele unter Therapie des GDM , Bancher-Todesca et al.;2003.....	19
Tabelle 4 Grenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus und anderer Kategorien der Hyperglykämie nach Glucosebelastung mit 75g Glucose , Österreichische Leitlinien des Gestationsdiabetes 2010.....	27
Tabelle 5 Grenzwerte des oralen Glukosetoleranz- Tests mit 75 g Glukose (oGTT 75g), übernommen von der Grazer Frauenklinik.....	32
Tabelle 6 Parameter der Datenanalyse im Zeitraum vom 11.5.2010 bis zum 1.6.2011 an der Grazer Frauenklinik.....	33
Tabelle 7 Statistische Analyse der erwarteten und beobachteten Häufigkeiten des GDM.....	36
Tabelle 8 Chi-Square Tests.....	37
Tabelle 9 Statistische Auswertung der oGTT-Werte	51

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Die Zahl der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen steigt von Jahr zu Jahr stetig an. 1995 wurde die Anzahl der Erkrankten auf 135 Millionen Patienten/Innen geschätzt, welche sich bis zum Jahr 2025 verdreifachen soll. In den Industrieländern geht man seit 1995 bis heute von einem Anstieg um 42% aus. Hinzu kommt, dass die Zahl der Stoffwechselerkrankungen mit einer sehr hohen Dunkelziffer bedacht wird und somit viele Fälle undiagnostiziert bleiben. Dies gilt sowohl für Diabetes Mellitus (DM) im Allgemeinen als auch für den Gestationsdiabetes (GDM) im Speziellen. Trotz der rasanten Zunahme an Patienten/Innen wird die Krankheit weiterhin eher verharmlost und weitreichenden Folgen der Erkrankung, die unweigerlich nach einer jahrelangen Latenzzeit auftreten, heruntergespielt *P.A.M. Weiss; 2002 (138)*. Im Fall des GDM, wie bei jeder Form des Diabetes, ist ebenso mit einer endlosen Reihe an schwerwiegenden Auswirkungen für Mutter und Kind zu rechnen. Markrosomien, Fehlbildungen und auch Totgeburten sind nur wenige der vielen und mannigfaltigen Konsequenzen, die diese weltweit unterschätzte Krankheit zur Folge haben kann *Weiss P. et al.; 2000*. Für Frauen, die unter Schwangerschaftsdiabetes leiden, birgt die Erkrankung nur allzu oft das Risiko einige Jahre nach der Gravidität selbst einen DM Typ2 zu entwickeln *Lauenborg et al. Diab Care; 2004*. Diese Tatsachen verdeutlichen wie wichtig es ist umfassende Aufklärung über die Stoffwechselerkrankung zu betreiben und vor den Risiken und Auswirkungen zu warnen. Je früher eine Diabeteserkrankung jeglichen Typs diagnostiziert wird, umso besser stehen die Chancen für die Patienten/innen auf einen "milden" Krankheitsverlauf sowie auf eine Minimierung der Komplikationen und der damit verbundenen immensen gesundheitlichen Folgen.

Eine frühe Diagnose und eine adäquate Therapie sind gerade beim Gestationsdiabetes von größter Bedeutung, da in diesem Fall nicht nur die Schwangere betroffen ist, sondern auch ihr Kind. Dessen Krankheitsgeschichte würde dadurch schon pränatal beginnt *American Diabetes Association; 2010*.

1.2 Definition und Pathogenese

Unter Gestationsdiabetes versteht man definitionsgemäß eine Kohlenhydratstoffwechselstörung, die zum ersten Mal in der Schwangerschaft auftritt und sich meist auch nach Ende der Stillzeit wieder einstellt *Pschyrembel klinisches Wörterbuch; 2004 (648f)*.

Ein normaler Schwangerschaftsverlauf geht neben der vermehrten Sekretion der Wachstumshormone auch mit einer Hypertrophie des Pankreas einher. Dabei kommt es zu einer gesteigerten Aktivität der β - Zellen als auch zu deren vermehrten Replikation durch die Stimulation des in der Plazenta gebildeten Hormons Laktogen. Zudem steigt im weiteren Schwangerschaftsverlauf physiologischerweise die Insulinresistenz. Diese Faktoren führen zu einem in der Schwangerschaft normalen Anstieg des basalen Insulinspiegels, der wiederum zu einem zeitlich auf die Schwangerschaft begrenzten Hyperinsulinismus führt *P. A.M. Weiss; 2002 (32f)*.

Beim GDM handelt sich, wie bereits erwähnt, um eine Glukosetoleranzstörung, die durch die physiologische Belastungen der Gravidität selbst als auch durch die hormonelle Veränderung der Schwangeren auftritt *American Diabetes Association et al.; 2010*. Hormone wie Prolaktin, Östrogen und Progesteron, aber auch humanes Plazentalaktogen und Cortisol sind Antagonisten des Insulin, sogenannte antiinsulinäre Hormone. Durch ihre vermehrte Produktion und Sekretion während der Schwangerschaft wird die Insulinsensitivität deutlich herabgesetzt. Allerdings sind es nicht ausschließlich die Hormonkonzentrationsänderungen, die den endokrinen Regelkreis der Schwangeren beeinflussen. Durch das Zusammenspiel des maternalen und des fetalen Stoffwechsels kommt es zu physiologischen Veränderungen, sodass unter anderem der Plazenta als Barriere für den maternal-fetalen Regelkreis eine entscheidende Rolle zukommt. Des Weiteren greift das Organ, wie bereits erwähnt, auch aktiv durch die Produktion von humanem Plazentalaktogen in das mütterliche endokrine Geschehen ein. Diese Veränderungen, gepaart mit der bedeutend hohen Anzahl an Wachstumshormonen, die normalerweise unter der Schwangerschaft sezerniert werden und die bereits erwähnte Herabsetzung der Insulinsensitivität, führen gemeinsam zu einem temporären Glukoseüberschuss und somit zu einer diabetogenen Stoffwechsellage der Schwangeren *P.A.M. Weiss; 2002 (28ff)*. Durch diese Pathomechanismen entstehen, einerseits durch die fehlerhafte Insulinsekretion und andererseits durch eine veränderte Insulinaktivität,

unterschiedlich intensive Hyperglykämieepisoden. Um diese vermehrte Glukosemenge im Blut auszugleichen beziehungsweise abzupuffern, wird zum einen mehr Insulin produziert und zum anderen wird ein Teil des Glukoseüberschuss an den Feten abgegeben. Ist das Pankreas also nicht mehr in der Lage eine ausreichende Insulinsekretion zu gewährleisten um die vorherrschenden Glukosekonzentrationen adäquat zu verstoffwechseln, sind kompensatorischen Hyperglykämien beim Fetus die Folge. Im Gegensatz zum mütterlichen Insulin ist Glukose plazentagängig und im Falle einer maternalen Hyperglykämie an den Feten übertragbar *Leipold H. et al.; 2002*. Durch die intermittierenden Glukosepeaks, die vor allem postprandial (nach Nahrungsaufnahme der Mutter) von Bedeutung sind, beginnt das Pankreas von Feten stoffwechselgestörter Mütter früher mit der Insulinproduktion als das Pankreas von Feten gesunder Mütter. Da Insulin unter anderem einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren ist, sind Kinder von Gestationsdiabetikerinnen dadurch häufiger in ihrem Wachstum fortgeschritten.

Allerdings spielt der Glukoseüberschuss auch bei den Schwangeren eine entscheidende Rolle. Bei den meisten Frauen mit dieser Art von Stoffwechselstörung kann es bereits ab dem 2. Trimenon zu einer Erschöpfung des Pankreas kommen, wodurch nicht mehr genug Insulin gebildet wird um der große Menge an Glukose entgegenzuwirken. Die Folge sind rezidivierende und/oder konstante Phasen von Hyperglykämien, die sich zu einer Art "Circulus Vitiosus" für den Feten entwickeln *Leipold H. et al.; 2002*.

Aus all diesen Ereignissen können sich neben Langzeitauswirkungen für Mutter und Kind auch zahlreiche geburtshilfliche Komplikationen, wie zum Beispiel Makrosomien, Polyhydramnion, Reifestörungen der Lungen bis hin zur Fehlgeburt, ergeben. Des Weiteren weisen Kinder von Gestationsdiabetikerinnen selbst eine erhöhte Diabetesneigung auf, die sich im späteren Leben mit all den daraus folgenden Problemen manifestieren kann *Stotland N. et al.; 2004*.

Umso wichtiger ist daher eine frühzeitige Behandlung, bevor sich die diabetogene Lage bei Kind und Mutter entwickeln kann *American Diabetes Association; 2010*. Bei einer Vielzahl von Patientinnen lässt sich die Entstehung eines DM Typ2, als direkte Folge des Gestationsdiabetes, schon wenige Jahre nach Gravidität nicht verhindern.

Eine Reihe von Risikofaktoren wirken prädisponierend für die Entwicklung einer schwangerschaftsdiabetogenen Stoffwechselentgleisung. Ein wichtiger und scheinbar einfach zu beeinflussender Faktor ist der individuelle Lebensstil der Schwangeren. Mangel an Bewegung und schlechte Ernährung führen über eine Erhöhung des BMI („Body-Mass-Index“) zu einer diabetesaffinen Stoffwechsellage. Die individuelle genetische

Veranlagung ist ein weiterer Risikofaktor. Daneben spielt auch das mütterliche Alter eine wichtige Rolle in Bezug auf die Entstehung eines Schwangerschaftsdiabetes; je höher das Alter der Schwangeren ist, desto wahrscheinlicher ist eine Glukosetoleranzstörung während der Gravidität *Dornhorst A. et al.: 2009*.

Oftmals bleibt ein GDM lange Zeit unerkant, da es in der frühen Phase der Erkrankung kaum klinische Symptome gibt. Eventuell bemerkt man ein gesteigertes Durstgefühl (Polydipsie), häufigen Harndrang (Polyurie), rasche Gewichtszunahme oder es stellt sich im Ultraschall eine Wachstumsstörung des Fetus und/oder eine Veränderung des Fruchtwassers dar (*siehe Literaturverzeichnis Nr.9*).

1.3 Fetoplazentare Einheit

1.3.1 Insulinhomöostase zwischen Mutter und Kind

Bereits im dritten Schwangerschaftsmonat ist das fetale Pankreas mit einer Länge von 15mm im Ultraschall darstellbar. Es erscheint als eine abgegrenzte Struktur mit verzweigten Gängen und lockerem Bindegewebe zwischen den Acini. Die Acini stellen im dritten Monat primäre Inseln dar, die bereits zu ca. 30% mit Betazellen besetzt sind. Die primären Inseln reifen bis zum fünften Schwangerschaftsmonat heran und degenerieren in weitere Folge von selbst. Im vierten Monat wird die Entwicklung der sekundären Inseln im Ultraschall darstellbar. Ab der 18. und 19. Schwangerschaftswoche (SSW) differenzieren sich α - und β - Zellen. Die Anzahl der α - Zellen, die für die Glukagonproduktion und -sezernierung verantwortlich sind, erreicht bis zum Ende des sechsten Monats ihr Maximum. Die β - Zellen hingegen, deren Aufgabe die Insulinproduktion und -ausschüttung ist, komplimentieren sich erst zwei Monate nach der Geburt *P. A.M. Weiss; 2002 (72)*.

Bei stoffwechselgesunden Schwangeren beginnt die Insulinsekretion des fetalen Pankreas erst schleichend am Ende der Schwangerschaft. Die β - Zellen sind zum größten Teil schon vorhanden, wenn auch noch nicht vollständig ausgereift. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass permanent einwirkende Glukosemengen die Insulinproduktion und -sekretion nicht beeinflussen, solange sich die Menge auf einem konstanten Niveau bewegt. Toleriert werden dabei unter anderem auch deutlich erhöhte aber konstante Glukosemengen. Bei Schwangeren, die eine gestörte Insulinhomöostase aufweisen, bewirken die episodischen Stimulationen mit größeren Mengen an Glukose, Aminosäuren

und Triglyzeriden eine Überfunktion des kindlichen Pankreas sowie eine Hypertrophie und Hyperplasie der Inselzellen *P.A.M. Weiss; 2002 (82)*, und führen so zu einer vorzeitigen Reifung der Bauchspeicheldrüse *P.A.M. Weiss; 2002 (72f)*. Besonders intermittierende, postprandiale Peaks aktivieren das fetale Pankreas. Studien haben gezeigt, dass mit zunehmender Gestationszeit eine immer raschere und stärkere Insulinantwort auf gleiche Glukosereize auftritt. Vereinfacht gesagt reagiert die Bauchspeicheldrüse des Feten in diabetischer Stoffwechsellage der Mutter im Vergleich zum Feten einer gesunden Mutter bei gleicher Glukosemenge viel stärker *P. A.M. Weiss; 2002 (83)*.

In einem in vitro Versuch konnte veranschaulicht werden, dass fetale β -Zellen auf eine Stimulation mit Glukose ihren funktionellen Eigenschaften nachkommen und mit der Insulinproduktion und -sekretion beginnen *Reiher H. et al.; 1981*. Die Zellen wurden dabei zunächst frühzeitig mit einer Glukosemenge von 720mg/dl (bzw. 39mmol/L) und später in der 12. bis 15. Schwangerschaftswoche mit 360 mg/dl (bzw. 20 mmol/L) angeregt. Die Insulinproduktion nimmt im weiteren Verlauf exponentiell zu. So steigt die Produktion in der 17. bis 20. Woche um das 1.6.-fache und in der 26.SSW schon um das 3.3-fache an *P.A.M. Weiss; 2002 (73f)*. Diagnostisch nachweisbar ist die diabetogene Stoffwechsellage des Fetus mit der Bestimmung der Menge an Insulin und C-Peptid aus dem Fruchtwasser, welche jeweils mit dem fetalen Harn ausgeschieden werden. Die Messung dieser Parameter lässt Rückschlüsse einerseits auf die aktuelle Situation und andererseits auf zukünftige Tendenzen hinsichtlich diabetogener Stoffwechsellage zu *P. A.M. Weiss; 2002 (81)*.

1.3.2 Plazenta

Die Plazenta ist ein hochkomplexes Organ, welches den Austausch von Nährstoffen und Blutgasen während der Schwangerschaft gewährleistet und dadurch unter anderem in der Versorgung des Feten eine zentrale Rolle spielt. Einen Teil ihrer Funktion stellt die Plazentaschranke dar *Moore T. et al.; 1997*. Durch diese maternal-fetale Barriere wird sichergestellt, dass den Feten nur solche Stoffe erreichen, die unschädlich und nützlich für dessen Organismus sind. Neben wenigen Ausnahmen dieser Regel kann auch Glukose durch diese Barriere treten und seiner Aufgabe als Hauptenergielieferant für den Stoffwechsel des ungeborenen Kindes nachkommen *P.A.M. Weiss; 2002 (109)*. Im Gegensatz dazu ist das mütterliche Insulin nicht in der Lage, die Plazenta zu

durchschreiten. Es muss also gezwungener Weise zu einer fetalen Insulinproduktion kommen, um die durch die Plazenta tretende Glukose verarbeiten zu können. Dieser Prozess benötigt viel Sauerstoff als Reaktionssubstrat, sodass bereits frühzeitig in der Schwangerschaft ein relativ hoher Sauerstoffbedarf des Feten resultieren kann. Aus diesem Zustand kann sich schließlich eine chronische Hypoxie entwickeln und zu weiteren sich daraus ergebenden Komplikationen führen *P.A.M. Weiss; 2002 (84)*.

Neben diesem Risiko kann der Glukoseüberschuss auch direkte Konsequenzen für die Plazenta haben. Ein absoluter Überschuss an Glukose kann zu Ablagerungen in den plazentaren Gefäßen führen, die für erhebliche Entwicklungsstörung schon “ab ovo“ sorgen können *P.A.M. Weiss; 2002 (130)*.

Ab dem vierten Schwangerschaftsmonat können diese Veränderungen per Ultraschall nachgewiesen werden. Pathophysiologisch entwickelt sich einerseits durch die Gefäßablagerungen und andererseits durch die Erhöhung der Serumosmolarität ein Anstieg des Strömungswiderstands. Dieses Geschehen kann wiederum zu einer Minderperfusion des Feten und so zu einer tendenziellen chronischen Hypoxie führen. Perinatale Verluste beziehungsweise intrauteriner Fruchttod sind nur wenige der Auswirkungen, die dieser Prozess nach sich führen kann.

Zum Besseren Verständnis wird in folgender Abbildung wird der schematische Aufbau der Plazenta dargestellt.

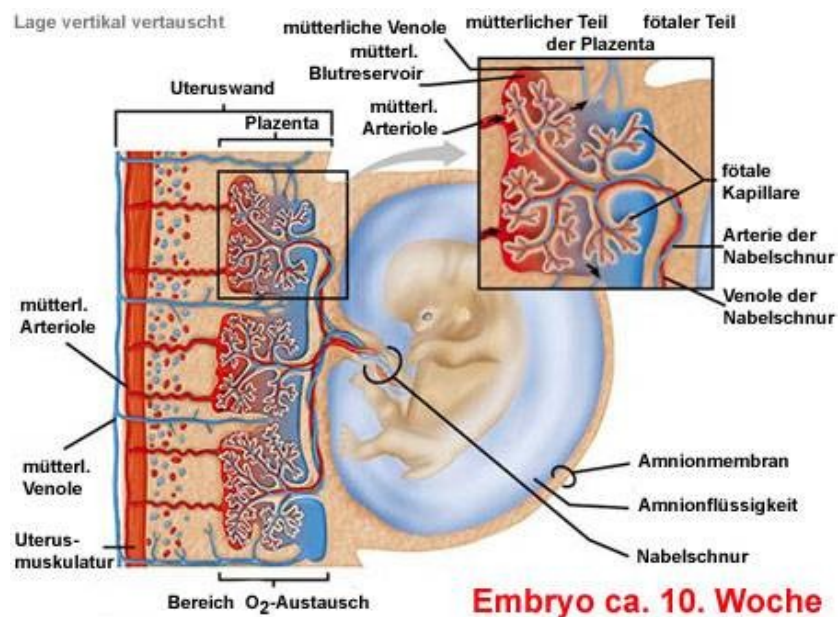


Abbildung 1 Aufbau der Plazenta (siehe Literaturverzeichnis Nr.30)

1.3.3 Der Glukosediebstahl

Bei einer normal verlaufenden Schwangerschaft lässt sich laborchemisch mit fortschreitender Gravidität ein diskretes Absinken des mütterlichen Blutglukosespiegels nachweisen. Der Grund hierfür liegt im sogenannten Glukosediebstahl. Da der Fetus nicht in der Lage ist selbst Energie für seinen Stoffwechsel bereitzustellen, behilft er sich, indem er über die plazentare Blutversorgung mütterliche Glukose aufnimmt. Dieser Vorgang geschieht kontinuierlich um nicht von der mütterlichen Nahrungsaufnahme abhängig zu sein. So kommt es beispielsweise in der Nacht zu deutlichen mütterlichen Blutglukosespiegelabfällen sowie zu sinkenden mittleren Blutglukosewerten während der Schwangerschaft, unabhängig des zirkadianen Rhythmus *P.A.M. Weiss; 2002 (242)*. Laborchemisch imponiert dadurch eine scheinbare leichte Zunahme der mütterlichen Glukosetoleranz, obwohl physiologischerweise eine Abnahme der Toleranz während der Schwangerschaft vorliegt. Unter Belastung spielt dieser Effekt nur eine untergeordnete Rolle, sodass postprandial und unter oGTT dennoch eine Zunahme der Glukosespiegel während der Schwangerschaft zu verzeichnen sind; die Abnahme der Glukosetoleranz überwiegt hierbei dem fetalen Glukosediebstahl *P.A.M. Weiss; 2002 (243)*.

Der Effekt des Glukosediebstahls lässt sich bei Schwangerschaften, bei denen die Mütter an Gestationsdiabetes erkrankt sind, noch deutlicher erkennen und nachweisen. Hierbei spielt die diabetogene Fetopathie bzw. die hyperinsulinämische Stoffwechsellage des Feten die entscheidende Rolle.

Wie bereits zuvor erklärt, führen exzessive und kurzweilige Hyperglykämien der Mutter zur vorzeitigen Insulinproduktion und auch -sekretion des Feten. Speziell nach diesen Episoden kommt es zu verstärkter Glukoseassimilation und schließlich zu einem erhöhten Glukoseverbrauch des Kindes, der zu Lasten des Glukosespiegels der Mutter geht. Die Folge ist ein deutlich erniedrigter maternaler Blutglukosespiegel, der in Untersuchungen mit einem Abfall um bis zu 45 mg/dl angegeben wird. Im weiteren Verlauf dieser Schwangerschaften führt die dauerhaft hyperinsulinämische Stoffwechsellage des Feten zur weiteren Verstärkung des Glukosediebstahls, sodass immer größere Mengen an Glukose vom Feten aufgenommen werden. Deutlich erniedrigte Blutglukosewerte der Mutter sind die Folge, sodass in diesen Fällen eine scheinbare Zunahme der Glukosetoleranz der Mutter zu erkennen ist. Da der Glukosediebstahl in diesen Schwangerschaften die physiologische Abnahme der Glukosetoleranz der Mutter überwiegt,

werden mütterliche Glukosespitzen aufgefangen und die Blutzuckerprofile scheinbar “geglättet“ *P.A.M. Weiss; 2002 (244)*.

Das Wissen um den Glukosediebstahl ist von großer klinischer Bedeutung, da sich diese Vorgänge im Verborgenen abspielen und sich einer schnellen Diagnose entziehen. Die fetale Hyperinsulinämie ist entweder direkt im Nabelschnurblut durch eine absolute Insulinerhöhung oder indirekt durch eine Erhöhung des C-Peptids im Fruchtwasser nachweisbar. Ohne diesen Befund würde eine leichte Glukosetoleranzzunahme der Schwangeren eher als eine normal verlaufenden Schwangerschaft diagnostiziert, obwohl in Wahrheit eine bereits hyperinsulinämische Stoffwechsellage des Kindes und damit ein Gestationsdiabetes der Mutter vorliegen.

1.4 Häufigkeiten

Die Zahl der Neuerkrankten dieser Stoffwechsellage ist weltweit tendenziell ansteigend. Die Gründe für die epidemieartige Ausbreitung liegen aller Wahrscheinlichkeit nach an der zunehmenden, vor allem westlichen, Wohlstandsgesellschaft. Es lässt sich eine direkte Korrelation zur Häufigkeit des DM Typ2 und des GDM ableiten. Beide Formen der Zuckererkrankung sind ethnischen und geographischen Unterschieden unterworfen.

In einer Studie wurde veranschaulicht, dass die ethnische Zugehörigkeit eine entscheidende Rolle bei der Verbreitung der zu oft unterschätzten Erkrankung spielt. Europäische hellhäutige Schwangere weisen demnach ein viel geringeres Risiko auf an Diabetes zu erkranken als zum Beispiel dunkelhäutige Frauen oder Hispanierinnen. Im Vergleich mit Europäern haben indische Schwangere eine 11-mal höhere, Frauen aus Südostasien eine 8-mal höhere und Schwangere aus arabischen Mittelmeerländern eine 6-mal höhere Wahrscheinlichkeit an GDM zu erkranken. Die Daten zeigen auf diese Weise eindrucksvoll, dass Schwangerschaftsdiabetes ein globales Problem ist. Kommt es beispielsweise zu einer Mangel- oder Fehlernährung während der Schwangerschaft, wird das Pankreas des Feten in seiner Entwicklung gestört. Die Folgen sind DM Typ2 oder bei weiblichen Neugeborenen im späteren Leben Gestationsdiabetes.

Um die Komplikationen der Stoffwechselerkrankung möglichst gering zu halten, ist eine frühzeitige Diagnose wichtig. In den meisten Fällen haben die Frauen schon vor der Schwangerschaft einen manifesten Diabetes, der allerdings vor dem

Schwangerschaftsscreening weitgehend unerkannt blieb. Im deutschen Sprachraum geht man von einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 5 % aus, wovon nur bei einem Drittel eine Insulintherapie erforderlich ist. In den anderen zwei Drittel der Erkrankten würden diätische Maßnahmen ausreichen *P. A.M. Weiss; 2002 (142ff)*.

1.5 White Klassifikation

Priscilla White, eine amerikanische Ärztin aus Boston, entwickelte an der Joslin-Klinik eine Einteilung für Diabetes; die sogenannte „White Classification of Diabetic Pregnancies“. Zunächst fand die Klassifikation hauptsächlich bei Diabetikerinnen mit einem Typ1 Verwendung *Cormier, C.M. et al.; 2010*.

Im Fall des GDM fand sie nach langjährigen Beobachtungen heraus, dass die Erstmanifestation und der Grad der diabetogenen Stoffwechsellage der Mutter in direktem Verhältnis zu ihrem Entbindungstermin stehen. (siehe Kap. 1.6.1) Weiters konnte sie einen Zusammenhang zwischen den pathologisch veränderten Gefäßen, die bei der Stoffwechselbedingten Erkrankung keine Seltenheit sind, und dem Geburtsmodus als auch Entbindungstermin feststellen. Je fortgeschrittener der Gestationsdiabetes war und je ausgeprägter die Gefäßveränderungen vorlagen, desto früher war auch die Entbindung.

1980 wurde der Gestationsdiabetes als ein eigenständiger Diabetestyp festgelegt und in die Einteilung der Diabetestypen aufgenommen. Bis heute hat sich die Klassifikation nach White für den GDM durchgesetzt und findet klinische Verwendung. So auch an der Grazer Frauenklinik, wo heute ein modifiziertes Schema der White-Klassifikation verwendet wird (s. Tab. 1) *P. A.M. Weiss; 2002 (19f)*.

Tabelle 1 White- Klassifikation nach Schema der Grazer Frauenheilkunde; *übernommen von P.A.M. Weiss 2002; (20)*

Klassifikation nach White	Definition	Therapie
White A	<ul style="list-style-type: none"> • oGTT abnormal/pathologisch • Keine Symptome 	Diätbehandlung
White AB	<ul style="list-style-type: none"> • oGTT pathologisch • Keine Symptome • Erhöhter Fucht – wasserinsulinspiegel 	Insulinbehandlung : fetale Indikation
White B0	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologischer Blutzuckerwerte nüchtern +Tagesprofil • Erstmanifestation des Diabetes in der Schwangerschaft 	Insulinpflichtiger Diabetes
White B	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn: 20. Lebensjahr • Dauer: nicht länger als 10 Jahre 	
White C	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn: 10. und 19. Lebensjahr • Dauer: 10 bis 19 Jahre 	
White D	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn: vor dem 10. Lebensjahr • oder Dauer mehr als 20 Jahre • oder benigne 	

White R	Retinopathie <ul style="list-style-type: none"> • Proliferative Retinopathie 	
PBSP	<ul style="list-style-type: none"> • Pyelonephritis • Präkoma • Schwere Azidose • Präeklampsie 	

1.6 Risiken für Mutter und Kind aktuell und prospektiv

1.6.1 Akute Folgen für den Feten

Die pathologische Sequenz des GDM beginnt mit einer gestörten Glucosetoleranz der Mutter und dem stark gesteigertem Glukoseangebot, aus dem wiederum, auf Grund des oben beschriebenen Glukosediebstahls, eine Hyperinsulinämie des Feten resultiert. Das fetale Pankreas reagiert auf das Glukoseangebot mit einer vorzeitigen Reifung und Hyperplasie der β - Zellen *P.A.M. Weiss; 2002 (172f)*;

Das Überangebot an Insulin und die damit verbundene Foetopathie ist hauptverantwortlich für die weitreichenden Konsequenzen beim Kind. Lunge und Leber entwickeln sich nur unzureichend als direkte Folge des Hyperinsulinismus; ein infantiles Atemnotsyndrom (IRDS) beziehungsweise eine Hypokalziämie auf Grund des Vitamin D-Mangels können sich daraus entwickeln *Crowther C. et al.; 2005*. Da Insulin als wichtiger Wachstumsfaktor für den Fetus fungiert, wachsen diese Kinder bereits intrauterin stärker und sind bei Geburt deutlich größer als die Kinder stoffwechselgesunder Mütter. Die dadurch entstehende Makrosomie unterteilt man abhängig vom Geburtsgewicht des Neugeborenen in drei Grade:

- Grad 1: über 4000 g
- Grad 2: über 4500 g
- Grad 3: über 5000g

Je nach Ausprägung der Makrosomie kann ein Zusammenhang zum fetalen Outcome und zu den zukünftigen diabetogenen Konsequenzen des Kindes beobachtet werden. Schon ab Grad eins kann es zu perinatalen Komplikationen kommen *Boulet S. et al.; 2003*. Ab einem Geburtsgewicht von über 5000g steigt das perinatale Mortalitätsrisiko auf ein Vielfaches an.

Zusätzlich häufen sich auch die Zahlen an Geburtsverletzungen, wie Frakturen des Humerus oder der Clavikula. Diese Verletzungen sind bei Feten mit Makrosomie fünf Mal häufiger als bei Feten normaler Größen *Wollschläger K. et al.; 1999*. Durch die Makrosomien der Kinder kommt es unter der Geburt zu signifikant mehr Komplikationen wie Blutungen auf Seiten des Kindes und der Mutter sowie einer allgemein höheren perinatalen und maternalen Morbidität und Mortalität *Stotland N. et al.; 2004*.

Durch die chronische Hypoxie, die unter einer hyperinsulinämischen Fetopathie entstehen kann, kommt es bei GDM häufiger zu intrauterinen Fruchttoden als bei gesunden Vergleichsschwangerschaften. Der IFT (intrauteriner Fruchttod) tritt bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes zwei Mal so oft ein, wie bei Schwangeren ohne diabetogene Stoffwechsellage. Die Prävalenz des IFT korreliert mit zunehmender SSW, sodass das Risiko im dritten Trimenon am größten ist *Günter H. et al. ; 2006*.

Als weitere Komplikationen werden vorzeitige Plazentalösungen, früher Blasensprung, Schulterdystokien, geburtshilflicher Stress und postnatale Anpassungsstörungen diskutiert *P.A.M. Weiss 2002 (172f)*. Durch vorzeitige Plazentalösungen und Blasensprünge kann es wiederum zu Frühgeburten kommen. Dies würde schließlich unter anderem auch die hohe Sectionrate, die bei Gestationsdiabetikerinnen vorliegt, erklären *Nordin et al.; 2006*.

Prospektiv gesehen können sich aus den perinatalen Risiken wie Blutungen und IRDS bleibende Schäden für das Kind entwickeln. Passagere postpartale Hypoglykämien in Folge des Hyperinsulinismus können zu zerebralen Schädigungen führen *P.A.M. Weiss 2002 (177f)*. Prinzipiell ist das Risiko später selbst an Diabetes zu erkranken für die Kinder von Müttern mit GDM deutlich erhöht. Der grundlegende Mechanismus ist dabei noch nicht geklärt. Im Fokus der Forschung steht die Vermutung, dass neben der natürlich vorhandenen genetischen Komponente die Hyperinsulinämie des Kindes während der Schwangerschaft zusätzlich Stoffwechseleränderungen nach sich zieht *P.A.M. Weiss 2002 (177), Silverman B. et al.; 1995*.

In folgender Abbildung werden die fetalen Komplikationen graphisch dargestellt

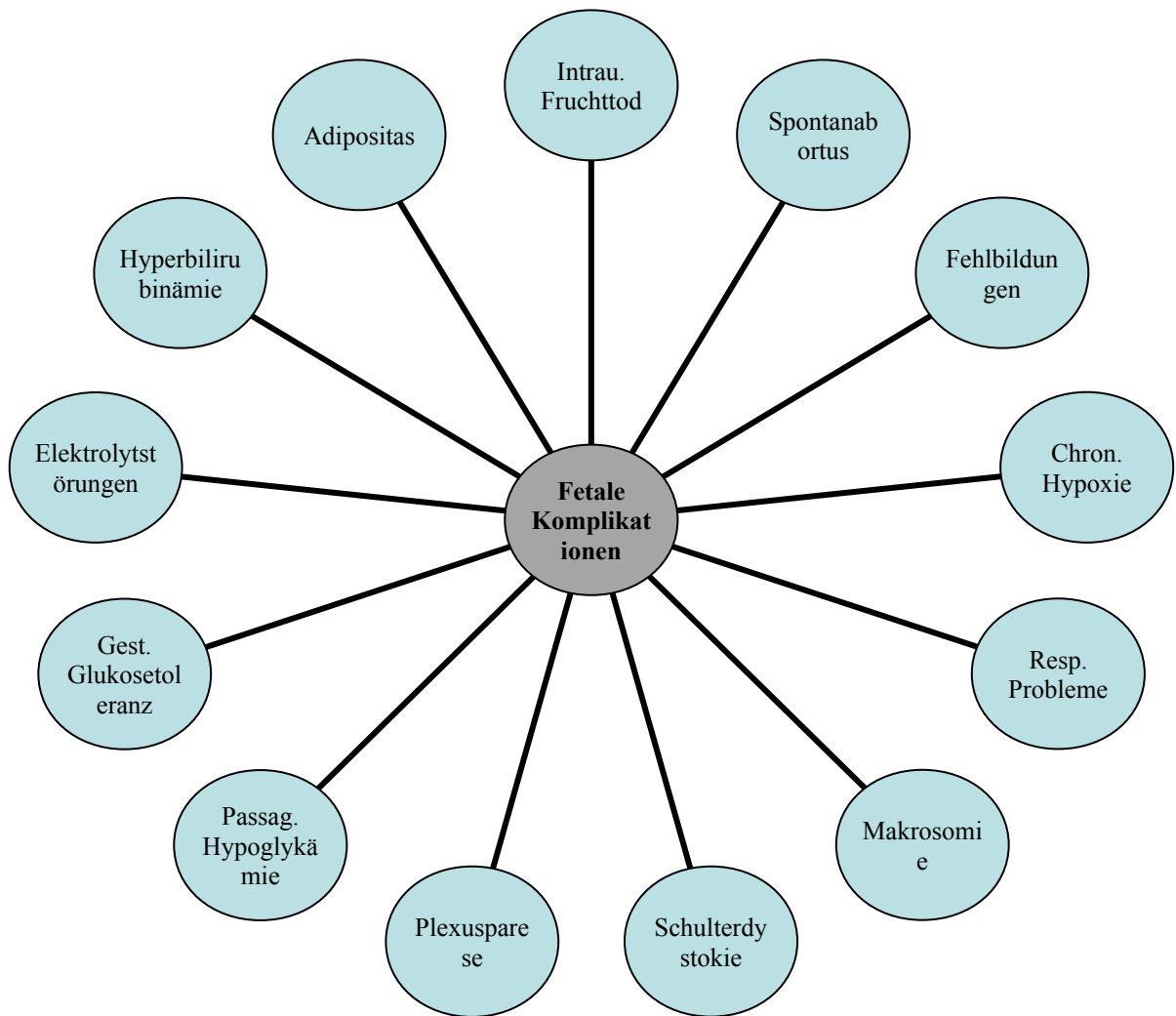


Abbildung 2 Schematische Darstellung Fetaler Komplikationen im Zusammenhang mit GDM *Bancher-Todesca et al. 2003*

1.6.2 Akute Folgen für die Mutter

Mütter, die unter Gestationsdiabetes leiden, haben ein erhöhtes Risiko auf eine Vielzahl von weiteren Begleiterkrankungen. Auffallende Häufungen finden sich bei Harnwegsinfekten, Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Adipositas und bei operativen Entbindungen (Setcio) (siehe Tabelle 2) *P.A.M. Weiss 2002 (154)*.

Tabelle 2 Grazer Diabetesanalysen. Aktuelle mütterlichen Risiken bei GDM *P.A.M. Weiss; 2002 (154)*

	GDM	Kontrollen	Relatives Risiko
Harnwegsinfekte	33%	8,6%	3,8
Präeklampsie	28%	3,4%	8,2
Adipositas	61%	8%	7,6
Sektiorate	28%	11%	2,5
Atonische	3%	0,1%	30
Nachblutungen			

Asymptomatische Bakteriurien sind häufig bei Schwangerschaften und bedürfen wegen des Risikos einer Progredienz zu einer Pyelonephritis die Behandlung mit Antibiotika. Grund für das häufige Auftreten von Harnwegsinfekten bei Gestationsdiabetikerinnen ist einerseits das geschwächte Immunsystem, das sich bei allen Typen des DM findet, und die diabetogene Glukosurie, die opportunistischen Erregern im Scheidenmilieu als idealer Nährboden dienen kann *Horvath et al.; 2010*.

Für Frauen, die erstmals während der Schwangerschaft an Diabetes erkranken, besteht ein erhöhtes Risiko im weiteren Leben einen Diabetes Mellitus Typ 2 zu entwickeln *Damm P. et al.; 1992*. Daraus können weitere krankheitsspezifische Komplikation wie diabetogene Nephropathie, Retinopathie, Mikro- und Makroangiopathie etc. entstehen.

Die maternalen Komplikationen werden in folgender Graphik veranschaulicht.

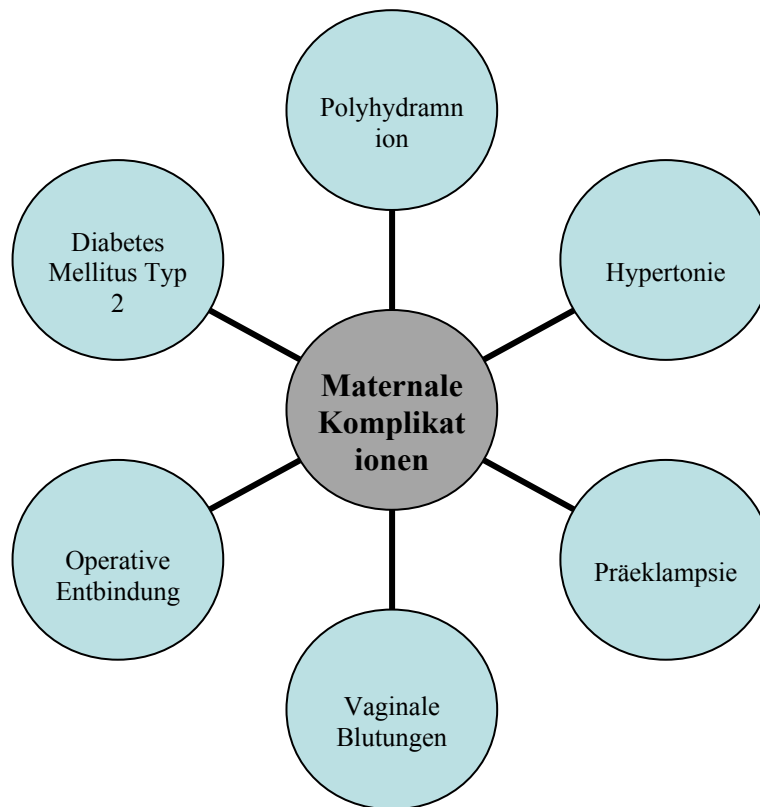


Abbildung 3 Schematische Darstellung maternalen Komplikationen *Bancher-Todesca et.al.; 2003*

1.7 Prävention, Therapie und Nachbehandlung

1.7.1 Prävention und Risikofaktoren

Unter Prävention versteht man das Zusammenfassen von Handlungen, die verhindern sollen, dass eine Krankheit entweder neu entsteht (Primärprävention), eine Krankheit wiederkehrt (Sekundärprävention) oder fortschreitet (Tertiärprävention). Im Falle des Gestationsdiabetes ist es möglich Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen und zu vermindern oder sogar gänzlich zu eliminieren. Prinzipiell unterscheidet man beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Zu den bekanntesten und auch zugleich wichtigsten krankmachenden beeinflussbaren Faktoren gehören ein erhöhter Body-Mass-Index, vorwiegend fettreiche Ernährung, keine bis wenig Bewegung im Sinne körperlicher Ertüchtigung, allgemein erhöhte Glukosewerte und gestörte Glukosetoleranz *Nizard J. et*

al.; 2009. Für die Prävention dieser Risikofaktoren des Gestationsdiabetes gibt es ein allgemeines Schema, das sich durch folgende Kernbausteine charakterisiert:

- Erhalten und Behalten des Normalgewichtes
- Keine exzessive Gewichtszunahme in der Gravidität
- Ausreichende körperliche Aktivität
- Ausgewogene fettarme, kohlenhydratreiche und ballaststoffreiche Ernährung
- Regelmäßige Blutzuckerkontrollen und Untersuchungen der Schwangeren

Als eines der grundlegenden Werkzeuge zur Abschätzung des Risikos eines Gestationsdiabetes dient neben dem Erkennen einer vorhandenen genetischen Komponente (Diabeteserkrankungen in Familie) der Body-Mass-Index (BMI). Der BMI ist ein Richtwert für den Zusammenhang zwischen Körpergröße und Körpergewicht eines Menschen. (siehe Abbildung 4) Er gibt mit gewissen Einschränkungen Auskunft, ob das Gewicht einer Person im Normalbereich liegt, ob eine Ernährungsmangelsituation vorliegt oder ob bei dieser Person von Adipositas auszugehen ist. Er errechnet sich nach folgender Formel: $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$

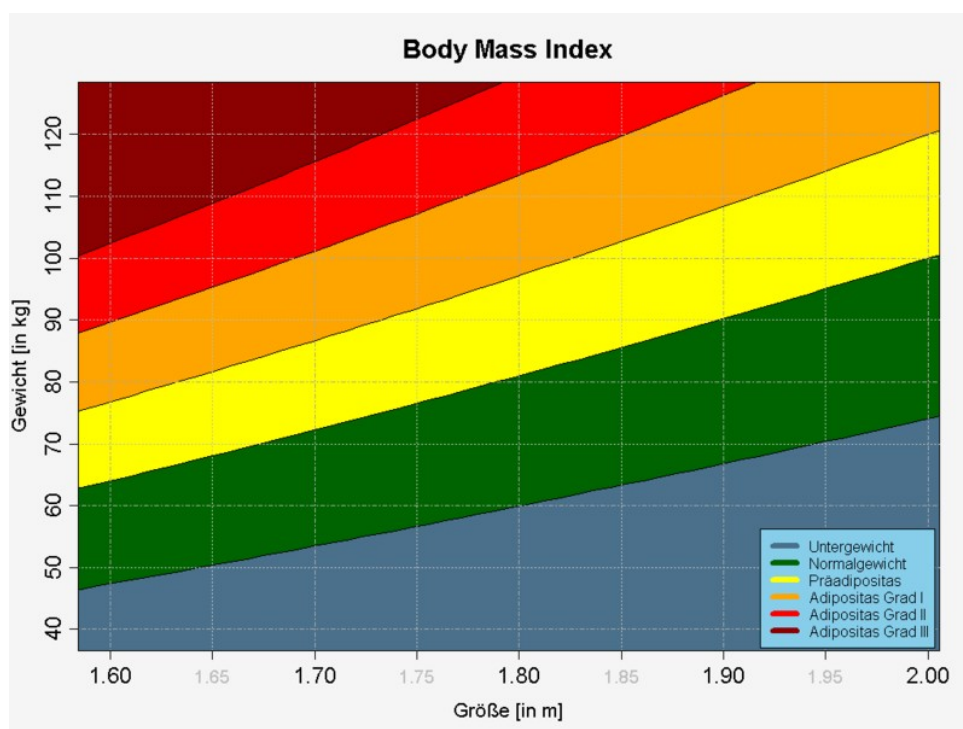


Abbildung 4 Darstellung des Body Mass Index (siehe Literaturverzeichnis Nr 35)

Allein die Reduktion der obengenannten Risikofaktoren kann die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken um nahezu die Hälfte senken. Eine konsequente „Lifestylemodifikation“, wie sie im Präventionsschema angeführt ist, hilft des Weiteren die Wahrscheinlichkeit für kardiale und vaskuläre Erkrankungen, welche der Diabetes Mellitus mit sich bringt, zu vermindern *Bancher-Todesca et al.; 2003*.

Die unbeeinflussbaren Risikofaktoren entziehen sich fast gänzlich der Krankheitsprävention. Teilweise lässt sich durch medikamentöse Therapie beeinflussend eingreifen, der Großteil jedoch bleibt auf Grund der genetischen Ursache unmanipulierbar. Unbeeinflussbare Risikofaktoren sind Folgende:

- Positive Familienanamnese bei erstgradig Verwandten für Typ2 -Diabetes mellitus
- Makrosomie- oder GDM-Anamnese bei vorhergehenden Geburten der Schwangeren
- Prädiabetes (höhere Nüchternblutglukose und/oder gestörte Glukosetoleranz) in der Anamnese
- Höheres Alter (≥ 25 Jahre)
- Hypertonie ($> 139/90$ mmHg)
- erworben und kongenitale Dyslipidämie: HDL-Cholesterin < 35 mg/dl und/oder Triglyzeride ≥ 250 mg/dl

Nach Diagnosestellung eines Gestationsdiabetes ist eine ambulante diabetologische und geburtshilfliche Abklärung unumgänglich *Moore T. et al.; 1997*. Im weiteren Verlauf im Umgang mit der Krankheit besteht in der lückenlosen Aufklärung der Schwangeren. Einerseits soll damit ein Bewusstsein für die Erkrankung geschaffen und andererseits die Compliance der Patientin verbessert werden. Das weitere therapeutische Vorgehen stützt sich prinzipiell auf zwei Säulen; die „Lifestylemodifikation“ und die medikamentöse Intervention.

Bei den meisten Gestationsdiabetikerinnen ist eine komplette Lebensstilmodifikation und -umstellung nötig. Allein durch diese Intervention lässt sich in ca. 33% der Fälle ein Schwangerschaftsdiabetes und dessen Folgen verhindern. Im Mittelpunkt steht dabei die Aufklärung im Umgang mit gesunder Ernährung und sportlicher Betätigung. Leider ist diese Therapieoption in einigen Fällen alleine nicht ausreichend, da die Compliance der

Schwangeren nicht hoch genug ist und/oder die Erkrankung einer medikamentösen Intervention bedarf. Allerdings spielt auch bei einer Insulintherapie die Compliance der Patientin eine wichtige Rolle (s. Kap. 1.7.3.). Eine erfolgreiche medikamentöse Therapie vermag das geburtshilfliche Risiko und die Folgeerscheinungen für Mutter und Kind deutlich zu reduzieren *Lauenborg et al.; 2004*.

Die medikamentöse Therapie und die weitere Betreuung der Schwangeren machen eine multidisziplinäre Betreuung nötig. Nur so kann die Zahl der Komplikationen minimiert werden. Neben dem Geburtshelfer und der Diabetologin ist auch ein Neonatologe für die postpartum Intensivüberwachung des Neugeborenen von großer Bedeutung *Bancher-Todesca et al.; 2003*.

1.7.2 Diätische Maßnahmen

Neuere Studien belegen die Tatsache, dass normalgewichtige Frauen, die in der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes aufweisen, ein 10,6-fach erhöhtes Risiko vorweisen in den nächsten Jahren an einem Typ2 Diabetes zu erkranken. Übergewichtige Frauen besitzen hierfür eine 47,24-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit. (*siehe Literaturverzeichnis Nr. 33*) Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen Übergewicht, Adipositas und SIH und der perinatalen Mortalität und Morbidität *Nizard J. et al.; 2009*. Der Gestationsdiabetes ist eine mannigfaltige Erkrankung, die auch aus diesem Grund sehr individuell, also von Patientin zu Patientin verschieden, behandelt werden muss. Je nach BMI und körperlicher Aktivität wird ein Diätplan erstellt. Bei Normalgewichtigen beträgt die Nahrungsaufnahme üblicherweise 24-30 kcal pro kg. Die prozentuale Verteilung der Kalorien, die über die Nahrung aufgenommen werden, sollte im Idealfall wie folgt aufgeteilt sein:

- Kohlehydrate 39-50%
- Fette 30-39%
- Eiweiß 15-20%

Die Kaloriengesamtzufuhr sollte in 5-6 Teilmahlzeiten erfolgen, von denen täglich zwei als Zwischenmahlzeiten eingenommen werden. Die Patientinnen werden aufgefordert, mindestens vier Mal täglich eine Blutglucoseselbstmessung durchzuführen. Der

Blutzuckerspiegel wird am Morgen im nüchternen Zustand, jeweils eine Stunde postprandial und eventuell auch zwei Stunden nach dem Essen gemessen. So kann über einen längeren Zeitraum das Blutzuckertagesprofil ermitteln und, falls es nötig erscheint, einer neuerlichen diabetogenen Tendenz medikamentös entgegengewirkt werden *Bancher-Todesca et al.; 2003*.

Die in der Tabelle 3 dargestellten Werte sind Grenzwerte und sollen nicht überschritten werden. Kommt es trotz diätischer Behandlung zu höheren Blutglukosewerten, muss mit einer Insulintherapie begonnen werden.

Tabelle 3 Blutzucker-Einstellungsziele unter Therapie des GDM , *Bancher-Todesca et al.;2003*

Einstellungsziel	Kapilläres Vollblut (mg/dl)
Nüchtern	> 95
1h postprandial	> 130
2h postprandial	> 120

1.7.3 Insulintherapie

Die gängigste Insulintherapie von Schwangeren stellt die konventionell-intensivierte Therapie mit getrennter Verabreichung von basalem und prandialem Insulin dar. Orale Antidiabetika sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die einzigen Ausnahmen sind die Wirkstoffe Metformin und Glibenclamid, da beide nicht plazentagängig sind. Die zwei angeführten Medikamente liefern ähnlich gute Ergebnisse in der Behandlung des Gestationsdiabetes wie eine Insulintherapie, sind aber bisher aufgrund der unsicheren, beziehungsweise unzureichenden (Langzeit-)Datenlage in der Schwangerschaft zur Therapie nicht zugelassen. Folglich ist die einzig mögliche medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft das Humaninsulin *Bancher- Todesca et al.; 2003*.

Diabetikerinnen müssen in der Schwangerschaft besonderes Augenmerk auf postprandiale Spitzen bei den Glucosemessungen legen, da sie für die endokrine Lage des Feten und somit auch für die perinatalen Komplikationen entscheidend sind. Grundsätzlich sollte eine adäquate Blutzuckereinstellung sicherstellen, dass einerseits Hyperglykämiespitzen nach Nahrungsaufnahme und andererseits stark erniedrigte Hypoglykämiewerte aufgefangen werden *Kleinwechter H et al.; 2010*.

Um den Insulin- und Glukosehaushalt konstant zu halten, ist eine stetige Laborkontrolle von großer Bedeutung. In der Regel verändert sich der Insulinbedarf während der Schwangerschaft; vor allem im zweiten Trimenon steigt der Bedarf an Insulin an. Ab dem letzten Schwangerschaftsdrittel sinken die benötigten Insulinspiegel wieder ab, sodass der Insulinbedarf zum Zeitpunkt der Geburt nur noch 50% der Ausgangsdosis ausmacht *Kleinwechter H et al.; 2010*. Die häufig notwendige Anpassung der Insulintherapie an die Schwangerschaftsdauer birgt in sich ein großes Risiko, da auf diese Art Hyperglykämien aber auch Hypoglykämien provoziert werden können. Geburtshilfliche Kontrollen, vor allem ab dem dritten Trimenon, beinhalten daher immer eine Blutzuckerkontrolle *Bancher- Todesca et al.; 2003*.

Prinzipiell sollten Frauen mit Gestationsdiabetes ab Bekanntwerden der Erkrankung im dreiwöchigen Rhythmus durch Harnuntersuchungen und Blutzuckermessungen kontrolliert werden. Sonographische Untersuchungen zur Verifizierung des fetalen Biparietaldurchmessers, des Abdominalumfangs und der kindlichen Femurlänge sollten in regelmäßigen Abständen dem Überwachungsschema ebenfalls angeschlossen werden. Daneben lässt sich mit Hilfe des Ultraschalls die Menge des Fruchtwassers beurteilen und so einer Komplikation in Form des Polyhydramnion vorbeugen. Sollte im Falle eines GMD eine vermehrte Fruchtwassermenge oder überdurchschnittliche Körpermaße beim Kind über der 95. Wachstumsperzentile festgestellt werden, muss die Gestationsdiabetesbehandlung beziehungsweise die Insulindosis erhöht werden. Nur so ist es möglich das Risiko für akute geburtshilfliche Probleme oder eventuelle Spätfolgen zu senken *Bancher- Todesca et al.; 2003*.

1.7.4 Überwachung der Geburt bei Patientinnen mit Gestationsdiabetes

Der mütterliche Blutzucker sollte sich während der Entbindung des Kindes optimaler Weise immer im Bereich zwischen kapillär gemessenen 70-120 mg/dl befinden, wodurch eine Notwendigkeit für regelmäßige Kontrollen der Blutglukose gegeben ist. Diese Kontrollen sollten zumindest im „Zweistundentakt“ vorgenommen werden, um, wenn nötig, die Indikation für eine Bolusinsulingabe stellen zu können. Hat die Patientin eine schwerere Form des Schwangerschaftsdiabetes und während der Gravidität einen hohen Insulinbedarf, so kommt bei großen Blutzuckerentgleisungen und -schwankungen während der Entbindung eine intravenöse Insulingabe in Betracht. Größere Blutzuckerwertschwankungen bei der Geburtseinleitung oder bei operativer Entbindung machen eine Gabe von kurzwirksamen Insulin nötig *Bancher- Todesca et al.; 2003*.

Bei Patientinnen im Rahmen einer geplanten Setcio ist in der Regel einen Tag vor der Operation kein Insulin mehr zu verabreichen. Sollte es zu deutlichen Verschlechterung der Werte kommen, kann eventuell ein Drittel der Basal-Insulin-Tagesdosis verabreichen werden, um die Werte annähernd zu normalisieren.

1.7.5 Überwachungen des Neugeborenen

Bei Diagnosestellung muss die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass es sich in ihrem Fall als Gestationsdiabetikerin um eine Risikoschwangerschaft handelt, weshalb eine Entbindung in einem dafür ausgebildeten Zentrum empfohlen bzw. notwendig wird. Für die Nachbetreuung des Kindes sollte dem Entbindungszentrum im Idealfall eine neonatale Intensivstation angeschlossen sein.

Treten während der Entbindung Komplikation auf oder sollten Komplikationen auf Grund des Schwangerschaftsverlaufs erwartet werden, ist eine genaue Aufklärung über die Vorkommnisse während der Gravidität vor der Geburt von großer Bedeutung. Die Angaben müssen folgende Daten beinhalten:

- Verlauf der Schwangerschaft
- Blutglukoseeinstellung

- Intrauterinen Wachstumsverlauf
- Erhöhte Werte und Auffälligkeiten während der Schwangerschaft

Kurz nach der Entbindung müssen beim Neugeborenen drei Mal in vorgegebenen Abständen (eine Stunde/ drei Stunden / 12 Stunden post partum) die Blutzuckerwerte bestimmt werden. Stellt sich laborchemisch eine Fetopathia diabetica des Neugeborenen heraus, werden zusätzlich Hämoglobin und Serumkalzium bestimmt, da sich dieses typische Krankheitsbild mit einer Hyperbilirubinämie, Hypokalziämie, Hypoglykämie, Polyglobulie, Adaptionstörungen und einem Atemnotsyndrom präsentiert. Im weiteren Verlauf wird bei neurologischen Auffälligkeiten, wie Krämpfe, Zittern und Apathien eine Blutglucosebestimmung empfohlen, um eine manifeste Hypoglykämie sofort behandeln zu können *Bancher- Todesca et al.; 2003*.

1.7.6 Nachbetreuung der Mutter

Laut "World Health Organisation" (WHO) sind Kontrollen für die Mutter acht Wochen nach der Geburt und im weiteren Verlauf alle zwei Jahre indiziert. Die Blutzuckeruntersuchungen werden hierbei mittels oGTT durchgeführt. Das Ergebnis korreliert meist mit der Wahrscheinlichkeit der Mutter innerhalb der nächsten Jahre an DM Typ2 zu erkranken. Auch wenn das Endergebnis des Testes im Normbereich liegt, ist die Höhe des Wertes ausschlaggebend, ob es zu einer Manifestation des DM Typ2 kommt oder nicht. Ist der Glukosewert latent erhöht, so spricht man von einer IGT (Impaired Glucose Tolerance). Hierbei sollte eine diabetesgerechte Ernährung und sportliche Aktivität ausreichen um den postpartalen Prädiabetes zu therapieren *Bancher- Todesca et al.; 2003*.

1.8 Screeningmethoden

Der Goldstandard bei Screening von Gestationsdiabetikerinnen ist der 75g oraler Glukosetoleranztest; kurz der oGTT (s. Kap. 2.3.).

Neben dem oGTT gibt es aber noch einige andere Screeningmethoden, die nach wie vor zur Diagnose des Gestationsdiabetes herangezogen werden, welche in den Unterkapitel näher beschrieben sind. Diese Tests werden in den meisten Fällen als Vortestungen durchgeführt und bei pathologischen Ergebnissen mit einem anschließenden oGTT

verifiziert. Da die Vortestungen meist in den niedergelassenen Praxen stattfinden, sollten die Tests möglichst zuverlässig und kostengünstig sein. Zusätzlich dürfen die Testverfahren für die Schwangeren nicht belastend sein *ÖGD 2008*.

1.8.1 Nüchtern-Blutglukose

Ein sehr leicht durchführbarer Test ist die Messung der Nüchtern-Blutglukose. Die Patientinnen dürfen acht Stunden vor der Ermittlung des Glukosespiegels nichts an Nahrung zu sich nehmen. Durch eine Blutabnahme wird der Wert der Blutglukose bestimmt und mit Grenzwerten verglichen *Perucchini D. et al.; 1999*. Auf Grund der geringen Spezifität des Tests ist dieses Verfahren allerdings nicht die erste Wahl, um den Schwangerschaftsdiabetes zu diagnostizieren *Kleinwechter H et al.; 2010. (16f)*.

1.8.2 Random Blood Glucose

Ähnlich verhält es sich mit der Bestimmung der Random Blood Glucose (Gelegenheits-Blutglukose). Auch hier ist ein einheitliches Abnahmesystem mit allgemein gültigen Grenzwerten nicht vorhanden. Die Gelegenheits-Blutglukosemessung sollte wegen der geringen Sensitivität nicht als das Screeningverfahren erster Wahl durchgeführt werden *Kleinwechter H et al.; 2010. (17)*.

1.8.3 Glukose Challenge Test

Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung der Blutglukosewerte während der Schwangerschaft bietet der "Glucose Challenge Test", GCT. Hierbei wird 50g Glukose in 200ml Wasser aufgelöst und somit die Regelungsfähigkeit der Schwangeren provoziert. Im Gegensatz zum oGTT gibt es hier keine festgelegte Tageszeit der Abnahme und einheitliche Richtlinien für eine vorherige Nahrungsaufnahme der Patientin. Durch venöse plasmatische Blutabnahme eine Stunde nach oraler Aufnahme der Glukose gewinnt man Messwerte, die die Grenzen über 139 mg/dl oder 7.8.mmol/l nicht überschreiten dürfen. Auch hier wird im Falle eines pathologischen Wertes ein anschließender oGTT veranlasst. Diese Testmethode unterliegt weitgehend nicht einheitlichen Messungen und ist daher nicht Goldstandard zur Bestimmung des GDM. Hinzu kommt, dass die Durchführung

unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme, möglicherweise zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann. Der oGTT ist in jedem Fall dem GCT vorzuziehen *Kleinwechter H et al.; 2010. (18).*

1.8.4 Mittlere Blutglukose

Die mittlere Blutglukosenkonzentration (MBG) wird aus dem Blutzuckertagesprofil errechnet. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen ist hierfür die Ermittlung der Zuckerwerte sechs Mal am Tag nötig; drei Mal präprandial und drei Mal postprandial. Die mittlere Blutglukose sollte hierbei unter 110 mg/dl liegen. Bei Messungen zwei Stunden postprandial sollten sich Werte unter 100mg/dl ergeben. Die Bestimmung der mittleren Blutglukose ist ein Parameter zur weiteren Verifizierung des GDM und optimal für dessen richtige Einstellung mittels einer Insulintherapie *Kleinwechter H et al.; 2010. (34).*

1.8.5 HbA1c

Stark vereinfacht beschrieben entsteht der HbA1c durch Bindung von Glukose an Hämoglobin. Da Erythrozyten selbst keinen eigenen Stoffwechsel besitzen, sind sie auf die ständige Zufuhr von Glukose angewiesen. Die Glukose gelangt durch den insulinunabhängigen Transporter GLUT 1 in die roten Blutkörperchen, wodurch er speziell für Diabetiker als Langzeitparameter und Richtwert der Insulintherapie einen wichtigen Stellenwert einnimmt.

Die Bestimmung des Wertes erfolgt aus dem Vollblut und ist ein Maß für die mittlere Blutzuckerkonzentration. Durch die Ermittlung des Wertes ist man in der Lage Langzeitschäden besser einzuschätzen und im gegebenen Fall zu minimieren. Der HbA1c-Wert verhält sich proportional zur Höhe des Blutzuckerspiegels und der Zeit, in der erhöhte Blutzuckerwerte auftreten. Der HbA1c ist umso größer, je höher und je länger erhöhte Glukosewerte bestehen.

Die WHO hat auch für diesen Parameter Grenzwerte definiert. Physiologischerweise sollte sich der HbA1c unter 5,8% befinden.

Im Falle eines Gestationsdiabetes ist die Bestimmung des HbA1c als Langzeitparameter sehr wertvoll. Vor allem die Einstellung mit Insulin wird dadurch genauer möglich und erleichtert. Daher sollte in der Schwangerschaft bei auffallendem oGTT oder bei

anderwärtiger Diagnose des GDM eine Bestimmung des HbA1c erfolgen und mindestens alle zwei Monate kontrolliert werden.

Bei der Ermittlung dieses Wertes müssen gewisse Faktoren beachtet werden, um nicht falsch-positive oder falsch-negative Diagnosen zu stellen. Der Wert kann in jenen Fällen nicht verwendet werden, in denen es beispielsweise auf Grund einer Infektion zu einer Hämolyse kommt oder sich auf Grund der Abnahmemethode eine Zellzerstörung einstellt (zu langes Stauen etc.). Als weitere Störfaktoren, die den Wert verfälschen können, werden abnorme Hämoglobine, die bei Krankheiten wie Thalassämie, Sichelzellanämie, Eisenmangel, Leberzirrhose und ähnlichem auftreten, eingestuft. Ein weitaus häufigerer Störfaktor sind Medikamente, wie Acetylsalizylsäure oder auch große Mengen an Alkohol (*siehe Literaturverzeichnis Nr.23*).

1.8.6 Nabelschnur-C-Peptid

Das C-Peptid ist eine Sequenz, die zusammen mit dem Insulin das Proinsulin bildet. Es setzt sich aus 31 Aminosäuren zusammen und ist das Bindeglied zwischen der A- und B-Kette des Proinsulin. Während der Sekretion des Proinsulin aus dem Pankreas wird das C-Peptid freigesetzt und das Proinsulin zum Insulin umgewandelt. Folglich kann das C-Peptid als Maß für die endogene Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas herangezogen werden *Oyer, P.E. et al.; 1971*. Bei Diabetikern, die sich Insulin verabreichen, ist kein C-Peptid vorhanden, was eine Ermittlung der eigenen Insulinsekretion ermöglicht *F. Horn; 2003 (353)*. Um die C-Peptidkonzentration richtig zu beurteilen ist es nötig die Halbwertszeit dessen zu berücksichtigen. Das C-Peptid hat im Blut eine zehnfach längere Halbwertszeit als das Insulin. Daher können nur zeitlich länger zurückliegende Insulinkonzentrationen mittels C-Peptid-Messung bestimmt werden. (*siehe Literaturverzeichnis Nr. 27*) Die Grenzwerte des C-Peptids liegen bei 1,1–5,0 $\mu\text{g/l}$ nüchtern und 30 bis 60 Minuten nach Glukosebelastung bei 4,0–8,0 $\mu\text{g/l}$.

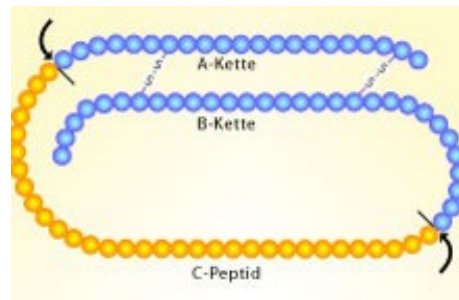


Abbildung 5 Schematische Darstellung des C- Peptids (siehe Literaturverzeichnis Nr. 31)

1.8.7 Nabelschnurinsulin

Die Konzentration des Nabelschnurinsulins ist ein direktes Maß für die fetale Insulinproduktion. Je höher die Blutzuckerwerte sind, desto höhere Werte wird auch das Nabelschnurinsulin annehmen. Es ist ein Zeichen für die schlechte Stoffwechselsituation der Mutter während der Schwangerschaft *P.A.M. Weiss; 2002 (563)*. Die Konzentration des Insulins im Nabelschnurblut korreliert stark mit dem Geburtsgewicht des Kindes und dem Entbindungstermin. So kommt es bei Frauen mit Gestationsdiabetes häufiger zu Frühgeburten und Makrosomien der Kinder als bei gesunden Müttern *P.A.M. Weiss; 2002 (81)*.

1.9 Oraler Glukosetoleranztest

1.9.1 Allgemein

Der oGTT ist als Screeningmethode für Gestationsdiabetes am weitesten verbreitet und wird meist in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche angewandt. Hierbei wird eine größere Menge eines Glukose-Wassergemischs von der Schwangeren oral aufgenommen und so die Regulationsfähigkeit des Körpers getestet. Seit 2008 ist der oGTT als Untersuchung für Schwangere im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung verbindlich vorgesehen *ÖGD 2008*. Gerade für Patientinnen, die bereits ein erhöhtes

Diabetes-Risiko haben, ist der orale Glukosetoleranz-Test eine der wichtigsten pränatalen Untersuchungen (*siehe Literaturverzeichnis Nr. 20*).

Um Gestationsdiabetes vorzeitig diagnostizieren zu können, unterziehen sich Schwangere im 6. Schwangerschaftsmonat dem oGTT. Der Ablauf des oGTT gestaltet sich einfach. Die Durchführung des Tests sollte morgens nach achtstündiger Nahrungskarenz erfolgen. Im ersten Schritt des Testverfahrens wird die Nüchternglukosekonzentration bestimmt. Diese Werte werden entweder mittels einer kapillären oder einer venösen Blutabnahme ermittelt. Als zweiten Schritt wird der Schwangeren eine Lösung von 75g Glukose in 300 ml Wasser aufgelöst verabreicht, die sie in einer Zeitspanne von fünf Minuten im Sitzen zu sich nehmen. Nach einer Wartezeit von einer Stunde erfolgt die zweite Blutabnahme und nach einer weiteren Stunde die Dritte *Moore T. et al.; 1997*. Die Schwangere ist angehalten sich während der Durchführung des oGTT weder viel zu bewegen noch in den Pausen zu rauchen, da andernfalls der Abbau der Glukose früher einsetzt. Für die ermittelten Labordaten gibt es bestimmte Grenzwerte, die nicht überschritten werden dürfen. Die folgende Tabelle veranschaulicht ab wann ein Gestationsdiabetes vorliegt. Die ÖDG empfiehlt die von der weltweit durchgeführten HAPO-Studie abgeleiteten Grenzwerte *Boyd E. Metzger IADPSG recommendations Consensus Panel; 2010*.

Definitionsgemäß liegt dann eine Glukosestörung vor, wenn einer oder mehrere Werte der drei Messungen die festgelegten Grenzen überschreiten (*siehe Literaturverzeichnis Nr.12*).

Tabelle 4 Grenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus und anderer Kategorien der Hyperglykämie nach Glucosebelastung mit 75g Glucose , *Österreichische Leitlinien des Gestationsdiabetes 2010*

Zeitpunkt	Venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/L)
Nüchtern	> 92	> 5.1
Nach einer Stunde	> 180	> 10.0
Nach zwei Stunden	> 153	> 8.5

“Diese Klassifikation beruht auf Evidenz-basierten (= aus der HAPO- Studie für kindliche Komplikationen abgeleiteten) Blutzuckerwerten und der Festlegung durch den internationalen Experten- Kommission.“
(*siehe Literaturverzeichnis Nr.12*)

1.9.2 Unterschiede in venöses Plasma und kapilläres Vollblut

Vergleicht man die Glukosespiegel einer venösen Blutabnahme mit dem einer kapillären Abnahme, so lassen sich große Unterschiede in der Glukosekonzentration feststellen. Diese Differenz beruht auf der Tatsache, dass das Vollblut durch die Anwesenheit korpuskulärer Bestandteile verdünnt wird. Vergleicht man beide Methoden so kann man einen Unterschied in der Glukosekonzentration um bis zu 20-30 mg/dl feststellen. Die eben beschriebene Differenz bezieht sich allerdings nicht auf den Nüchternblutzuckerwert, sondern tritt erst bei Bestimmung der Glukosekonzentration nach Belastung im Sinne des oGTT ein *P.A.M. Weiss; 2002 (256f)*.

Die diagnostisch vorgegebenen Grenzwerte beziehen sich ausschließlich auf das venöse Plasma. Um trotzdem weiterhin kapillär Blut abnehmen zu können, wurde ein Umrechnungsfaktor von 1,11 berechnet *D'Orazio, P. et al.; 2006*. Für diagnostische Zwecke ist die kapilläre Abnahme zwar zulässig, allerdings ist eine Unsicherheit von mindestens 9 mg/dl gegeben *Colaguri S. et al.; 2003*. Folglich sind vermehrt falsch-positive beziehungsweise falsch-negative Ergebnisse in Kauf zu nehmen.

1.9.3 Standardbedingungen

Um den oGTT ordnungsgemäß durchführen zu können sind gewisse Standardbedingungen unerlässlich und einzuhalten. Wie schon erwähnt, ist ein genauer Ablauf sehr entscheidend, wie in folgenden Punkten angeführt:

- Durchführung laut Mutter-Kind-Pass in der 24. bis 28. SSW
- Erste Blutabnahme ist in einem Zeitraum sechs bis neun Uhr morgens durchzuführen, da die Glukosetoleranz dem zirkadianen Rhythmus unterliegt
- Die zweite Abnahme erfolgt immer eine Stunde nach Glukoseverabreichung, die dritte Abnahme wiederum eine Stunde nach der zweiten Abnahme
- Die Glukose muss innerhalb von fünf Minuten getrunken werden
- Viel Bewegung während der Untersuchung sollte vermieden werden, da es dadurch bereits zu vermehrter Verstoffwechslung der Glukose und zu falsch-negativen

Ergebnissen kommen kann. Am effizientesten wäre es, wenn die Schwangere in der Nähe des Testlabors bleibt

- Während dieser Messung ist keine weitere Untersuchung mit der Schwangeren durchzuführen
- Vor und während dem Test darf nicht geraucht werden
- Die zu Untersuchende sollte die letzten drei Tage vor dem Test ausreichend Kohlehydrate zu sich nehmen; mindestens 150g/Tag. Ist die Ernährung in den vorhergehenden Tag kohlehydratarm, kann es zu einem falsch-negativen Testergebnis kommen
- Antiinsulinäre Medikamente, wie Progesteron, Cortisol oder L-Thyroxin führen zu verfälschten Ergebnissen des oGTTs und sollten daher nicht eingenommen werden
- Falsch-positive Werte können auch bei Einnahme von Medikamenten auftreten, wie Laxantien, Kontrazeptiva, Diuretika
- Bei Erkrankungen wie Ulcus duodeni, kann das Ergebnis falsch positiv sein
- Falsch-negativ auswirken können sich blutdrucksenkende Medikamente auswirken, wie zum Beispiel ein Beta-Mimetikum
- Sollte die Schwangere an einem Infekt mit Fieber oder an einer Hyperemesis leiden, könnte auch das einen fälschlichen Einfluss auf das Testergebnis haben
Kleinwechter H et al.; 2010. (23); (siehe Literaturverzeichnis Nr. 11).

1.9.4 Anforderung an die Messqualität/ Störfaktoren

Um aussagekräftige Ergebnisse ermitteln zu können, müssen einige Störfaktoren des oGTT weitgehend eliminiert werden. Der zeitliche Ablauf des Testes und die Auswertung der Blutproben unterliegen sehr engen Schemata. Eine Verzögerung der Blutprobenanalyse könnte bereits zu einer nicht mehr möglichen Verwertung des Abnahmepräparats führen. Die Glukose unterliegt ständig der Verarbeitung mittels Glykolyse. Dieses Enzym findet sich auch in der Blutprobe und verursacht bereits nach einer Stunde einen Abfall der Glukoskonzentration, obwohl der Probe NaF als Enzymhemmstoff beigemischt ist. Aus

diesem Grund ist eine rasche Zentrifugation der Blutprobe innerhalb der ersten 15 Minuten von großer Bedeutung, um anschließend die festen Bestandteile abpipettieren zu können, in denen unter anderem auch die Enzyme enthalten sind. Kälte ist ein weiterer wichtiger Faktor in der Hemmung der Glykolyse, weshalb die Probe immer kalt gelagert und transportiert werden sollte. Dennoch findet trotz aller Maßnahmen eine Glykolyse statt, welche nach ungefähr zwei Stunden schon für einen Abfall der Glukosekonzentration um bis zu 5-11% sorgt. Der stärkste Abfall ist dabei in den ersten 30 Minuten zu beobachten *P.A.M.Weiss, 2002 (251)*.

Neben einer Glykolyseaktivität kann auch die Gerinnungskaskade zu einem verfälschten Testergebnis führen, da sie selbst als enzymatischer Prozess auf Glukose als Energiebereitsteller angewiesen ist. Daher ist es unerlässlich Gerinnungshemmstoffe wie EDTA und Heparin der Blutprobe beizugeben *Kleinwechter H. et al. 2010 (24f)*.

1.10 Ziel der Studie

Durch Gestationsdiabetes wird eine Gravidität definitionsgemäß zu einer Risikoschwangerschaft. Dennoch war es bisher nicht möglich eine international vergleichbare Dokumentation des Gestationsdiabetes einzuführen, da die verschiedenen Zentren unterschiedliche Glukosebestimmungsverfahren benutzen und somit eigene Grenzwerte besitzen. Diese führen zu unterschiedlichen Inzidenzangaben.

Die Arbeit untersucht am Beispiel der Grazer Frauenklinik die verschiedenen Abnahmemethoden der Blutzuckerwerte die im klinischen Alltag Verwendung finden und deren Interpretation. Die spezielle Fragestellung richtet sich dabei nach einer möglichen nachweisbaren Änderung der Inzidenzraten auf Grund des Wechsels von kapillärer zu venöser Blutglukosebestimmung. Der vorgegebene Beobachtungszeitraum umschloss die Monate vom Juni 2010 bis Mai 2011. Von Juni bis November 2010 wurden die Glukosewerte kapillär bestimmt; in dem darauffolgenden Zeitraum bis Mai 2011 ausschließlich venös. Grund hierfür war die Veröffentlichung der Ergebnisse der international renommierten HAPO-Studie. Im Mittelpunkt dieser Arbeit standen unter anderem das mütterliche und das fetale Outcome bei Gestationsdiabetes. Hauptsächlich wurden auf Endpunkte wie Geburtsgewicht über der 90. Perzentile, primäre Sectio, C-Peptid über der 90. Perzentile, neonatale Hyperglykämien und Präeklampsie geachtet. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit aller eben erwähnten primären Endpunkte bei erhöhten Glucosewerten tendenziell steigend ist.

Aus einem großen Patientenkollektiv und mit einheitlicher Abnahmemethode konnten so auch Grenzwerte für den oGTT neu definiert werden, welche bis heute internationale Gültigkeit haben. Für die Studie wurden insgesamt 25.505 Patientinnen eingeschlossen, welche sich dem oGTT im Zeitraum der 24.- 32. SSW unterzogen. Größe, Gewicht und Blutdruck wurden ebenfalls gemessen und aufgezeichnet sowie das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum und die familiäre Vorbelastung miteinbezogen. Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter unter 18 Jahren
- Entbindung in anderen Kliniken
- Mehrlingsschwangerschaften
- Schwangerschaften die unter Hormontherapie erfolgten, wie zum Beispiel “In vitro Fertilisation“
- Diabetes vor der Schwangerschaft
- Infektionen: Hepatitis B und C und HIV
- Verständigungsprobleme ohne Dolmetscher *HAPO-Study 2008*.

Ein weitere wichtiger Meilenstein in der Thematik Gestationsdiabetes stellen die Ergebnisse der „International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups“(IADPSG) dar. Basierend auf den Resultaten der HAPO-Studie wurde von der IADPSG im Juni 2008 eine Task Force implementiert, die sich speziell mit dem perinatalen und dem langfristigen Outcome von Kindern von Gestationsdiabetikerinnen beschäftigte. Dazu wurden neben der HAPO-Studie und deren Ergebnissen alle weiteren relevanten Arbeiten zu diesem Thema begutachtet und neu bewertet. Grundlegende Erneuerungen wurden vor allem für den Zeitpunkt der erstmaligen pränatalen Diabetesbestimmungen eingeführt. Die IADPSG schlägt vor, dass bereits frühzeitig ein Screening für Risikoschwangere (Übergewichtige, familiäre Vorbelastung etc.) Anwendung findet um möglichen Komplikationen vorzubeugen *Boyd E. Metzger IADPSG recommendations Consensus Panel; 2010*.

2 Material und Methoden

2.1.Studiendesign

Im November 2010 fand angelehnt an die internationale HAPO-Studie eine einheitliche Umstellung auf venöse Bestimmung der Blutglukose im Rahmen des oGTT statt *HAPO-Study 2008*. Weitere Teile der standardisierten Änderungen sind international gültige Grenzwerte (92/180/153 mg/dl) und ein einheitliches Durchführungsmodell für den oGTT *Karagiannis, T. et al.; 2010*. Das Ziel der Studie liegt in der Ermittlung der Blutzuckerwerte und deren statistische Analyse und Vergleiche.

An der Universitätsklinik Graz wurden diese Grenzwerte bereits vor Anpassung an die HAPO-Studie verwendet.

Die Grenzwerte für die kapilläre und venöse Abnahme sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 5 Grenzwerte des oralen Glukosetoleranz- Tests mit 75 g Glukose (oGTT 75g), übernommen von der Grazer Frauenklinik

Zeitpunkt der Messung	Kapilläres Vollblut (mg/dl)	Venöses Plasma (mg/dl)
Nüchtern	> 90	> 92
1h postprandial	> 160	>180
2h postprandial	> 139	> 153

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden im Zeitraum vom 11.5.2010 bis zum 1.6.2011 aus dem Patientenkollektiv der Frauenklinik der medizinischen Universität Graz erhoben. Für die Datenakquirierung wurden zwei Datenbanken herangezogen, einerseits das "MEDOCS"-System und andererseits das "PIA"-System. Im Erstgenannten werden die einzelnen oGTT-Messwerte, die im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung im sechsten Schwangerschaftsmonat bestimmt werden, sowie die für die Studie relevanten Labordaten aufgezeichnet. Die Dokumentation der Schwangerschaft mit eventuellen Auffälligkeiten (Risikofaktoren, Komplikationen etc.) wird mittels der klinikinternen Datenbank PIA geführt. Insgesamt konnten für die Studie 200 Patienten rekrutiert werden, wovon 100 Frauen vor und 100 Frauen nach Implementierung der HAPO-Studie miteinbezogen wurden. Folgende Parameter (siehe Tabelle 6) und Zielendpunkte waren für diese Studie entscheidend:

Tabelle 6 Parameter der Datenanalyse im Zeitraum vom 11.5.2010 bis zum 1.6.2011 an der Grazer Frauenklinik

<u>Mütterliche Parameter</u>	<u>Kindliche Parameter</u>	<u>Geburtshilfliche Parameter</u>
Name und Geburtsdatum der Schwangeren	Geburtsgewicht	Plazentagewicht
Labordaten	Größe des Neugeborenen	Nabelschnur-pH arteriell und venös
		Entbindungstermin in SSW

Zielendpunkte:

- Werte des oGTT(nüchtern, eine und zwei Stunden nach Verabreichung des 75g Glucose-Wasser-Gemischs)
- HbA1c- Werte
- Nabelschnur-C-Peptid

- Nabelschnurinsulin
- Geburtsmodus: operative Entbindung (Sectio), Spontangeburt
- Komplikationen: während der Schwangerschaft und der Geburt: Polyhydramnion, Frühgeburtlichkeit, Geburtsverletzungen etc.
- Vorzeitiger Blasensprung und Umwicklung der Nabelschnur

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden bei 200 Patientinnen Laborparameter im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung und weitere medizinische Daten bis zum Ende der Schwangerschaft erhoben. Für die Fragestellung der Studie waren besonders jene Frauen wichtig, die einen pathologisch erhöhten oGTT aufweisen. Aus zuvor beschriebener Definition des Gestationsdiabetes, wonach bereits ein isoliert pathologisch erhöhter Wert (nüchtern, nach 1h und nach 2h) im Rahmen des oGTT ausreicht, waren von 200 Patientinnen 39 Schwangere (~20%) positiv getestet worden. Von den 39 Patientinnen wurde bei 17 Frauen eine kapilläre Abnahme und bei 22 Schwangeren eine venöse Abnahmemethode durchgeführt. Von diesen diagnostizierten Gestationsdiabetikerinnen wurde bei 23 Patientinnen (57%) ein Typ White A festgestellt, 12 Frauen (32%) wiesen einen Typ White A/B und vier Schwangere (11%) einen Typ White B0 auf. Für 12 (31%) der 39 Patientinnen wurde der HbA1c-Wert, bei 22 (56%) das Nabelschnurinsulin und bei 12 (31%) das Nabelschnur-C-Peptid bestimmt. Von 16 Patientinnen (41%) mit Schwangerschaftsdiabetes gibt es keine weiteren Daten aus dem PIA. Die Gründe hierfür liegen darin, dass die Frauen in externen Krankenhäusern entbunden wurden, beziehungsweise der Entbindungstermin noch aussteht.

Die folgende Abbildung stellt die prozentuelle Verteilung der White-Klassifikation unter dem Beobachtungskollektiv der 39 positiv getesteten Schwangeren dar:

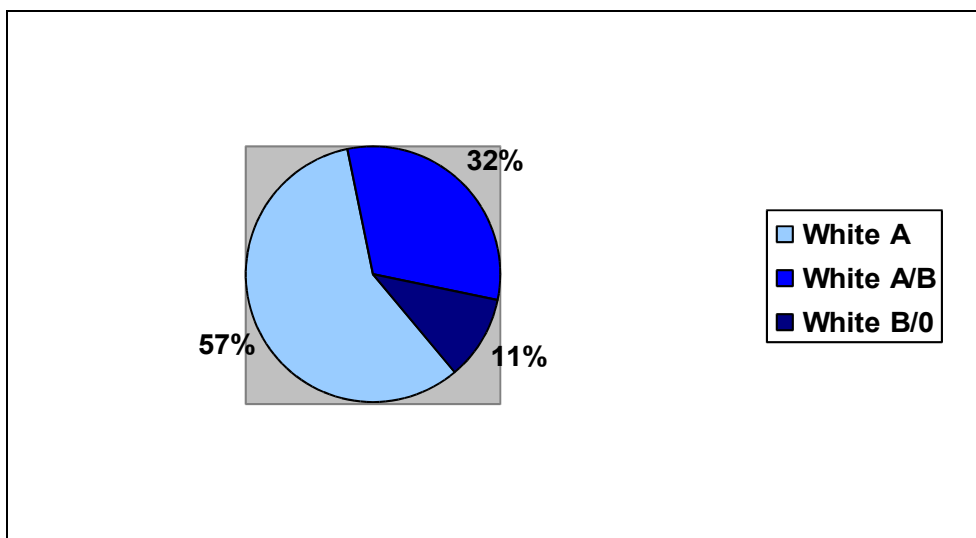


Abbildung 6 White Klassifikation; Häufigkeitsverteilung der White Typen innerhalb der Datenanalyse

3.1 Statistische Analyse der oGTT-Werte

Die statistische Auswertung wird mit dem Chi-Quadrat-Test. Mittels dieses Testverfahrens wird die Verteilungseigenschaft einer Grundgesamtheit untersucht. Es handelt sich dabei um ein nicht-parametrisches Verfahren für 2 unabhängige Stichproben, wodurch folglich die Unabhängigkeit zweier Variablen zueinander geprüft wird *Thomas Köhler et. al; 2004 (247ff)*.

In diesem Fall untersucht der Chi-Quadrat-Test, ob sich die Häufigkeiten der Inzidenzraten des GDM signifikant voneinander unterscheiden.

H0-Hypothese: Die H0-Hypothese besagt, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenzraten in Hinsicht der Abnahmemethode (venös/kapillär) des oGTT besteht.

H1-Hypothese: Die Alternativhypothese sagt aus, dass eine signifikanter Differenz feststeht und ein Unterschied der Inzidenzraten des GDM vorliegt.

Aus den Daten ergibt sich folgende Kreuztabelle der erwarteten und der beobachteten Häufigkeiten; 17% nach kapillärer Abnahme bzw. 22% nach venöser Ermittlung der oGTT-Werte.

Tabelle 7 Statistische Analyse der erwarteten und beobachteten Häufigkeiten des GDM

			GDM		Total
			Diabetes	kein Diabetes	
Abnahmemethode	kapillär	Count	17	83	100
		Expected Count	19,5	80,5	100,0
	venös	Count	22	78	100
		Expected Count	19,5	80,5	100,0
Total	Count	39	161	200	
	Expected Count	39,0	161,0	200,0	

Die zweite Tabelle zeigt den Pearson Chi-Quadrat-Test. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0.05$) ist der p-Wert =0,372. Somit ist p größer als 0.05, womit das Ergebnis nicht signifikant ist. Das bedeutet, dass die Alternativhypothese verworfen und die Nullhypothese angenommen wird.

Tabelle 8 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,796(b)	1	,372		
N of Valid Cases	200				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,50.

3.2 Datenauswertung des oGTT

3.2.1 Gesamtverhältnis GDM-Fälle

Von den 100 Schwangeren, die per kapillärer Blutabnahme auf GDM getestet wurden, waren 17 Frauen (17%) positiv diagnostiziert worden. (siehe Abbildung 7)

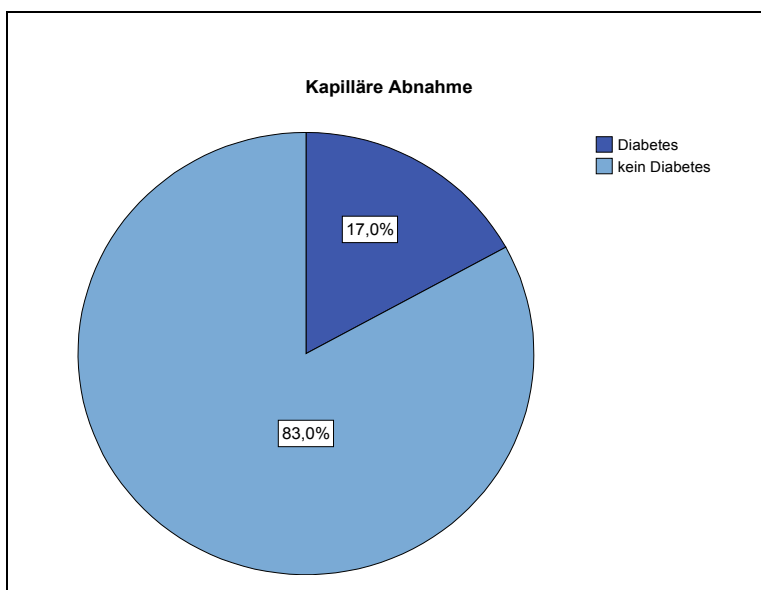


Abbildung 7 prozentuelle Aufteilung von Gestationsdiabetikerinnen bei kapillärer Abnahme

Die folgende Darstellung (Abbildung 8) beschreibt die Verteilung der Gestationsdiabetikerinnen nach Änderung der Abnahmemethode von kapillär zu venös. Insgesamt konnte man bei 100 durchgeführten Glukosebestimmungen 22 pathologische oGTT nachgewiesen. Somit kann im Vergleich zur kapillären Abnahme einer Erhöhung der Inzidenz um 5% ermittelt werden.

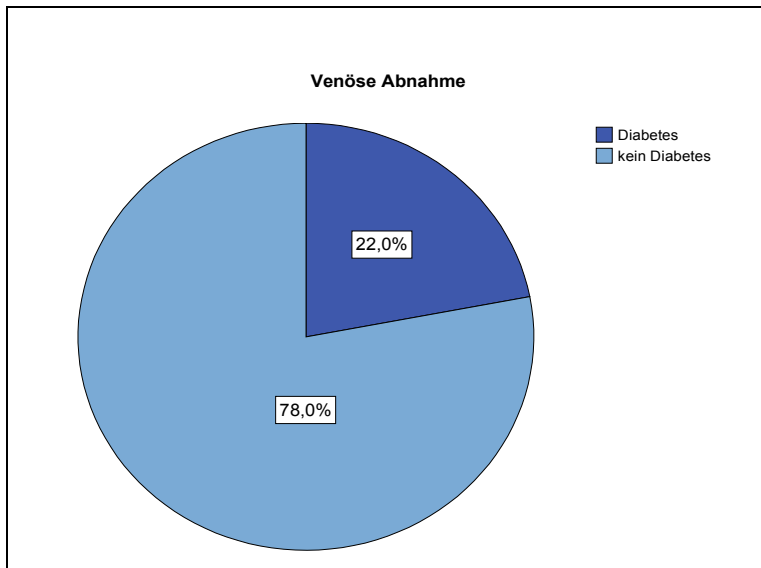


Abbildung 8 prozentuelle Aufteilung von Gestationsdiabetikerinnen bei venöser Abnahme

3.2.2 Vergleich der einzelnen oGTT-Werte in Abhängigkeit kapillärer und venöser Abnahme

Wie Weiss in seinem Buch beschreibt, gab es für die Bestimmung der Glucosemessung bis zur Veröffentlichung der HAPO-Studie keine allgemein gültigen Kriterien bezüglich der Bestimmungsmethodik. Die Abnahme des Blutes erfolgte sowohl kapillär als auch venös, wobei den unterschiedlich bestimmten Glukosewerten keine einheitlichen Grenzwerte zugeordnet waren *P.A. M. Weiss et al 2000 (230)*. Um die Werte dennoch miteinander vergleichbar zu machen, wurden alle drei Messergebnisse des oGTT einer jeweiligen Kategorie (nüchtern/ nach 1h/ nach 2h) zugeteilt. Diese Kategorien werden nun miteinander in Zusammenhang gebracht und graphisch veranschaulicht. Nicht alles, das statistisch als pathologisch eingestuft wird, wird klinisch schon als Gestationsdiabetes bezeichnet. Im klinischen Alltag werden alle weiteren Werte der Patientinnen, weitere Screeningverfahren und auch das klinische Erscheinungsbild der Schwangeren miteinbezogen, sodass ein minimal erhöhter oGTT-Wert nicht fälschlicherweise als Schwangerschaftsdiabetes eingestuft wird. In diesem Fall ist ein therapeutisches Vorgehen nicht indiziert.

Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass von zwei Patientinnen kein zweiter und dritter Messwert aufgezeichnet werden konnte, da diese nach der Aufnahme des

Glukosegemisches erbrochen haben. Zum Zeitpunkt des dritten Messwerts (zwei Stunden nach Glukoseaufnahme) können neun weitere Patienten nicht eingeschlossen werden, da sie beim Messen nicht anwesend waren oder nach dem 2. Messpunkt erbrochen haben.

3.2.2.1 Erster Messzeitpunkt: Nüchtern- oGTT

Der kapilläre Grenzwert des Nüchtern-oGTT beträgt 90 mg/dl. Für den nach Empfehlung der HAPO-Studie geänderten Grenzwert gelten Messwerte ab 92mg/dl bei fortan venöser Abnahme als pathologisch. Danach wurde ein Anstieg in der Häufigkeit des GDM verzeichnet. Im Vergleich der Nüchternwerte (kapillär vs. venös) lässt sich ein Unterschied von 16% in der Häufigkeit der Diagnosestellung eines GDM feststellen.

Kapilläre Messung

- Die mit 1 bezeichneten Daten in der Abbildung. 9 beziehen sich auf den Grenzwert 90 mg/dl.
- Mit der Ziffer 2 wird der Anteil an Patienten angegeben, der mit Werten ab 90 mg/dl den Grenzwert überschreitet.

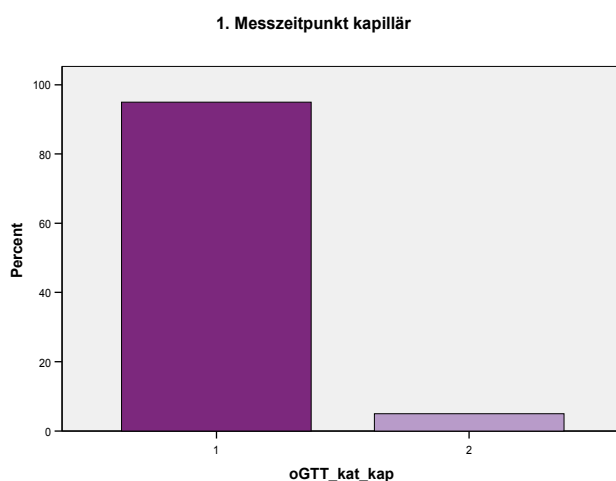


Abbildung 9 Erster Messzeitpunkt = Nüchternwert des oGTT, kapillär

Legende:

1. ≤ 90 mg/dl

2. > 90 mg/dl

Bei kapillärer Messung lässt sich in 5% der Fälle ein erhöhter OGTT-Wert eruieren.

Venöse Messung

- Wie in der vorherigen Graphik wird auch in der folgenden Abbildung 10 mit der Ziffer 1 der Normalbereich des Nüchtern-oGTT beschrieben. In diesem Fall liegt der Grenzwert bei 92 mg/dl.
- Daraus ergeben sich für die Zahl 2 alle Fälle über dem Normbereich; das heißt ab 92 mg/dl.

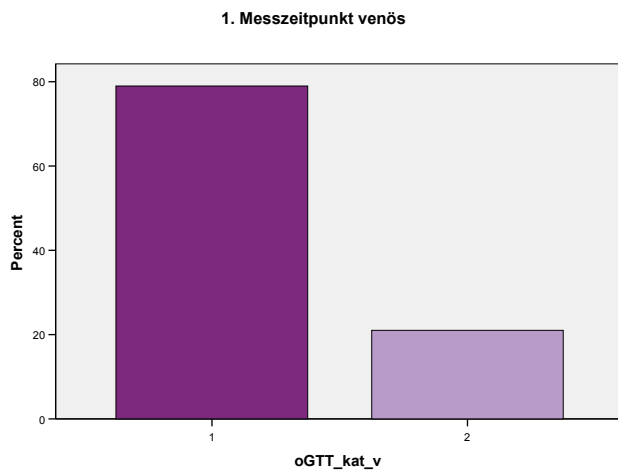


Abbildung 10 Erster Messzeitpunkt: Nüchternwert des oGTT, venös

Legende:

1. ≤ 92 mg/dl

2. > 92 mg/dl

Bei venöser Abnahme steigt die Zahl des pathologischen oGTT auf 21%. Hierbei wird ein Anstieg um 16 % verzeichnet.

3.2.2.2 Zweiter Messzeitpunkt: oGTT-1h

Auch für den Messwert eine Stunde nach Konsumation der 75g Glukose ergeben sich differente Grenzwerte. Als aktueller Grenzwert bei venöser oGTT-Durchführung stehen 180mg/dl.

Kapilläre Messung

- In Abbildung 11 werden mit Ziffer 1 alle jene Werte bis 160mg/dl beschrieben.
- Glukosewerte ab Werten größer als 160 mg/dl werden mit Ziffer 2 angegeben

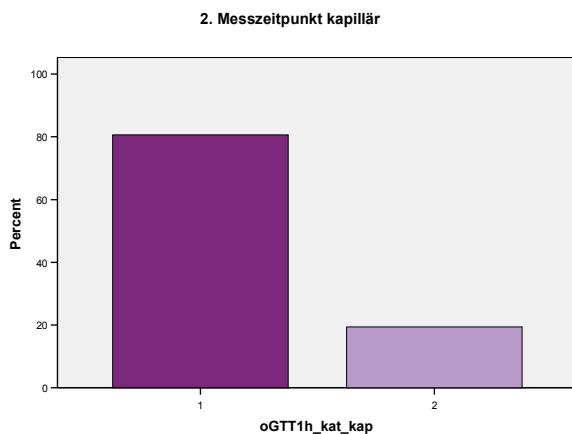


Abbildung 11 Zweiter Messzeitpunkt des oGTT-1h, kapillär

Legende:

1. ≤ 160 mg/dl

2. >160 mg/dl

In vorhergehender Graphik nach kapillärer Abnahme ist ersichtlich, dass im Gegensatz zum Nüchternwert schon bei kapillärer Messmethode 19% der Patientinnen, nach Einnahme der Glukose und Wartezeit von einer Stunde, einen erhöhten Glukosewert vorweisen.

Venöse Messung

- Mit der Zahl 1 in der nachfolgenden Abbildung werden alle Werte der venösen Abnahme bis 180 mg/dl zusammengefasst.
- Die Zahl 2 beinhaltet alle Werte ab 180 mg/dl.

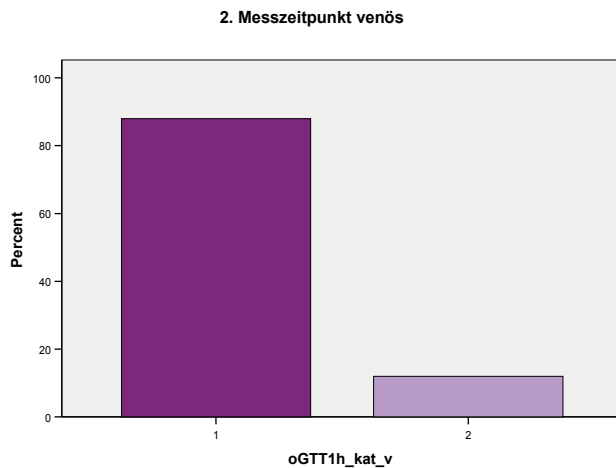


Abbildung 12 Zweiter Messzeitpunkt des oGTT-1h, venös

Legende:

1. ≤ 180 mg/dl

2. > 180 mg/dl

Unerwarteter Weise sind beim 2. oGTT-Wert nach kapillärer Bestimmung weisen mehr Patientinnen erhöhte Glukosewerte auf, als nach venöser Abnahme. Insgesamt liegen 12 erhöhte oGTT-Werte (12%) vor.

3.2.2.3 Dritter Messzeitpunkt: oGTT 2h

Die Grenzwerte für die Bestimmung des letzten oGTT-Werts zwei Stunden nach Aufnahme des Glukosegemischs liegen bei 139mg/dl kapillär und 153mg/dl venös.

Kapilläre Messung

- Zahl 1 in Abbildung 13 beschreibt nun alle Werte bis 139 mg/dl.
- Mit der Zahl 2 sind alle Werte ab 139 mg/dl der kapillären Abnahme bezeichnet

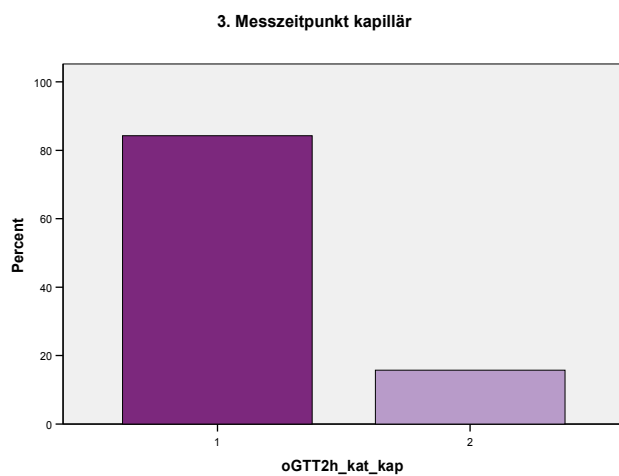


Abbildung 13 Dritter Messzeitpunkt des oGTT-2h, kapillär

Legende:

1. ≤139 mg/dl

2. >139 mg/dl

Beim kapillären oGTT-Wert zwei Stunden nach oraler Aufnahme des Glukosegemischs umfasst die Zahl positiver oGTT-Werte 14%.

Venöse Messung

- Mit 1 werden erneut Werte in folgender Graphik (siehe Abbildung 14) zusammengefasst, die unter dem Grenzwert von 153 mg/dl liegen.
- Die Ziffer 2 beinhaltet nun die pathologischen oGTT–Werte zwei Stunden nach der Glukosezufuhr. Dazu gezählt werden alle Werte ab 153 mg/dl.

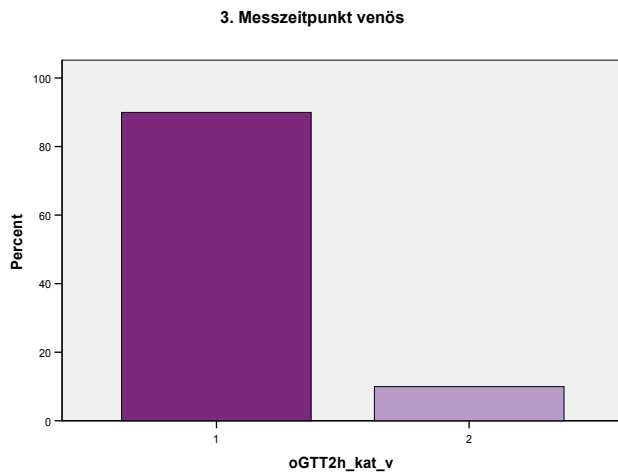


Abbildung 14 Dritter Messzeitpunkt des oGTT-2h, venös

Legende:

1. ≤153 mg/dl

2. >153 mg/dl

Mit dem 3. Messzeitpunkt verhält es sich ähnlich wie beim 2. Auch hier sind bei kapillärer Abnahme (14%) mehr pathologische Werte als nach venöser Abnahme (11%) der Werte festzustellen.

3.3 Datenauswertung weiterer Parameter

3.3.1 HbA1c

Bei 12 Patientinnen (31%) von den insgesamt 39 positiv auf GDM getesteten Schwangeren wurde der HbA1c-Wert bestimmt. Von den 12 getesteten Patientinnen weisen sieben (58%) einen erhöhten Langzeitwert auf. Die Interpretierung des HbA1c-Werts lässt dabei den Rückschluss zu, dass bei diesen sieben Frauen zumindest in den zurückliegenden Wochen bereits eine diabetogene Stoffwechsellage vorlag.

3.3.2 Nabelschnur-C-Peptid

Wie bereits erwähnt, sollten die Werte des C- Peptids nüchtern unter 5,0µg/l liegen. Bei 12 Patientinnen (31%) mit Schwangerschaftsdiabetes wurde bei der Entbindung die Nabelschnur-C-Peptid-Konzentration bestimmt. Der niedrigste Wert liegt bei 0,35 µg/l. Das Maximum der C-Peptid-Konzentration wird bei 3,25 µg/l festgestellt. Alle getesteten Proben der 12 Patientinnen befinden sich folglich im Normbereich.

3.3.3 Nabelschnurinsulin

Aus der für diese Arbeit verwendeten Datensammlung geht hervor, dass von 39 Patientinnen mit positivem oGTT in 22 Fällen das Nabelschnur-Insulin ermittelt wurde. Die Werte der 22 Patientinnen sind weit gestreut, bei einem vorgegebenen Grenzwert von 20 µE/ml. Sie liegen zwischen Werten von 3,5 µE/ml bis 88,68 µE/ml. Folglich liegen 9 (39.9%) Patientinnen über dem Grenzwert.

3.3.4 Perinatale Komplikationen

Von den 39 als pathologisch eingestuften Fällen konnten 14 Patientenakten nicht weiterverfolgt werden, die somit als “lost to follow up“ einzustufen sind. Das liegt zum einen daran, dass die Frauen in externen Krankenhäusern entbunden haben und somit keine Daten in der Datenbank des Universitätsklinikum Graz vorhanden sind und zum anderen,

dass neun Schwangere (23%) mit pathologischem oGTT bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht entbunden haben.

Bei den 23 für die statistische Analyse der perinatalen Komplikationen vorhandenen Datensätzen häuften sich vor allem zwei beschriebene Komplikationen des Gestationsdiabetes. Bei sechs Schwangeren (24%) konnte ein Polyhydramnion nachgewiesen werden, in fünf Fällen (20%) kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung.

3.3.5 Geburtsmodus

In dieser Studie zeigt sich, dass die rekrutierten Schwangeren mit Gestationsdiabetes häufig vor Ende der 39. SSW und meist nicht spontan entbunden haben.

Von 39 Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes konnten von 24 (60%) die Geburtsmodi ausfindig gemacht werden. Ein Kind wurde in Beckenendlage geboren, sieben Kinder (18%) kamen spontan zur Welt. 16 Patientinnen (66%) wurden per Sectio entbunden. Von den 16 durchgeführten Kaiserschnitten waren zehn primär und sechs sekundär. Von den restlichen 16 Patientinnen (39%) liegen dem LKH Graz keine Daten vor, da sie entweder Extern entbunden haben oder noch vor der Entbindung stehen.

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Inzidenzraten der letzten Jahre

Bei einer klinikinternen Datensammlung der Grazer Frauenklinik im Zeitraum von 1993-2003 ergab sich eine ca. 5%ige Erkrankungsrate für Schwangerschaftsdiabetes. Die Inzidenz des GDM für die der Arbeit zugrundeliegenden Datensammlung berechnete sich auf 20%, womit sich eine Zunahme an Schwangerschaftsdiabetes um 15% in den letzten zehn Jahren ergibt. Einer der Gründe hierfür liegt am gehäuften Auftreten der Glukosetoleranzstörung im Allgemeinen, die durch verschiedene auslösende Faktoren wie fettreiche und hyperkalorische Ernährung, Mangel an Bewegung etc. getriggert werden.

4.2 Statistischen Analyse

Die statistische Auswertung veranschaulicht, dass es keinen signifikanten Unterschied der Inzidenzraten beim Vergleich der beiden Abnahmemethoden gibt. Die Grazer Frauenklinik hat auch vor Veröffentlichung der HAPO-Studie niedrigere Grenzwerte für die oGTT-Bestimmung verwendet. Folglich ist zwar ein leichter Trend für die Differenz der Inzidenzraten festzustellen, aber der erwartete signifikante Unterschied im Vergleich beider Abnahmemethoden bleibt aus.

4.3 oGTT

Betrachtet man die aufgeschlüsselten oGTT-Werte der kapillären und venösen Messmethode, so ist eine Abweichung der Ergebnisse erkennbar. In der folgenden statistischen Auswertung beschreiben Parameter die Differenz dieser Werte.

Erklärend sollte erwähnt werden, dass zu den "Missing-Data" alle die Fälle angehören, bei denen die Schwangeren nach 75g Glukoseverabreichung erbrochen haben beziehungsweise für weitere Messungen nicht anwesend waren. Unter diese Kriterien fallen nach dem ersten Messzeitpunkt zwei Patientinnen und nach dem zweiten Messzeitpunkt weitere 11

Patientinnen aus. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass sich der Ausfall der Patientinnen ausschließlich auf Seiten der Messungen mit kapillärer Abnahme befindet. Deutliche Differenzen der Messwertstreuung finden sich vor allem beim Nüchternwert des oGTT im Vergleich kapillär zu venös, wobei signifikant mehr pathologische Werte bei der venösen Abnahmemethode zu finden sind.

4.3.1 Mittelwert

Als erster Wert wird der Mittelwert, das sogenannte arithmetisches Mittel, angeführt. Dieser ist ein Lageparameter einer Häufigkeitsverteilung und bringt die Stichprobe mit der Messskala in Zusammenhang *Hans- Ulrich Harten et al.; 1992 (18f)*.

Wie in obiger Tabelle ersichtlich, ist eine Differenz der Mittelwerte (“mean“) beim Vergleich venöser und kapillärer Messungen bei allen drei oGTT-Messzeitpunkten ersichtlich.

Zur besseren Veranschaulichung sind folglich alle Mittelwerte und die dazugehörige Standardabweichung angeführt:

kapillär

- oGTT nüchtern: 71,96 mg/dl (Standardabweichung: +/-9,132)
- oGTT 1h: 134,22 mg/dl (Standardabweichung: +/-31,174)
- oGTT 2h: 115,88 mg/dl (Standardabweichung: +/-26,139)

venös

- oGTT nüchtern: 84,63 mg/dl (Standardabweichung: +/-12,736)
- oGTT 1h: 142,67 mg/dl (Standardabweichung: +/-32,937)
- oGTT 2h: 121,92 mg/dl (Standardabweichung: +/-37,997)

4.3.2 Median

Der Median (Zentralwert), stellt im Gegensatz zum Mittelwert keine vorhandene Zahl dar. Er gibt genau die Mitte aller Werte an, sodass 50% der Werte unterhalb und 50% der Werte darüber liegen. Der Zentralwert bildet das 50.Quantil und ist somit robust gegen Ausreißer. Da er eine Verteilung "halbirt", verschiebt sich der Wert nicht auf Seiten extrem hoher oder niedriger Werte *Thomas Köhler et. al; 2004 (26f)*.

Da bei der Datensammlung von 200 Schwangeren 39 Patientinnen erkrankten waren, liegt der Median bei allen oGTT-Werten beider Messmethoden im Normbereich.

Bei genauerer Betrachtung der statistischen Auswertung ist eine extreme Ausprägung der Werte ersichtlich. So liegt der höchste oGTT-Wert der dritten venösen Messung bei einem Maximum von 359 mg/dl.

Werte für den Median:

Kapillär

- oGTT nüchtern: 69 mg/dl
- oGTT 1h: 132,5 mg/dl
- oGTT 2h: 112 mg/dl

Venös

- oGTT nüchtern: 81 mg/dl
- oGTT 1h: 139 mg/dl
- oGTT 2h: 119,5mg/dl

In folgender Tabelle, sind alle zuvor beschriebenen statistischen Parameter zusammengefasst.

Tabelle 9 Statistische Auswertung der oGTT-Werte

		oGTT_kap	oGTT_ve	oGTT1h_kap	oGTT1h_ve	oGTT2h_ka	oGTT2h_ve
N	Valid	100	100	98	100	89	100
	Missing	0	0	2	0	11	0
Mean		71,96	84,63	134,22	142,67	115,88	121,92
Median		69,00	81,00	132,50	139,00	112,00	119,50
Mode		69	78(a)	110	135	121(a)	85
Std. Deviation		9,132	12,736	31,174	32,937	26,139	37,997
Variance		83,392	162,195	971,825	1084,829	683,246	1443,792
Minimum		54	65	61	73	66	61
Maximum		116	138	239	243	239	359
Sum		7196	8463	13154	14267	10313	12192
Percentiles	25	66,00	76,00	112,00	121,25	97,00	97,00
	50	69,00	81,00	132,50	139,00	112,00	119,50
	75	77,00	91,50	152,25	161,50	130,50	139,00

4.4 Perinatale Komplikationen

Wie bereits angeführt, gibt es perinatale Komplikationen, welche die Entbindung des Kindes erheblich erschweren. Eine herausragende Rolle spielt hierbei die Makrosomie. Kinder von Gestationsdiabetikerinnen liegen in ihrem Wachstum in den meisten Fällen über der 90. Perzentile, wodurch das Risiko für eine vorzeitigen Blasensprung gegenüber “normal verlaufenden Schwangerschaften“ erhöht ist. Wie in den Ergebnissen aufgezeigt, haben 20% der Schwangeren einen vorzeitigen Blasensprung. Ein Polyhydramnion war in 24% der Schwangeren diagnostizierbar. Vermehrte Fruchtwassermenge kann ebenso zu einem vorzeitigen Blasensprung führen, wodurch das gehäufte und oftmals gemeinsame Auftreten beider Komplikationen erklärbar ist.

Neben den eben beschriebenen geburtshilflichen Komplikationen erfordern ebenso alle anderen mit GDM verbundenen Schwierigkeiten wie frühzeitige Plazentalösung, Nabelschnurumwicklungen bzw. Nabelschnurvorfälle, intrauterine Hypoxie und Asphyxie, besondere perinatale Interventionen, die sich auf den Geburtsmodus auswirken können.

Stotland N. beschreibt in seiner Arbeit, dass Schwangere mit makrosomen Kinder höhere Wahrscheinlichkeiten für operative Entbindungen haben *Stotland N. et al.; 2004*

Ein gehäuftes Auftreten von Sectioentbindungen war für diese Datenauswertung nachweisbar. Von 24 dokumentierten Geburten der Gestationsdiabetikerinnen haben 16 Patientinnen (66%) mittels Sectio entbunden. Da jeder invasive Eingriff mit einem kalkulierbaren Risiko einhergeht, kommt allein dieser Tatsache neben anderen zukünftigen Komplikationen für Mutter und Kind eine große Bedeutung zu.

Die Grazer Frauenklinik hatte immer schon strengere Werte als andere gynäkologische Institutionen. So ist eine 5%ige Zunahme der Inzidenzrate bei venöser Glukosewertgewinnung als ein Ergebnis der Datenanalyse zu erklären.

5 Resümee

Wie die Studie zeigt, gibt es eine steigende Tendenz des Gestationsdiabetes selbst, als auch für dessen Auswirkung auf perinatale Geschehnisse. So konnte eine höhere Rate an Sectioentbindungen, vorzeitige Blasensprünge, Plazentalösungen etc vorgezeigt werden.

Die Zunahme des BMI in der Weltbevölkerung, der Mangel an Sport und die Verharmlosung des Diabetes wird auch zukünftig immer mehr GDM-Fälle nach sich ziehen. Dabei gewinnt die Glukosestörung neben der internistischen Problematik auch im geburtshilflichen Bereich immer mehr an Bedeutung. Das gehäufte Auftreten des Diabetes mellitus Typ2 als mögliche Folge des Gestationsdiabetes steht hierbei im Vordergrund. Umso wichtiger ist es, der Krankheit den richtigen Stellenwert einerseits in der heutigen Gesellschaft und auch zukünftig zukommen zu lassen. Ein wichtiger Ansatzpunkt stellt die weltweite Aufklärung und Prävention dar, die auch teilweise heute schon durch die von der IADPSG propagierten adaptierten Screeningverfahren Anwendung finden. Die Durchsetzung des oGTT als Routineuntersuchung im MKP ist ein weiterer wesentlicher Faktor. So ist eine frühzeitige Diagnose möglich und eine adäquate und individuell angepasste Therapie kann eingeleitet werden. Auf diesem Weg ist es möglich etwaige Komplikationen und Auswirkungen der Diabeteserkrankung zu minimieren und im besten Fall zu verhindern.

Literaturverzeichnis

1. Weiss PAM. Diabetes und Schwangerschaft. 2002, Wien, New York: Springer
2. Weiss, P.A.M. u. a., 2000. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism
BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 107(12), S.1480-1485.
3. Lauenborg J, Hansen T, Jansen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1194–1199
4. Crowther, C., Hiller, J., Moss, J., McPhee, A., Jeffries, W., Robinson, J. Effetc of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486.
5. American Diabetes Association, 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 34(Supplement_1), S.S62-S69.
6. Pschyrembel klinisches Wörterbuch;2004 260. Auflage; de Gruyter- Verlag
7. A. Dornhorst; C.M. Paterson; J.S.D Nocholls; J.Wadsworth; D.C Chiu;R.S.Elkeles; D.G.Johnston;R.W. Beard; High Prevalence of Gestational Diabetes in Women from Ethnic Minority Groups; article first published online 30.Jul 2009; 1992
DOI: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01900.x; Diabetes UK;
8. Leipold H, Bancher-Todesca D Gestationsdiabetes - eine oft unerkannte Erkrankung in der Schwangerschaft *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 2002; 20 (1)(Ausgabe für Österreich), 13-17
9. Gestationsdiabetes- Wikipedia (zitiert am 21.4.2011 um 20.11 Uhr) URL:
<http://de.wikipedia.org/wiki/Schwangerschaftsdiabetes>

10. Nordin, N., Wei, J., Naing, N., Symonds, E. Comparison of maternal–fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2006;32:107-114.
11. Gestationsdiabetes (zitiert am 21.4.2011 um 09.35 Uhr) URL:
<http://www.gestationsdiabetes.de/>
12. Deutsche Diabetes Gesellschaft (zitiert am 28.6. 2011 um 16.39 Uhr) URL
<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>
13. H. Kleinwechter . , C. Bühner, I. Hösli, W. Hunger-Battefeld, F. Kainer, A. Kautzky-Willer, B. Pawlowski, U. Schäfer-Graf, K. Schunck, T. Somville, M. Sorger ; Diabetes und Schwangerschaft; Praxisleitlinien der deutschen Gesellschaft 2010; 5: S.180
14. Gestationsdiabetes –was lernen wir aus der Hapostudie W.R. Klare, Vortrag 2008
15. Horvath, K. u. a., 2010. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. , 340.
16. Damm, P., Kühl, C., Bertelsen, A., Molsted-Pedersen, L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:607-616.
17. Silverman, B., Metzger, B., Cho, N., Loeb, C. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18:611-617.
18. Bancher-Todesca D, Kautzky-Willer A Therapie des Gestationsdiabetes
Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (3)(Ausgabe für Schweiz), 14-14/ Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (3) (Ausgabe für Österreich), 14-19
19. Nizard, J., Ville Y., The fetus of a diabetic mother: Sonographic evaluation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:101-105.

20. Gestationsdiabetes Diagnose (zitiert am 15.6. 2011 um 22.56 Uhr) URL
[http://de.wikipedia.org/wiki/Gestationsdiabetes Diagnose](http://de.wikipedia.org/wiki/Gestationsdiabetes_Diagnose)
21. Österreichische Diabetesgesellschaft, Presseinformation; 2008 (zitiert am 15.6. 2011 um 07.11 Uhr) URL http://www.oedg.org/pdf/Info_OEDG_Gestation.pdf
22. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), S.676-682.
23. Laborbefunde (zitiert am 15.6.2011 um 10.10 Uhr) URL
http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_hba1c.htm
24. Karagiannis, T. u. a., 2010. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. , 14(3), S.151-154.
25. Colagiuri, S. u. a., 2003. Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 20(11), S.953-956.
26. D’Orazio, P. u. a., 2006. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC*, 44(12), S.1486-1490.
27. Laborkrone (zitiert am 16.6.2011 um 09.34 Uhr) URL
<http://www.laborkrone.de/analysenverzeichnis/details.php?id=225>
28. Oyer, P.E. u. a., 1971. Studies on Human Proinsulin. *Journal of Biological Chemistry*, 246(5), S.1375 -1386.

29. Horn F. Biochemie des Menschen. 2003, Thieme, 3. Auflage
30. Biokurs (zitiert am 19.06.2011 um 07.45 Uhr) URL
<http://www.biokurs.de/skripten/bs11-76.htm>
31. Diabetesgate (zitiert am 19.06.2011 um 17.57 Uhr) URL
http://diabetesgate.de/diabetes/2006/lexikon/lexikon_c-peptid_4392.php
32. Moore, T. Fetal Growth in Diabetic Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;39:771-786
33. Datei (zitiert am 19.06.2011) URL <http://www.springermedizin.at/artikel/18157-komplikationen-vorbeugen>
34. Perucchini, D., Fischer, U., Spinass, G., Huch, R., Huch, A., Lehmann, R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. BMJ 1999;319:812-815.
35. BMI (zitiert am 19.06.2011 um 13.14 Uhr) URL
<http://kiloknacker.macmahli.org/tag/grafik/>
36. Thomas Köhler , Statistik für Psychologen, Pädagogen und Mediziner- Ein Lehrbuch, 2004, Kohlhammer
37. Hans- Ulrich Harten, Hans- Nägerl, Hans- Dieter Schulte, Statistik für Mediziner, 1992, Chapman& Hall
38. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. NEJM 2008; 358:1991-2002.
39. Boulet, S., Alexander, G., Salihu, H., Pass, M. Macrosomic births in the United States: Determinants outcomes, and proposed grades of risk. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1372-1378.

40. Stotland, N., Caughey, A., Breed, E., Escobar, G. Risk factors and obstetric complications associated with macrosoma. *Int J Gynecol Obstet* 2004;87:220-226.
41. Wollschlaeger, K., Nieder, J., Köppe, I., Härtle, K. A study of fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstet* 1999;263:51-55.
42. Günter, H., Tzialidou, I., Scharf, A., Wenzlaff, P., Maul, H., Hillemanns, P. Intrauteriner Tod des Feten bei präkonzeptionellem Diabetes, Gestationsdiabetes und Schwangerschaften ohne diabetische Stoffwechsellaage. *Ergebnis der Perinatalstatistik Niedersachsen. Geburtshilfe Neonatologie* 2006;210:193-199.
43. Reiher, H., Woltanski, P. & Hahn, H.J., 1981. Effect of glucose on human fetal pancreatic tissue in vitro. *Acta Biologica Et Medica Germanica*, 40(1), S.61-63.
44. Cormier, C.M. u. a., 2010. White's Classification of Maternal Diabetes and Vaginal Birth After Cesarean Delivery Success in Women Undergoing a Trial of Labor. *Obstetrics & Gynecology*, 115(1), S.60-64.