

Diplomarbeit

Langzeitauswirkungen des Schwangerschaftsdiabetes für Mutter und Kind

Literaturrecherche

eingereicht von

Alexander Wolfgang Tauch

Geb. Dat.: 23.02.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao.Univ. Prof. Dr. phil. Gernot Desoye

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 26 Februar 2013

Unterschrift

Hinweis:

Um die Lesbarkeit des vorliegenden Textes zu erleichtern, wird im Folgenden das generische Maskulinum gebraucht, das gleichermaßen männliche und weibliche Personen umfasst. Die Entscheidung für diese Schreibweise beruht alleine auf praktischen und nicht auf inhaltsbezogenen Erwägungen.

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Ao.Univ. Prof. Dr. phil. Gernot Desoye bedanken, der mein Interesse für dieses Thema weckte und mich während des gesamten Schreibprozesses sehr gut betreute. Ich konnte mich bei etwaigen Fragen jederzeit an ihn wenden und diese wurden auch immer sofort beantwortet. Durch diese kompetente Betreuung wurde mir das Verfassen dieser Arbeit enorm erleichtert.

Selbstverständlich möchte ich mich auch bei meiner Freundin Andrea bedanken, da sie mir stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand, um diese Arbeit erfolgreich zu beenden.

Genauso danke ich meiner Tochter Felicia, die in den Monaten des Schreibens das Licht dieser Welt erblickte und mir im Rahmen ihrer Fähigkeiten trotzdem die Zeit ließ, diese Arbeit fertig zu stellen.

Zu guter Letzt danke ich natürlich meinen Eltern, da sie mir das Medizinstudium überhaupt erst möglich gemacht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Aufgrund des zunehmenden Übergewichts vor allem in den westlichen Industrienationen konnte in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Inzidenz des Schwangerschaftsdiabetes festgestellt werden. Diese Entwicklung zieht weitreichende Folgen nach sich, da eine nicht therapierte diabetogene Stoffwechsellage in der Schwangerschaft zum einen geburtshilfliche Probleme verursachen kann. Zum anderen zeigen aktuelle Studien immer deutlicher, dass es auch zu ausgeprägten Spätfolgen sowohl für die Mutter als auch für das Kind kommen kann.

Methoden: Es wurde eine Literaturrecherche vorwiegend mittels PubMed durchgeführt und die Ergebnisse der einzelnen Studien zusammengefasst.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass in den letzten Jahren sehr viele Studien durchgeführt wurden, welche die Langzeitfolgen eines Schwangerschaftsdiabetes sowohl für die Mutter als auch für das Kind untersuchten. Obwohl die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten zum Teil nur bedingt möglich war, da unterschiedliche Grenzwerte und Testmethoden verwendet wurden, zeigten sich trotzdem einige eindeutige Ergebnisse. So stellt der Gestationsdiabetes Mellitus (GDM) für die Mutter den größten Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ II Diabetes dar. Infolge dessen steigt auch das Risiko für ein metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und Harninkontinenz. Bei den kindlichen Langzeitfolgen steht ebenfalls die früh einsetzende Glukosetoleranzstörung, gefolgt von Übergewicht, metabolischem Syndrom und einem deutlich erhöhten kardiovaskulärem Risiko im Vordergrund.

Diskussion: Die gefundenen Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer einheitlichen Vorgehensweise zur frühen Diagnose und Therapie dieser Erkrankung. Dies ist vor allem in Zusammenhang mit dem Konzept der perinatalen Programmierung wichtig, da somit bereits intrauterine Prägungen zu Übergewicht und Diabetes verhindert werden könnten.

Abstract

Background: Because of an increase of overweight and obesity in western civilizations over the last years, a growing incidence of gestational diabetes (GDM) can be noted. The consequences of this development are wide-ranging because a non treated diabetical metabolism in pregnancy cannot only make obstetrical complications, but as recent studies have shown there can be significant consequences for the mother and her offspring later in life if diabetes in pregnancy is not treated correctly.

Methods: A literature search based on PubMed has been done and the results have been summarized in this diploma thesis.

Results: This review demonstrated that a lot of studies concerning the long term risks of GDM for the mother and her offspring have been done over the last years. Despite of comparability difficulties because of different threshold values and testing methods some distinct results were found.

GDM is seen as one of the greatest maternal risk factors for developing type 2 diabetes. As a consequence of the above mentioned the risk of developing a metabolic syndrome, cardiovascular disease or urinary incontinence is also rising. In the focus for long term risks for the offspring of a diabetic mother is the development of early glucose intolerance followed by obesity, metabolic syndrome and a rise of cardiovascular diseases later in life.

Discussion: The described results clarify the need for a standardized procedure to be able to diagnose and treat GDM at an early stage. This issue gains in importance in the context of perinatal programming in order to prevent intrauterine dispositions to overweight and diabetes.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Die wichtigsten Diabetes-Typen	2
1.1.1 Diabetes mellitus Typ I (insulinabhängig)	2
1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2 (nicht-insulinabhängig)	2
1.1.3 Maturity onset diabetes of young people (MODY)	3
1.1.4 Gestationsdiabetes	3
1.1.4.1 Epidemiologie	4
1.2 Perinatale Programmierung	6
1.2.1 Diabetes in der Schwangerschaft und perinatale Programmierung	8
1.3 GDM Auswirkungen auf den Phänotyp des Neugeborenen	10
1.4 Direkte Folgen des GDM für Mutter und Kind	11
1.4.1 Gefahren für die Schwangere	11
1.4.2 Gefahren für das Kind	12
1.5 Diagnostik und Screening	13
1.5.1 Screening	14
1.5.1.1 Screening Methoden	15
1.5.2 Diagnostisches Vorgehen	17

1.5.2.1	Diagnose des manifesten Diabetes in der Frühschwangerschaft	17
1.5.2.2	Diagnostik des Gestationsdiabetes in SSW 24 – 28	19
1.6	Therapie	21
1.6.1	Vorgehen in der Schwangerschaft	21
1.6.1.1	Diät	21
1.6.1.2	Bewegung	22
1.6.1.3	Blutzuckerzielwerte	23
1.6.1.4	Insulintherapie	25
1.6.2	Geburtshilfliches Vorgehen	26
1.6.2.1	Sectio-Entbindung	26
2	Material und Methoden	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Langzeitfolgen des GDM für die Mutter	29
3.1.1	Typ 2 Diabetes	29
3.1.2	Metabolisches Syndrom	32
3.1.3	Kardiovaskuläres Risiko	34
3.1.4	Weitere Folgen	38
3.2	Langzeitfolgen des GDM für das Kind	39
3.2.1	Störungen der Glukosetoleranz	39
3.2.2	Übergewicht und metabolisches Syndrom	44
3.2.3	Kardiovaskuläres Risiko	46
3.2.3.1	Methoden zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos	49
4	Diskussion	51
5	Literaturverzeichnis	55
6	Anhang	68

Glossar und Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
AGDS	The Austrian Gestational Diabetes Study
aIMT	Aorta Intima-Media Thickness <i>Aorta Intima-Media Dicke</i>
ATP III	Adult Treatment Panel III
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary Artery Disease <i>Koronararterien Erkrankung</i>
cIMT	Karotis Intima Media Thickness <i>Karotis Intima Media Dicke</i>
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease Kardiovaskuläre Erkrankung
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Diabetes Mellitus
DM Typ 1	Diabetes Mellitus Typ 1
DM Typ 2	Diabetes Mellitus Typ 2
FGIR	Fasting Glucose to Insulin Ratio (Nüchtern glukose/Insulin Verhältnis)
GCT	Glucose Challenge Test <i>50g-Glukose-Screeningtest</i>
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
GENNID	Genetics of Non-Insulin dependent Diabetes
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes <i>Studie zu Hyperglykämie und den negative Folgen für die Schwangerschaft</i>
HbA _{1c}	Glykohämoglobin (Langzeit-Blutzucker)
HC/AC	Kopfumfang/Bauchumfang Quotient
HDL	High Density Lipoprotein
HOMAR-IR	Homeostasis model assessment index – Insulin Resistance

I/G Index	Insulin/Glukose Index
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IDDM	Insulin dependent Diabetes Mellitus <i>Insulinabhängiger Diabetes Mellitus</i>
IOTF	International Obesity Task Force
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LDL	Low Density Lipoprotein
LGA	Large for Gestational Age
LHA	Area lateralis hypothalami
LMU	Ludwig Maximilians-Universität München
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MS	Metabolisches Syndrom
NIDDM	Non Insulin dependent Diabetes Mellitus <i>Nichtinsulinabhängiger Diabetes Mellitus</i>
ÖDG	Österreichische Diabetes Gesellschaft
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio <i>Chancenverhältnis für das Risiko an einer bestimmten Krankheit zu erkranken</i>
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
pGDM	Post Gestationsdiabetes Mellitus
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
RDS	Respiratory Distress Syndrome Spezielle Form des Lungenversagens
RR	Riva-Rocci Indirekte arterielle Blutdruckmessung

SGA	Small for Gestational Age
SGED	Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
vgl.	Vergleiche
VMN	Nucleus ventromedialis hypothalami
WHO	World Health Organisation Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel
zit.n.	Zitiert nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeit des GDM in Deutschland von 2002 bis 2010	5
Abbildung 2: Einteilung der Nüchtern-Glukosekategorien	19
Abbildung 3: Häufigkeit für DM Typ 2 nach GDM	31
Abbildung 4: Unterschiede in der Karotis Intima - Media Dicke	37
Abbildung 5: Potentielle Mechanismen zur prä- und postnatalen Prägung	40
Abbildung 6: Prävalenz für Glukosetoleranzstörung	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schwellen- und Zielwerte für Diagnose und Therapie des GDM	16
Tabelle 2: Gewichtszunahme in der Schwangerschaft.....	21
Tabelle 3: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessung	24
Tabelle 4: Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms	32

1 Einleitung

Unter den Begriff „Diabetes mellitus“ (DM) fällt eine große Gruppe von metabolischen Störungen, welche sich alle in einer Hyperglykämie äußern. Grund dafür kann ein Defekt in der Insulin-Sekretion, eine herabgesetzte Insulin-Wirkung im Zielgewebe oder eine Kombination von beidem sein. Eine genaue Aussage darüber, welche der beiden Störungen der Auslöser für die Erkrankung war, ist nicht immer leicht zu treffen, da bei vielen Patienten beides vorhanden ist (American Diabetes Association 2009).

Eine Sonderrolle nimmt in diesem Zusammenhang der Schwangerschaftsdiabetes ein. Diese chronische Funktionsstörung, gekennzeichnet durch Insulinresistenz mit abfallender β -Zell Funktion, hat in ihrer Pathophysiologie große Ähnlichkeit mit dem Typ 2 Diabetes.

Eine rechtzeitige Diagnose dieser Diabetesform ist insofern von Bedeutung, da es nicht nur akute und chronische Auswirkungen auf die Mutter haben kann, sondern auch auf das ungeborene Kind. Obwohl die Kurzzeitfolgen für Mutter und Kind schon länger bekannt sind und in den letzten Jahren auch immer mehr Studien veröffentlicht wurden, welche sich mit den Langzeitfolgen beschäftigen, ist die Qualität vieler Guidelines zum Management von Diabetes in der Schwangerschaft oft noch deutlicher verbesserungswürdig (Greuter et al. 2012).

Diese Diplomarbeit soll im ersten Teil dem behandelnden Arzt einen Leitfaden für das Management des Schwangerschaftsdiabetes liefern. Dabei orientierte ich mich an den aktuellen, international gültigen Richtlinien. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Thema der Langzeitfolgen des Schwangerschaftsdiabetes dargestellt, wodurch die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Diagnose und Behandlung dieser Stoffwechselstörung ersichtlich wird. Da aufgrund des zunehmenden Anteils übergewichtiger Menschen, vor allem in den westlichen Industrienationen, mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz für Schwangerschaftsdiabetes zu rechnen ist, ist diese Arbeit von aktueller Relevanz. Weiters konnte durch neue Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der perinatalen Programmierung gezeigt werden, dass ein diabetisches Milieu direkten Einfluss auf die Entwicklung wichtiger kindlicher Strukturen für die spätere Stoffwechselregulation hat, wodurch sich mögliche Langzeitfolgen erklären lassen könnten.

1.1 Die wichtigsten Diabetes-Typen

1.1.1 Diabetes mellitus Typ I (insulinabhängig)

Beim Diabetes mellitus Typ 1 (DM Typ 1) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas und somit zu einem absoluten Insulinmangel kommt (Pieber et al.).

Mit einem Anteil von 5 – 10 % aller an Diabetes erkrankten Personen, macht er nur einen recht kleinen Anteil aus (American Diabetes Association 2009).

Man nimmt an, dass es sich um eine Kombination aus genetischer Disposition und Umwelteinflüssen handelt, welche den Autoimmunprozess in Gang setzt. Der lang vermutete Zusammenhang zwischen Virusinfektionen (Coxsackie-B-Virus, Rötelnvirus, Mumpsvirus u.a.) sowie der Ernährung von Kleinkindern und dem Auftritt von DM Typ 1 konnten bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Es wird außerdem eine Korrelation zwischen Vitamin-D-Mangel aufgrund eingeschränkter Sonnenexposition und einem erhöhten Risiko für DM Typ1 vermutet (Bock et al. 2011).

1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2 (nicht-insulinabhängig)

Der Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ 2) ist mit einer Prävalenz von 90 – 95 % unter allen Diabetikern die am weitesten verbreitete Form (American Diabetes Association 2009).

Pathogenetisch kommt es zu einer Reduktion der Insulinantwort im insulinabhängigen Gewebe, was sich primär aufgrund der gesteigerten β -Zell-Aktivität nicht bemerkbar macht. Erst wenn im Zuge der zunehmenden β -Zell-Erschöpfung eine abnehmende Insulinproduktion und in Folge eine chronische Hyperglykämie entsteht, wird diese Form des DM symptomatisch. Zentraler Faktor für die Entstehung scheint Bewegungsmangel in Kombination mit hyperkalorischer Ernährung zu sein. Diese chronische Hyperglykämie in Kombination mit erhöhten freien Fettsäuren induziert eine Apoptose von β -Zellen (Böcker et al. 2008).

Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines DM Typ 2 sind klassischerweise höheres Alter, Bewegungsmangel, Übergewicht, Hypertension und Dyslipidämie. Gleichzeitig haben Frauen, welche einen Schwangerschaftsdiabetes entwickelt haben im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines DM Typ 2.

Typische Symptome einer Hyperglykämie (sowohl bei DM Typ 1 als auch Typ 2) sind meistens Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und verschwommenes Sehen. Akut lebensbedrohliche Komplikationen sind das ketoazidotische Koma aufgrund eines absoluten Insulinmangels und das hyperosmolare Koma infolge eines relativen Insulinmangels durch verminderte Gewebswirkung (American Diabetes Association 2009).

1.1.3 Maturity onset diabetes of young people (MODY)

Diese spezielle Form des DM hat ein sowohl klinisch als auch genetisch sehr unterschiedliches Erscheinungsbild, was vor allem in der Praxis immer wieder Probleme bei der Diagnose bereitet. Der häufigste Auslöser für MODY - vor allem in Europa - stellt eine Mutation des HNF-1 α Gen dar (Frayling et al. 1997), welche sich in einer primär progredienten β -Zell Dysfunktion äußert.

Typische Eigenschaften des MODY sind eine auffällig positive Familienanamnese für verschiedene Diabetes Typen und ein Nachweis von C-Peptid in Kombination mit einer Hyperglykämie, was auf eine (noch) intakte endogene Insulinproduktion schließen lässt und damit untypisch für einen DM Typ 1 ist. Zum Ausschluss eines DM Typ 2 können fehlende Hinweise auf Insulin Resistenz (keine Adipositas, keine Acanthosis nigrans, keine erhöhten Triglyceride) einen Hinweis auf das Vorliegen einer vererbten β -Zell Funktionsstörung liefern (Gardner, Tai 2012).

1.1.4 Gestationsdiabetes

„Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Diagnose ist bereits mit einem erhöhten Glukose Wert möglich.“ (Kleinwechter et al. 2011)

Diese Definition unterscheidet nicht, ob für die Behandlung Insulin verabreicht werden muss, oder ob vorerst auch eine diätetische Therapie ausreichend ist. Des Weiteren ist nicht ausgeschlossen, dass es sich um eine erstmalige Diagnose einer bereits schon vor der Schwangerschaft bestehenden Glukosetoleranzstörung handelt (American Diabetes Association 2009).

Diese Frauen, welche schon präkonzeptionell an einem Diabetes erkrankten, weisen von Beginn der Schwangerschaft an eine Hyperglykämie auf. Beim GDM tritt diese jedoch erst ab dem zweiten oder dritten Trimenon auf und die damit assoziierten Schwangerschaftskomplikationen sind nicht so ausgeprägt im Vergleich zum vorbestehenden Diabetes (Xiong et al. 2001).

Während der Schwangerschaft steigt aufgrund des fötalen Wachstums der Glukosebedarf des Kindes immer weiter an. Dies resultiert in einer physiologischen Insulinresistenz der Mutter, damit ein positiver Glukosegradient von der Mutter zum Kind aufrecht erhalten werden kann. Im ersten bis zum Anfang des zweiten Trimesters bleibt die Insulinresistenz sehr konstant. Erst mit der Mitte des zweiten Trimesters steigt sie sprunghaft an, was einen 2,0 – 2,5 fach höheren Insulinbedarf zur Folge hat um den euglykämischen Zustand der Mutter aufrecht zu erhalten. Der Schwangerschaftsdiabetes entwickelt sich dann, wenn die maximale Insulinsekretion nicht ausreichend ist um die Resistenz auszugleichen (Garcia-Vargas et al. 2012).

1.1.4.1 Epidemiologie

Die Häufigkeit des GDM wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Laut Angaben der American Diabetes Association liegt die Prävalenz zwischen 1 – 14 % (American Diabetes Association 2009). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) gibt die relative Häufigkeit für GDM im Jahr 2010 mit 3,7 % an, gerechnet auf 99,2 % aller zu erwarteten Geburten (siehe Abbildung 1).

Der Grund für diese sehr abweichenden Häufigkeiten hat verschiedene Einflussfaktoren. So werden unterschiedliche Bevölkerungsgruppen (z.B. Asiatinnen, Kaukasierinnen) untersucht, welche ein unterschiedliches Prä-Test-Risiko für DM Typ 2 aufweisen. Auch wird nicht überall ein verpflichtendes Screening auf Diabetes durchgeführt. So ist in Österreich seit Januar 2010 (Bundesministerium für Gesundheit) im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung in der 25. bis 28. Schwangerschaftswoche (SSW) routinemäßig ein oGTT vorgesehen, während dies in Deutschland nur in bestimmten Fällen erfolgt (bei vorhandenen Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht oder Alter über 30 Jahren).

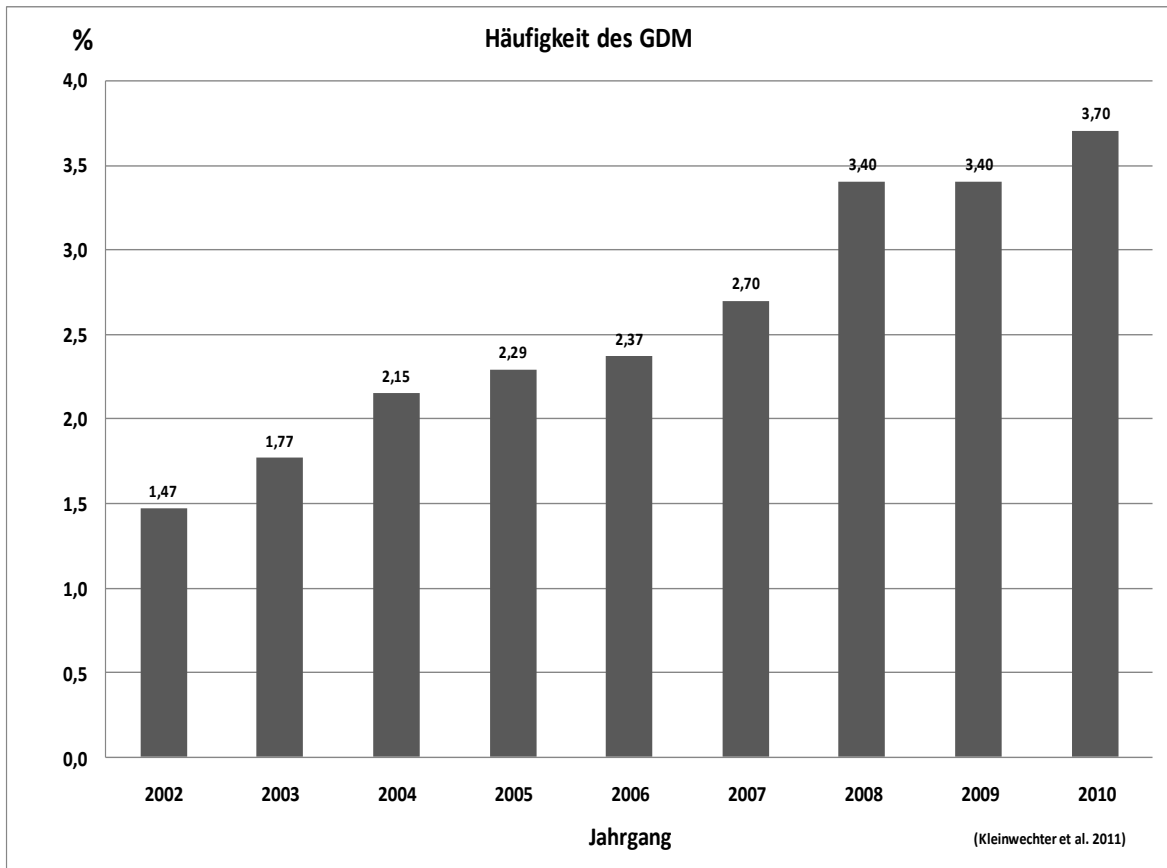


Abbildung 1: Relative Häufigkeit des GDM in Deutschland von 2002 bis 2010

In den letzten zwei Jahrzehnten kam es zu einem deutlichen Anstieg von Übergewicht und Adipositas vor allem in den westlichen Industrienationen. So waren in den USA im Jahr 2009 beinahe 68 % der Bevölkerung übergewichtig (BMI > 25 kg/m²) und 35 % der weiblichen erwachsenen Bevölkerung adipös (BMI > 30 kg/m²), was in weiterer Folge auch eine steigende Prävalenz für DM Typ 2 und GDM bedeuten könnte. Es gibt gleichzeitig immer mehr Evidenz, dass nicht nur GDM, sondern auch das gesamte mütterliche metabolische Milieu direkten Einfluss auf die Entwicklung und die Langzeitfolgen des Kindes hat (Catalano, Hauguel-De Mouzon 2011).

Auch die „International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups“ (IADPSG) erwartet in Anbetracht der weltweit steigenden Übergewichtigkeit, dass bald 15 – 20 % aller Schwangeren einen Schwangerschaftsdiabetes entwickeln werden (IADPSG Consensus Panel 2010) und beruft sich dabei auf die HAPO Studie (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008).

In einer großen kanadischen bevölkerungsbasierten Studie (633 449 Frauen), bei welcher die Auswirkungen des GDM auf die Entwicklung eines DM Typ 2 untersucht wurden, wurde ebenfalls eine steigende GDM-Inzidenz ermittelt. Es wurde ein Anstieg von 3,2 % im Jahr 1995 zu 3,6 % im Jahr 2002 angegeben. Die Rate des GDM stieg im Besonderen bei Frauen im Alter zwischen 46-50 Jahren um 9,7 % an, wohingegen sie bei Frauen zwischen 16 – 20 Jahren nur um 1,4 % anstieg (Feig et al. 2008).

1.2 Perinatale Programmierung

Unter dem Begriff des „fetal programming“ oder auch „developmental origins of health and disease“ versteht man eine noch recht junge Teildisziplin in der Medizin, welche sich mit dem Thema der perinatalen Prägung und den daraus resultierenden lebenslangen Krankheitsdispositionen beschäftigt.

Unter der Bezeichnung „perinatale Programmierung“ versteht man in diesem Zusammenhang einen Prozess, welcher während besonders „kritischer“ Entwicklungsphasen (pränatal/neonatal) mithilfe von Hormonen die Entwicklung und zukünftige Funktion von Organen oder Organsystemen beeinflusst (Plagemann et al. 2008).

Gegenstand der Forschung ist die Frage, welche Bedeutung prä- und perinatale Einflüsse bei der späteren Entwicklung von Krankheiten wie z.B. Diabetes mellitus, Übergewicht oder kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Die entscheidenden Inhalte für die heutige Forschungsarbeit in diesem Gebiet lieferte die Arbeitsgruppe um *Hales* und *Barker*, die zu Beginn der 1990er Jahre den Begriff des „fetal programming“ einführten und diesen mit dem sogenannten „Small-Baby-Syndrome“ verknüpften (Hales, Barker 1992). Dieses auch als „Barker Hypothese“ bekanntes Postulat stellte einen phänotypisch beobachteten Zusammenhang zwischen vermindertem Geburtsgewicht aufgrund perinataler Unterernährung und einem daraus folgenden erhöhten Risiko für Adipositas und Typ 2 Diabetes im späteren Leben her. Plagemann stellt in diesem Zusammenhang allerdings die Frage nach Kohärenz und Konsistenz der dieser Hypothese zugrunde liegenden Beobachtung im Vergleich zu Studien, welche die weitreichenden negativen Folgen eines mütterlichen Diabetes für deren Nachkommen analysiert haben (Plagemann et al. 2008). Schließlich steht die diabetische Stoffwechsellage der Mutter

mit der daraus resultierenden „Glukosemast“ und Makrosomie des Kindes im völligen Gegensatz zur Barker-Hypothese, birgt aber ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für Adipositas und Diabetes im späteren Leben. Plagemann erklärt dieses gleichartige Outcome damit, indem er eine „Noxe“ vermutet, welche postpartal unterernährten Säuglingen „zugeführt“ wird. Diese „Noxe“ könnte seiner Meinung nach die frühpostpartale Überernährung von untergewichtigen Säuglingen sein.

Ein interessantes Studienergebnis lieferten in diesem Zusammenhang Ravelli et al. in ihrer Arbeit über den „holländischen Hungerwinter“ (Ravelli, Stein & Susser 1976). Dabei wurde die Beziehung zwischen Ernährungsstatus der Mutter während der Schwangerschaft und dem Körpergewicht der Nachkommen untersucht. Da weite Teile Hollands im Winter 1944/45 von deutschen Truppen besetzt waren und erst im Frühjahr 1945 von den alliierten Truppen befreit werden konnten, litten die Bewohner zu dieser Zeit an einer ausgeprägten Lebensmittelknappheit. In der Arbeit wurde das Körpergewicht von 19-jährigen Rekruten untersucht, welche in der Zeit dieses „Hungerwinters“ geboren wurden. Das bekannteste Teilergebnis dieser Arbeit zeigte, dass eine Mangelernährung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons mit einem erhöhten Risiko für Adipositas der Nachkommen assoziiert war. Dies entspricht damit der Barker Hypothese, welche besagt, dass intrauterine Mangelernährung in einem erhöhten Risiko für Übergewicht und Adipositas resultiert. Allerdings konnte die Studie von Ravelli et al. ebenfalls zeigen, dass eine Mangelernährung im letzten Trimenon und in den ersten fünf Monaten postpartal das Adipositasrisiko für die Nachkommen verminderte. Dies könnte die These von Plagemann unterstützen, die besagt, dass eine frühpostpartale Überernährung mit einer Erhöhung des Adipositasrisikos einhergeht (Plagemann et al. 2008).

Eine von Stettler et al. veröffentlichte Kohortenstudie, bei der das Geburtsgewicht und/oder die Gewichtszunahme im Säuglingsalter mit dem späteren Übergewichtsrisko verglichen wurden, zeigte das Ergebnis in beiden Fällen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen früher Geburtsgewichtszunahme und höheren Übergewichtsprävalenzen gibt. Die höchste Übergewichtsprävalenz wiesen allerdings Kinder auf, die sich sowohl in der obersten Geburtsgewichts- als auch der obersten Quintile der Gewichtszunahme befanden (Stettler et al. 2002).

1.2.1 Diabetes in der Schwangerschaft und perinatale Programmierung

Der Zusammenhang zwischen einem mütterlichen Diabetes (Typ 1, Typ 2 oder GDM) und daraus resultierenden dauerhaften Konsequenzen wurde mittlerweile schon in einigen Studien dargelegt (z.B. (Silverman et al. 1995)).

Der Begriff der „Programmierung“ stellt im Zusammenhang mit Diabetes (aber auch mit anderen intrauterinen Milieustörungen) allerdings eher eine Fehlprogrammierung im Sinne einer durch Konditionierung erworbenen Fehlfunktion dar (Plagemann et al. 2008). Diese Konditionierung ist wie ein Lernprozess zu verstehen, welcher auf kognitiver, neurovegetativer und sogar genomischer Ebene abläuft. Dabei spielen Hormone als sogenannte Ontogene die Schlüsselrolle, indem sie als entscheidende Effektoren Umwelteinflüsse an den Organismus übermitteln. Vor allem während kritischer Entwicklungsphasen, in denen bestimmte Organe, insbesondere das Gehirn, für die spätere Funktion geprägt werden, können Ontogene einen entscheidenden Einfluss auf die spätere Funktion nehmen.

Dieser Prozess lässt sich am Beispiel des Diabetes in der Schwangerschaft sehr gut verdeutlichen:

Insulin, als einziges Hormon, welches den Blutzuckerspiegel senken kann, hat in diesem Zusammenhang die Funktion des Ontogens. Es wird in Abhängigkeit des plazentaren Glukose- und Aminosäuren-Angebots von fetalen β -Zellen des Pankreas ausgeschüttet und korreliert somit direkt mit der angebotenen Menge. Im Hypothalamus, dem späteren Regelzentrum der Blutglukose, findet dabei eine sogenannte „Sollwerteinstellung“ statt, was bedeutet, dass zu hohe fetale Insulinwerte in einen zu hohen Sollwert für die spätere Regulation resultieren.

Anders ausgedrückt wird das neuroendokrine Regelsystem von Hypothalamus und Pankreas durch einen fetalen Hyperinsulinismus falsch „geeicht“ und stellt dadurch für die weitere Entwicklung im Kindes- und Erwachsenenalter ein Risiko für Krankheiten wie z.B. Diabetes dar (Plagemann et al. 2008) (Plagemann 2011).

Eine in diesem Zusammenhang bedeutende Studie untersuchte diese ätiopathogenetische Rolle des fetalen Hyperinsulinismus, indem die Häufigkeit einer gestörten Glukosetoleranz bei Nachkommen von Müttern mit Diabetes während der Schwangerschaft mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Dabei war das Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz der Nachkommen bereits im Jugendalter um 3,6

fach erhöht, wenn diese erhöhte Fruchtwasserinsulinspiegel aufwiesen (typisch bei fetalem Hyperinsulinismus). Kinder von diabetischen Müttern, welche allerdings normale Fruchtwasserinsulinspiegel hatten, wiesen dagegen das gleiche Risiko für eine Glukoseintoleranz auf wie die Kontrollgruppe (Silverman et al. 1995).

In diesem Zusammenhang wurden ebenfalls tierexperimentelle Studien durchgeführt um die Kausalität der epidemiologischen Ergebnisse zu überprüfen.

So konnten zelluläre Mechanismen festgestellt werden, welche die Grundlage für die oben beschriebenen Zusammenhänge darstellen könnten. Im Hypothalamus, dem Zentrum für die Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Insulinsekretion, spielen vor allem der Nucleus ventromedialis hypothalami (VMN) und die Area lateralis hypothalami (LHA) eine zentrale Rolle. So stimuliert die LHA die Insulinsekretion und das Hungergefühl, während der VMN das Gefühl von Sättigung stimuliert und die Insulinsekretion hemmt. Das Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité Berlin konnte an Ratten zeigen, dass ein perinataler Hyperinsulinismus zur Hypoplasie und Hypotrophie des VMN führt, während Struktur und Funktion der LHA gleich blieb (Plagemann et al. 1999). Das Resultat war eine funktionelle Dysbalance zwischen diesen beiden Zentren, welche zu einer Disposition für Hyperphagie, Übergewicht und basaler Hyperinsulinämie führen könnte. Dies ist derselbe Symptomenkomplex, welcher auch beim metabolischen Syndrom auftritt (Plagemann et al. 2008).

Ein weiterer wichtiger Mechanismus in diesem Zusammenhang stellt die Regulierung und Expression von orexigenen (Nahrungsaufnahme stimulierenden) und anorexigenen (Nahrungsaufnahme hemmenden) Neuropeptiden im Hypothalamus dar. Diese erfolgt durch die zirkulierende Sättigungssignale Insulin und Leptin. Ein perinataler Hyperinsulinismus führt auch in diesem Zusammenhang zu einer Fehlprogrammierung, indem sich eine funktionelle Resistenz gegenüber den Sättigungssignalen ausbildet. Diese kann dann ebenfalls zu einer Disposition für Hyperphagie und Adipositas führen (Plagemann et al. 1998), (Catalano et al. 2009).

1.3 GDM Auswirkungen auf den Phänotyp des Neugeborenen

Eine Diabetische Stoffwechsellage in der Schwangerschaft resultiert normalerweise in fetalem Übergewicht. Dieser Zusammenhang ist seit der „Pedersen-Hypothese“ bekannt (Pedersen 1954). Pedersen stellte einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten mütterlichen Blutglukose und fetaler Makrosomie fest und führte dies auf eine gesteigerte fetale Insulinproduktion und andere Wachstumsfaktoren zurück.

In 50 % aller GDM-Schwangerschaften kommt es zur Makrosomie, was in erster Linie Probleme bei der Geburt mit sich bringt (vgl. 1.4), aber auch ein erhöhtes Risiko für Adipositas und Diabetes im Erwachsenenalter birgt (Catalano et al. 2003).

Makrosomie wird als Geburtsgewicht über der 90. Perzentile definiert, weswegen man daraus keine Information über die tatsächliche Körperzusammensetzung in Bezug auf den Anteil des Körperfettes gewinnen kann. Aus diesem Grund wurde an der Universität von Cleveland eine Studie durchgeführt, bei der die Körperzusammensetzung von Kindern aus diabetischen und nicht-diabetischen Schwangerschaften gemessen und miteinander verglichen wurde. (Catalano et al. 2003). Es wurden die Nachkommen von 195 Frauen mit GDM und 220 Frauen mit normaler Glukosetoleranz miteinander verglichen. In der GDM Gruppe mussten sich 67 Frauen (34 %) einer Insulinbehandlung unterziehen, während die restlichen 128 Frauen (66 %) nur Diäten und Übungen für die Einstellung der Blutglukosewerte benötigten. Anthropometrische Messungen der Neugeborenen zeigten, dass Kinder trotz adäquat behandeltem GDM einen signifikant höheren Fettanteil hatten, während die fettfreie Körpermasse unverändert blieb. Der erhöhte Anteil an Körperfett war selbst bei Neugeborenen vorhanden, welche zum Geburtszeitpunkt normalgewichtig waren. Zusammenfassend kann man also behaupten, dass das intrauterine metabolische Milieu primär Einfluss auf den Anteil des Fettgewebes nimmt, auch ohne dabei das Körpergewicht insgesamt zu beeinflussen (Catalano, Hauguel-De Mouzon 2011). Somit hat der Schwangerschaftsdiabetes auch auf nicht-makrosome Nachkommen einen Einfluss und damit auch mögliche Auswirkungen auf deren Entwicklung.

1.4 Direkte Folgen des GDM für Mutter und Kind

In der Schwangerschaft wird, unabhängig von der Entwicklung eines Diabetes, der mütterliche Stoffwechsel im Vergleich zur Nicht-Schwangeren deutlich verändert.

Es entwickelt sich eine vorübergehende Insulinresistenz, welche sich in einer erhöhten postprandialen Hyperglykämie äußert. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg von Low Density Lipoproteinen (LDL) und Triglyceriden und es finden sich vermehrt freie Fettsäuren im Blut.

Des Weiteren lassen sich auch gesteigerte Entzündungsmarker wie z.B. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), C-reaktives Protein (CRP) feststellen (Carpenter 2007).

Unabhängig von der Art, bringt eine diabetische Stoffwechsellaage in der Schwangerschaft eine Reihe von Risiken für Mutter und Kind mit sich, welche im Nachfolgenden aufgeführt werden.

1.4.1 Gefahren für die Schwangere

- Erhöhtes Infektrisiko im Urogenitalbereich aufgrund der Glukosurie
- Gesteigertes Risiko für Preeklampsie und/oder Eklampsie
- Eventuelle Verschlechterung einer schon vor der Schwangerschaft bestehenden Retinopathie
- Gefahr für ein ketoazidotisches Koma bei vorbestehendem DM Typ 1, was auch eine große Gefahr für den Fetus darstellt
- Gefahr einer Hypoglykämie bei vorbestehendem DM Typ 2 in Kombination mit einer Insulintherapie, vor allem im 1. Trimenon, aufgrund der gesteigerten Insulinwirkung

(Stauber, Weyerstahl 2007)

1.4.2 Gefahren für das Kind

- Deutlich gesteigertes Risiko für eine Fetopathia diabetica wie z.B. das kaudale Regressionssyndrom
- Intrauterine Wachstumsretardierung aufgrund von placentaren Durchblutungsstörungen (Small-for-date-Baby)
- Intrauteriner Fruchttod bei mütterlichem ketoazidotischem Koma in 50 % der Fälle
- Fetale Hyperglykämien und fetale Polyurie (Hydramnion) als Folge eines schlecht oder gar nicht eingestellten DM
- Fetaler Hyperinsulinismus (β -Zell Hyperplasie) mit subkutaner Fetteinlagerung, was zu Makrosomie (Geburtsgewicht > 4000 g) und postpartaler Hypoglykämie führt
- Geburtshilfliche Komplikationen wie Schulterdystokie, was in einer Sectio enden kann
- Funktionelle Unreife trotz Makrosomie mit gehäuftem Auftreten von Respiratory Distress Syndrome (RDS), Hyperbilirubinämie und Gerinnungsstörungen

(Stauber, Weyerstahl 2007)

1.5 Diagnostik und Screening

Um den Komplikationen des GDM entgegenzuwirken wurde bereits schon von O'Sullivan im Jahr 1964 Kriterien für einen oralen Glukosetoleranztest veröffentlicht (O'Sullivan, Mahan 1964) zit.n. (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008).

Nach O'Sullivan/Mahan wurde ein oGTT mit 100g Glukose und vier Messungen über drei Stunden durchgeführt. Bei Überschreitung des Mittelwerts um zwei Standardabweichungen lag bei der getesteten Frau die Rate der Diabetesmanifestation nach acht Jahren bei 22 %.

Diese Methode wurde mit nur leichten Abänderungen fast über 40 Jahre lang als Standard genommen, wenn es um die Diagnose einer Glukosetoleranzstörung ging. Allerdings waren die Kriterien weniger dazu geeignet, Frauen zu identifizieren, welche ein gesteigertes Risiko für Geburtskomplikationen hatten, sondern eher dazu, um solche mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes nach der Schwangerschaft herauszufiltern [(O'Sullivan, Mahan 1964) und (Metzger et al. 2007) zit.n. (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008)].

Um der Frage nachzukommen, ob auch das kindliche Outcome beeinflusst wird, wurde die multinationale HAPO Kohortenstudie (Hyperglycemia and Pregnancy Outcome) entworfen. Die Fragestellung dieser Studie lautete: „Wie hoch ist das Risiko für Geburtskomplikationen assoziiert mit verschiedenen Graden der mütterlichen Glukoseintoleranz?“ (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008). Aus den Ergebnissen konnte man erkennen, dass ein schlechter mütterlicher Glukosestoffwechsel, welcher sich in einem Anstieg des mütterlichen Blutzuckerspiegels im oGTT zeigte, negative Folgen für das perinatale Outcome hatte. Allerdings lieferte die HAPO Studie keine Grenzwerte für den mütterlichen Blutglukosespiegel, ab welchem das Risiko für das Kind signifikant ansteigt. Daraufhin wurden in einer internationalen Konsensus-Konferenz der „International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups“ (IADPSG) Grenzwerte für die Diagnose des Schwangerschaftsdiabetes festgelegt (vgl. Tabelle 1). Die HAPO Studie konnte allerdings deutlich zeigen, dass die bis zu diesem Zeitpunkt verwendeten Diabetesgrenzwerte für den Schwangerschaftsdiabetes zu hoch waren und bereits geringere Blutglukosewerte zu einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen führen können.

1.5.1 Screening

Es gibt zwei Möglichkeiten ein GDM Screening durchzuführen. Entweder wird ein generelles Screening aller Schwangeren mit einem oGTT durchgeführt (wie z.B. in Österreich) oder es wird nur bei Schwangeren mit Risikofaktoren empfohlen.

Zu den Risikofaktoren für einen GDM zählen (Kleinwechter et al. 2011):

- **Anamnestisch-internistische Risikofaktoren**

1. Diabetes bei Familienangehörigen 1. Grades (bei 6 – 12 % der Schwangeren mit GDM)
2. Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), in manchen Leitlinien sogar Übergewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$)
3. Erkrankungen, die mit Insulinresistenz einhergehen können (z.B. Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS))
4. Kontrainsulinäre Medikamente (z.B. β -Blocker, Glukokortikoide, einige Antidepressiva)
5. Anamnestisch nachgewiesene passagere Glukoseintoleranz
6. Ethnische Gruppe mit Disposition zu DM (Mittlerer Osten, Süd- und Ostasien, Afrika, Mittelamerika)
7. Höheres Alter (≥ 45 Jahre)

- **Anamnestisch-geburtshilfliche Risikofaktoren**

1. Frühere Schwangerschaft mit GDM (Wiederholungsrisiko bei 30 – 70 %)
2. Habituelle Abortneigung (≥ 3 Aborte): eine Hyperglykämie bei präkonzeptionellem Diabetes hat ein erhöhtes Abortrisiko (Rosenn et al. 1994) zit.n. (Kleinwechter et al. 2011)
3. Frühere Geburt eines Kindes mit Geburtsgewicht $\geq 4500 \text{ g}$ oder mit schwerwiegenden Fehlbildungen: präkonzeptioneller Diabetes erhöht das Fehlbildungsrisiko (Kitzmilller et al. 1991) zit. n. (Kleinwechter et al. 2011)

Sollten diabetesspezifische Symptome wie Durst, Polyurie, Glukosurie oder Makrosomie auftreten, ist auch bei unauffälligem Vorbefund und unabhängig davon, in welcher SSW sich die Frau befindet, ein oGTT durchzuführen.

1.5.1.1 Screening Methoden

Der 75-g oGTT ist der Goldstandard für die Diagnose des GDM und wird deswegen in Österreich auch bei allen Frauen zwischen SSW 24+0 und 27+6 angewendet. Es existieren noch eine Reihe weiterer Vorteste, welche aufgrund des recht hohen Aufwandes des 75-g oGTT entwickelt wurden. Diese werden aber fast alle von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aufgrund mangelnder Sensitivität oder Spezifität nicht für ein generelles GDM-Screening empfohlen. Allerdings kommen sie im Rahmen der allgemeinen Diabetesabklärung sehr wohl zur Anwendung, weswegen sie unter dem Absatz Spezielle Testmethoden ebenfalls aufgezählt werden.

Diagnostischer 75-g oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Die Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) schlagen für den oGTT folgendes Vorgehen vor (Kautzky-Willer et al. 2009):

Nachdem der oGTT mittlerweile in die Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen integriert ist, kommt die Schwangere, sofern keine frühere Untersuchung aufgrund von Risikofaktoren notwendig wurde (vgl. 1.3.1) zwischen SSW 24+0 und 27+6 zur Untersuchung. Der Test sollte dabei morgens, nüchtern (mindestens acht Stunden Nahrungskarenz) durchgeführt werden. Sollte der Nüchtern-Blutglukosewert ≥ 126 mg/dl oder der postprandiale Wert ≥ 200 mg/dl betragen, kann auf einen oGTT verzichtet werden, da es sich dann bereits um einen manifesten Diabetes handelt (vgl. 1.3.1).

Die Glukoselösung besteht aus 75 g Glukose in 300 ml Wasser, welche von der Schwangeren innerhalb von 5 Minuten getrunken werden soll. Sie soll während des Testes möglichst sitzen und dabei nicht rauchen.

Es wird insgesamt dreimal venöses Blut entnommen, nüchtern, nach einer Stunde und nach zwei Stunden. Die Grenzwerte für die Blutglukose (im Plasma) sind nüchtern: ≥ 92 mg/dl, nach einer Stunde: ≥ 180 mg/dl und nach zwei Stunden: ≥ 135 mg/dl (vgl. Tabelle 1).

Man spricht bereits bei einem erhöhten Wert von einem GDM.

Zeitpunkt	Blutglukose, venöses Plasma (mg/dl; oGTT/75g)*	Einstellungsziel - kapilläres Vollblut (mg/dl)
nüchtern	≥ 92	< 95
1 Stunde	≥ 180	< 140
2 Stunden	≥ 153	< 120

* Schwellenwert, bei dem mit einer Erhöhung von Körperfettanteil, Größe (Large for gestational Age) und C-Peptid-Konzentration im Nabelschnurblut zu rechnen ist
(IADPSG Consensus Panel 2010)

Tabelle 1: Schwellen- und Zielwerte für Diagnose und Therapie des GDM

Spezielle Testmethoden (vgl. 1.3.2)

- **Nüchtern-Blutglukose**

Entspricht den Richtlinien für den 75-g oGTT.

- **Gelegenheits-Plasmaglukose**

Messen der venösen Plasmaglukose unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme. Bei einem Wert ≥ 200 mg/dl, sollte eine Nüchtern-Blutglukose Zweitmessung erfolgen

- **50-g-Glukose-Screeningtest (Glucose Challenge Test, GCT)**

Der GCT kann unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme durchgeführt werden. Die Patientin wird aufgefordert 50 g Glukose in 200 ml Wasser gelöst zu trinken. Bei einem Blutglukosewert von ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l) eine Stunde nach dem Trinken, erfordert einen diagnostischen oGTT. Somit ist er als Screeningtest nur bei zweizeitigem Vorgehen sinnvoll, erfordert aber dadurch auch mehr Aufwand und eine höhere Compliance seitens der Patientin.

- **HbA_{1c}**

Laut den Leitlinien der DDG hat der HbA_{1c} keinen nennenswerten Stellenwert in der Diagnose des GDM. Er kann bei Erstvorstellung und Verdacht auf bereits bestehenden Diabetes zusätzlich erhoben werden, bei der Überwachung der Diabeteseinstellung bietet er allerdings wenig Möglichkeit zur sofortigen Korrektur.

Nach einem aktuellen Review des American Journal of Obstetrics & Gynecology kann die Bestimmung des HbA_{1c} in der späteren Schwangerschaft in Kombination mit regelmäßiger Glukoseselbstbestimmung das Risiko einer Makrosomie des Feten verringern (Catalano, Hauguel-De Mouzon 2011).

(Kleinwechter et al. 2011)

1.5.2 Diagnostisches Vorgehen

1.5.2.1 Diagnose des manifesten Diabetes in der Frühschwangerschaft

Nach den Richtlinien des IADPSG Consensus Panel sollen Schwangere, welche ein erhöhtes Risiko aufweisen, schon bei der Erstvorstellung in der Frühschwangerschaft auf einen bisher unerkannten, manifesten Diabetes untersucht werden (IADPSG Consensus Panel 2010). Dafür gibt es zwei Möglichkeiten (vgl. Abbildung 2):

1) Messung der Gelegenheits-Plasmaglukose unabhängig von Tageszeit und vorangegangener Nahrungsaufnahme. Beträgt der Wert ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/l), sollte die Untersuchung durch einen Nüchtern-Blutglukosetest ergänzt werden.

Testauswertung:

- ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) Manifester Diabetes
- 92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l) Gestationsdiabetes
- < 92 mg/dl (5,1 mmol/l) normaler 75-g oGTT in der 24+0 -27+6 SSW

2) Die zweite Möglichkeit ist die Messung der Nüchtern-Glukose. Sollte der Wert ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) betragen, muss eine Zweitmessung der Nüchtern-Glukose erfolgen (vgl. Abbildung 2).

Zu den erhöhten Risiken für einen manifesten DM zählen (Kleinwechter et al. 2011):

- Höheres Alter ≥ 45 Jahre
- Präkonzeptionelle Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Bewegungsarmut
- Diabetes in der Familienanamnese (Eltern, Geschwister)
- Ethnische Risikopopulation (z.B. Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen)
- Geburt eines makrosomen Kindes ($\geq 4500 \text{ g}$)
- Anamnestischer GDM aus einer früheren Schwangerschaft
- Arterieller Hypertonus ($\text{RR} \geq 140/90 \text{ mmHg}$) oder Medikation zur Therapie einer Hypertonie
- Präkonzeptionelle Dyslipidämie (High Density Lipoprotein (HDL) $< 35 \text{ mg/dl}$ und/oder Triglyceride $> 250 \text{ mg/dl}$)
- Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)
- Prädiabetes ($\text{HbA}_{1c} \geq 5,7 \%$) unabhängig von einem früheren GDM
- Andere Erkrankungen, welche mit Insulinresistenz einhergehen (z.B. Acanthosis nigrans)
- Vorgeschichte mit KHK, pAVK, zerebral-arterielle Minderdurchblutung
- Medikamente (Glukokortikoide)

Flussdiagramm zur Einteilung der Nüchtern-Glukosekategorien
(nach IADPSG Konsensus)

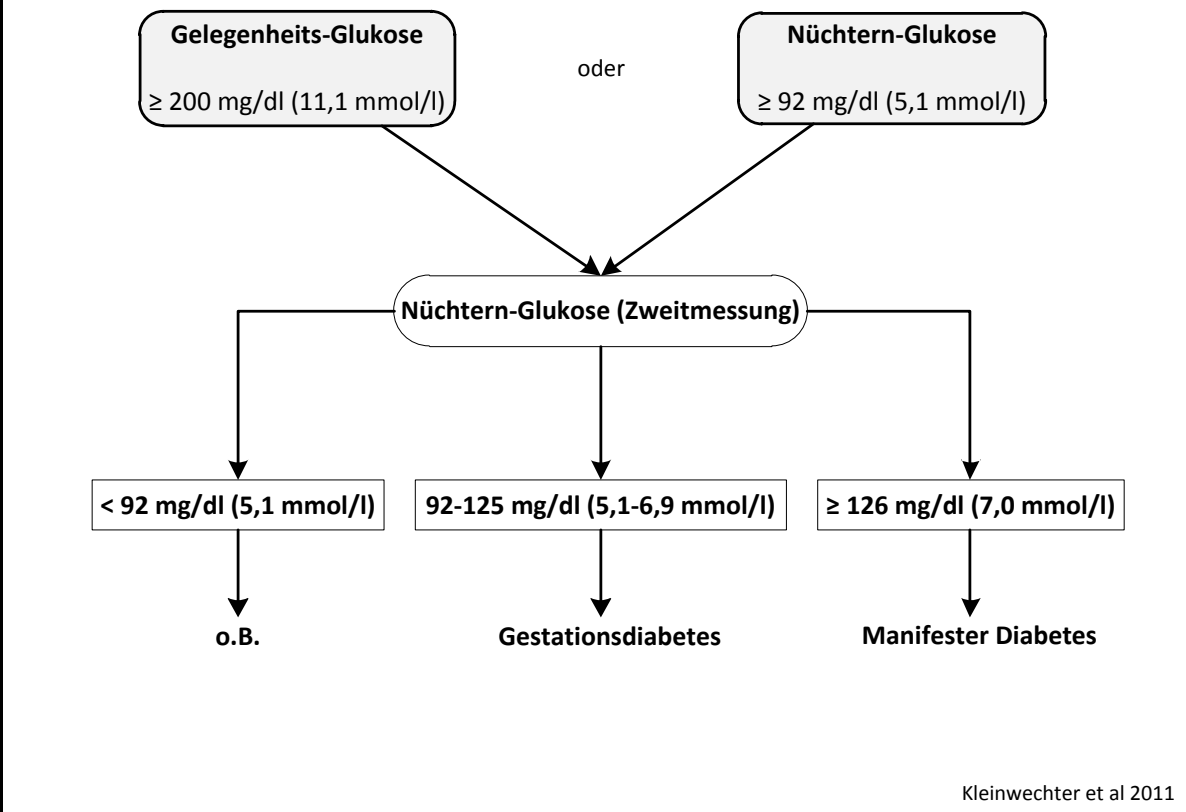


Abbildung 2: Einteilung der Nüchtern-Glukosekategorien

1.5.2.2 Diagnostik des Gestationsdiabetes in SSW 24 – 28

Bei Schwangeren, welche kein erhöhtes Risiko für einen DM aufweisen, wird in SSW 24 – 28 (24+0 – 27+6) ein diagnostischer 75-g oGTT eingesetzt.

Dieser wird morgens, nüchtern unter Standardbedingungen durchgeführt.

Es besteht die Möglichkeit, den Test noch bis SSW 32+0 durchzuführen, sollte er im vorgesehenen Zeitraum verpasst worden sein.

Voraussetzungen für die Durchführung des oGTT (Kleinwechter et al. 2011):

- Keine akuten Erkrankungen (z.B. Fieber, Hyperemesis)
- Keine Einnahme von kontrainsulinärer Medikation (z.B. Cortison, L-Thyroxin)
- Keine Voroperationen am Magen-Darm-Trakt (Alternativ: i.v.-GTT beim Diabetologen)

- Keine außergewöhnliche körperliche Belastung vor dem Test
- Während des Tests: Keine unnötigen Bewegungen, kein Rauchen
- Normales Ess- und Trinkverhalten in den letzten drei Tagen vor dem Test (die Schwangere darf sich nicht durch Ernährungsumstellung, vor allem durch kohlenhydratarme Kost, auf den Test vorbereiten)
- Nüchternperiode von mindestens acht Stunden
- Test nicht vor 6:00 Uhr und nicht nach 9:00 Uhr

Sollte mindestens einer der drei Testwerte (nüchtern, nach einer Stunde, nach 2 Stunden) den Grenzwert überschreiten spricht man von einem Gestationsdiabetes (vgl. Tabelle 1)

1.6 Therapie

1.6.1 Vorgehen in der Schwangerschaft

Jede Schwangere sollte einen individuellen Therapieplan erhalten, welcher speziell auf sie abgestimmt und gegebenenfalls modifiziert wird.

Die diabetologische Betreuung sollte dabei die im Folgenden aufgeführten Punkte umfassen.

1.6.1.1 Diät

Der Diätplan sollte auf Körpergewicht und körperliche Aktivität ausgerichtet sein.

Bei Normalgewichtigen werden ca. 24 – 30 kcal/kg Körpergewicht (KG) empfohlen (davon 45 – 55 % Kohlenhydrate, 25 – 35 % Fett und 15 – 20 % Eiweiß) (Kautzky-Willer et al. 2009).

Dabei sollte darauf geachtet werden, schwangerschaftsspezifische Blutglukosewerte zu erreichen und dabei Ketosen und Hypoglykämien zu vermeiden. Des Weiteren sollte auf die empfohlene Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft und ein normales Wachstum des Fetus geachtet werden (Kleinwechter et al. 2011).

Der Kalorienbedarf sollte bei Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m²) auf ca. 25 – 29 kcal/kg KG, bei Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) auf ≤ 20 kcal/kg KG reduziert werden (Jovanovic 2000)

Präkonzeptioneller BMI (kg/m ²)	Gewichtszunahme Schwangerschaft gesamt (kg)	Gewichtszunahme/Woche 2. und 3. Trimenon (kg)	Kalorienbedarf (kcal/kg KG)
18,5 (Untergewicht)	12,5 - 18,0	0,5 - 0,6	
18,5 - 24,9 (Normalgewicht)	11,5 - 16,0	0,4 - 0,5	25 - 29
25,0 - 29,9 (Übergewicht)	7,0 - 11,5	0,2 - 0,3	25 - 29
≥ 30 (Fettleibigkeit)	5,0 - 9,0	0,2 - 0,3	≤ 20

Empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (nach IOM-Empfehlungen 2009)
BMI abhängiger Kalorienbedarf (Jovanovic 2000)

Tabelle 2: Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

1.6.1.2 Bewegung

Im Verlauf der Schwangerschaft nimmt die physische Leistungsfähigkeit physiologisch ab. Trotzdem stellt körperliche Bewegung einen wichtigen Faktor im therapeutischen Konzept für den GDM dar. Gleichzeitig verringert sich bei ausreichender Bewegung auch das Risiko, überhaupt einen GDM zu entwickeln. Damit sollte generell im Sinne einer vernünftigen Schwangerenberatung auf diese Thematik hingewiesen werden.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt allen Schwangeren, sofern keine Kontraindikationen bestehen, sich regelmäßig körperlich zu bewegen. Dabei kann entweder aerobes Ausdauertraining von leichter bis mittlerer Intensität oder/und Krafttraining angewandt werden. Die einfachste und effektivste Form der körperlichen Bewegung stellt zügiges Spaziergehen, mindestens 30 Minuten, drei Mal wöchentlich dar (Kleinwechter et al. 2011).

Die Evidenz für diese Empfehlung zeigt eine große Kohortenstudie aus dem Jahr 2008. In dieser wurde der Einfluss von körperlicher Bewegung auf ein Kollektiv von 105.600 Frauen mit GDM untersucht. Der Bewegungsgruppe wurden alle Frauen zugeordnet, welche sich mindestens drei Mal pro Woche oder häufiger für mindestens 30 Minuten lang körperlich bewegten. Als körperliche Belastung wurde hauptsächlich zügiges Spaziergehen (77,7 %) angegeben. Das Ergebnis war ein um 12,9 fach höheres Risiko für die Geburt eines „large-for-gestational-age“ (LGA) Babys, wenn in der GDM-Schwangerschaft die Bewegungsfrequenz unter dem definierten Kriterium blieb (Snapp, Donaldson 2008).

Im Jahr 2012 wurden zwei randomisierte Studien veröffentlicht, welche die Auswirkungen eines 12-wöchigen Trainingsprogramms in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auf die Prävalenz des GDM bei gesunden Frauen mit normalem BMI untersuchten (Stafne et al. 2012, Ramirez-Velez 2012). Es wurde dabei ein aus drei Teilen bestehendes Standard-Trainingsprogramm aus Aerobic, Muskeltraining und Stretching unter physiotherapeutischer Anleitung durchgeführt. Das Ergebnis brachte keine Reduktion der Prävalenz für GDM im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Bewegungsprogramm.

Daraus lässt sich ableiten, dass die einfachste Form der Bewegung, nämlich zügiges Spaziergehen die beste Sportart in der GDM Prävention darstellt.

1.6.1.3 Blutzuckerzielwerte

Obwohl mittlerweile durch Studien belegt ist, dass ein unbehandelter GDM, selbst wenn er nur milde ausgeprägt ist, zu einer signifikant erhöhten perinatalen Morbidität führen kann und eine adäquate Behandlung diese deutlich reduzieren kann (Langer et al. 2005, Crowther et al. 2005), sind Empfehlungen für die Blutzuckerzielwerte international nicht einheitlich. So orientieren sich die Deutsche und die Österreichische Diabetes Gesellschaft an den von der International Association of Diabetes (IADPSG Consensus Panel 2010) veröffentlichten Zielwerten für kapilläres Vollblut (vgl. Tabelle 1), während zum Beispiel die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) leicht modifizierte Werte empfiehlt (Lehmann et al. 2009).

Die Schwierigkeit bei der Blutzuckereinstellung in der Schwangerschaft liegt vor allem darin, dass bei einem zu hohen Wert das Risiko für eine Makrosomie steigt, bei einem zu niedrigen Wert vermehrt Kinder mit herabgesetztem Geburtsgewicht (small for gestational age = SGA) geboren werden.

Außerdem sind die physiologischen Blutzuckerverläufe nach der Nahrungsaufnahme in der Schwangerschaft sehr verschieden, was eine verallgemeinernde Aussage über Grenzwerte im zeitlichen Verlauf schwierig macht. Zusätzlich verkomplizieren verschiedene Messzeitpunkte (nüchtern, 1h postprandial, 2h postprandial) und unterschiedliche Messmethoden (Blutzuckerbestimmung aus Vollblut mittels Handmessgerät, venöse Blutentnahme, plasmareferenzierte Blutzuckerbestimmung) die Vereinheitlichung der Zielwerte (Lehmann et al. 2009).

Die Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft die für Blutglukose-Einstellungsziele mit plasmakalibrierten Selbstmessgeräten lauten:

Zeitpunkt	Plasma-Äquivalent*	
	<i>mg/dl</i>	<i>mmol/l</i>
Nüchtern	65-95	3,6 - 5,3
1h postprandial	< 140	< 7,8
2h postprandial	< 120	< 6,7
Mittlere Blutglukose 1h postprandial	90 - 110	5,0 - 5,6
Mittlere Blutglukose 2h postprandial	80 - 100	4,4 - 5,6
*Plasmakalibrierte Geräte		(Kleinwechter et al. 2011)

Tabelle 3: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessung

Bei einer mehrfachen Überschreitung dieser Werte innerhalb der ersten zwei Wochen sollte eine individuell angepasste Insulintherapie begonnen werden (vgl. 1.4.1.4).

Auch unter der Geburt sollten die mütterlichen Blutzuckerprofile im Zielbereich bleiben, damit postpartale Hypoglykämien beim Kind vermieden werden.

Bei wiederholtem Auftreten von Blutzuckerwerten zwischen 130 und 140 mg/dl nach einer Stunde postprandial, sollte die fetale abdominelle Zirkumferenz im Ultraschall bestimmt werden, um eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung auszuschließen. Sollte diese über der 75. Perzentile des Gestationsalters liegen ist ebenfalls eine Insulintherapie einzuleiten (Kautzky-Willer et al. 2009).

Die Hammoud Universitätsklinik in Utrecht, Niederlande, führte eine aktuelle Studie durch, in welcher 897 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt wurden, mit der Fragestellung, ob es fötale Wachstumsunterschiede zwischen Typ-1, Typ-2, oder GDM Schwangerschaften gibt. Dabei wurden die Wachstumsprofile von makrosomen und nicht-makrosomen Föten schwangerer Frauen mit den oben genannten Diabetestypen, einzeln, mit derselben Untersuchungstechnik und während derselben Zeitspanne, miteinander verglichen. Laut den Autoren wurde eine Untersuchung mit dieser Fragestellung und in dieser Form bisher noch nicht durchgeführt. Das Ergebnis zeigte unterschiedliche Wachstumsprofile zwischen den drei

Gruppen, mit der größten Abweichung bei Föten von Schwangeren mit DM Typ 1. Als Grund dafür wurde die schlechtere Blutglukoseeinstellung gesehen. Laut den Autoren sollte dem fötalen Wachstum in diabetischen Schwangerschaften mehr Beachtung geschenkt werden. Allem voran sollte der im Ultraschall nachgewiesene Kopfumfang/Bauchumfang Quotient (HC/AC ratio) bestimmt werden, um ein verändertes kindliches Wachstum zu erfassen (Hammoud et al. 2012).

1.6.1.4 Insulintherapie

Die Indikation für eine Insulintherapie ist innerhalb der ersten zwei Wochen zu stellen, falls die beschriebenen Basistherapien (Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität) bereits ausgeschöpft sind und sich der Blutzuckerspiegel trotzdem nicht einstellen lässt.

Die beiden kurzwirksamen Insulinanaloga Aspart (NovoRapid[®]) und Lispro (Humalog[®]) sind in der Schwangerschaft zugelassen und sollten verwendet werden. Langwirkende Insulinanaloga sind aufgrund mangelnder Studienlage derzeit kontraindiziert (Kautzky-Willer et al. 2009).

Da der Insulinbedarf in der Schwangerschaft aufgrund der peripheren Insulinresistenz in der Regel deutlich höher ist als beim Typ-1-Diabetes, sollte die Insulineinstellung einem erfahrenen Diabetologen oder entsprechenden Fachzentren überlassen werden (Kleinwechter et al. 2011).

Orale Antidiabetika sind derzeit in den meisten europäischen Ländern aufgrund mangelnder Erfahrung und Datenlage nicht indiziert. In einem Review des American College of Obstetricians and Gynecologists wurden Studien mit der Fragestellung miteinander verglichen, ob es ein unterschiedliches Outcome bei GDM Schwangerschaften, welche entweder mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, gibt. Das Ergebnis brachte keinen substantiellen Unterschied bezüglich des mütterlichen oder neonatalen Outcomes bei Behandlung mit Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) oder Metformin (Biguanid) bzw. Insulin. Dieses Ergebnis sollte laut Autoren dazu beitragen, neuere Guidelines zu entwickeln, welche auch die Möglichkeit einer oralen Antidiabetes-Therapie enthalten (Nicholson et al. 2009).

1.6.2 Geburtshilfliches Vorgehen

Die ÖDG rät in ihren „Leitlinien für die Praxis“ zu folgendem geburtshilflichen Vorgehen bei GDM und beruft sich dabei auf die österreichische Multi-Center-Observationsstudie (AGDS). Diese brachte keinen signifikanten Unterschied in den mütterlichen und kindlichen Schwangerschaftsergebnissen im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz, außer häufigerer neonataler Hyperglykämien (Kautzky-Willer et al. 2008).

- Ein- bis dreiwöchentliche klinische Kontrollen
- Bei Hyperglykämie in der Frühschwangerschaft:
 - Ultraschallscreening zum Fehlbildungsausschluss (v.a. Herz, Niere)
- Ultraschalluntersuchungen
 - Biometrie
 - Fruchtwasser (Polyhydramnion)
 - evtl. Doppler
- Wachstumskurven
 - v.a. Wachstumszunahme des Abdomens und Asymmetrie (vgl.1.5.1.3)
- Risikoabschätzung für die Entwicklung von
 - Schwangerschaftshypertonie
 - Präeklampsie
 - Infektionen
- Idealen Geburtstermin und Geburtsmodus festlegen

(Kautzky-Willer et al. 2009)

1.6.2.1 Sectio-Entbindung

Die HAPO-Studie zeigte eine Korrelation zwischen steigenden Blutglukose-Werten nach einer und zwei Stunden und der primären Sectio-Rate. Außerdem fand sich eine positive Assoziation zwischen steigenden Blutglukosewerten, Schulterdysto-
kien oder anderen Geburtsverletzungen (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008).

Es gibt bisher keine einheitliche Empfehlung, ab wann eine elektive Sectio durchgeführt werden sollte, jedoch ist diese ab 4.500 g Geburtsgewicht bei Schwangeren mit GDM empfohlen (Kleinwechter et al. 2011).

2 Material und Methoden

Die für diese Arbeit verwendeten Materialien wurden alle mithilfe von PubMed gesucht. Es wurden dabei hauptsächlich folgende Suchwörter, in unterschiedlichen Kombinationen, verwendet:

- fetal programming AND gdm
- gdm outcome offspring
- gestational diabetes AND fetal outcome
- gestational diabetes AND maternal outcome
- gestational diabetes AND long term outcome

Außerdem recherchierte ich gezielt nach Reviews zu diesen Themen, welche Hinweise zu entsprechenden Arbeiten und Autoren lieferten. Diese konnten dann mithilfe der „Advanced“ Suchfunktion von PubMed direkt gesucht werden. Dazu wurden z.B. der Hauptautor und das entsprechende Jahr der Veröffentlichung angegeben um eine Arbeit direkt zu finden.

Aufgrund des Umfangs der Literaturstellen wurde das Literaturverwaltungsprogramm „RefWorks“ verwendet. In Kombination mit den Erweiterungsprogrammen „RefGrab-It“ und „Write-N-Cite-III“ konnten die gefundenen Literaturstellen direkt in die Online-Datenbank von „RefWorks“ eingefügt und nach Themen kategorisiert werden, welche ich dann mit „Write-N-Cite“ im Word-Dokument zitierte. Des Weiteren liefert das Programm auch die Möglichkeit das Literaturverzeichnis zu erstellen, welches sich an die Vorgaben der Medizinischen Universität Graz im Harvard Stil hält. Insgesamt wurden für die Arbeit 152 Referenzen verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Langzeitfolgen des GDM für die Mutter

Nach Carpenter stellt der GDM eine vorübergehende Manifestation einer seit langem bestehenden metabolischen Dysfunktion dar. So zeigen Schwangere mit GDM generell einen erhöhten BMI, Insulinresistenz, β -Zell Dysfunktion und deutlich erhöhte Lipid Werte (Carpenter 2007). In Anbetracht dessen könnte die Diagnose des GDM als gute Gelegenheit wahrgenommen werden um eine weitere Krankheitsentwicklung rechtzeitig zu verhindern (Bentley-Lewis 2009).

3.1.1 Typ 2 Diabetes

Der GDM ist definiert als erstmalig in der Schwangerschaft auftretende Glukosetoleranzstörung (vgl. 1.1.4). Kurz nach der Geburt stellt sich die Glukose Homöostase mit den Werten vor der Schwangerschaft wieder ein. Nichtsdestotrotz haben diese Frauen in weiterer Folge ein erhöhtes Risiko einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln (Kim, Newton & Knopp 2002).

Als Auslöser dafür konnte eine reduzierte β -Zell Funktion in sehr vielen GDM Schwangerschaften nachgewiesen werden, wodurch die physiologisch zunehmende Insulinresistenz vor allem im dritten Trimenon nicht mehr kompensiert werden kann (Buchanan 2001).

Eine multiethnische Kohortenstudie aus Norwegen mit 695 Probandinnen zeigte in diesem Zusammenhang, dass die Insulinresistenz bei Frauen asiatischer Herkunft ausgeprägter ist und diese Frauen eine schlechtere β -Zell Kompensation aufweisen als dies bei westeuropäischen Schwangeren der Fall ist (Morkrid et al. 2012). Dies verdeutlicht die problematische Vergleichbarkeit verschiedener Studien in Bezug auf die ethnische Herkunft der Probandinnen.

Bellamy et al. veröffentlichten 2009 eine große Metaanalyse, um das Gesamtrisiko für die Entwicklung eines DM Typ 2 nach einer GDM Schwangerschaft zu ermitteln (Bellamy et al. 2009). Zu diesem Zweck wurden die Datenbanken Embase in den Jahren 1974 bis 2009 und Medline von 1960 bis 2009 nach retrospektiven und prospektiven Studien durchsucht. Es wurden insgesamt fast 32.000 schwangere Frauen jeder ethnischer Herkunft und Gesellschaftsschicht mit Schwangerschaftsdiabetes einbezogen und mit normoglykämischen Frauen einer Kontroll-

gruppe verglichen. Als Outcome wurde die Entwicklung eines DM Typ 2 mindestens sechs Wochen nach Ende der Schwangerschaft definiert. Dieser wurde durch einen oralen Glukosetoleranztest oder einen Nüchternglukosetest nach den international gültigen Kriterien definiert. Kohortenstudien mit Frauen, welche bereits einen präkonzeptionellen Diabetes aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Das Ergebnis zeigte für Frauen mit GDM ein siebenfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines DM Typ 2 im Vergleich zu Frauen mit normoglykämischer Schwangerschaft.

Dieser Zusammenhang zwischen GDM und DM Typ 2 und der Tatsache, dass viele Risikofaktoren für beide Krankheiten die gleichen sind (z.B. familiäre Disposition, erhöhter BMI, höheres Alter, asiatische Abstammung), ebenso wie das Faktum, dass in beiden Fällen dieselben Genvariationen gefunden wurden, könnten auch darauf hinweisen, dass es eine gemeinsame Ursache für beide Erkrankungen gibt (Kim, Newton & Knopp 2002, Lauenborg et al. 2009)

Eine weitere Studie, welche den Zusammenhang zwischen GDM und DM Typ 2 untersuchte, wurde an der Universität Toronto in Kanada durchgeführt (Feig et al. 2008). Dabei wurden aus der Datenbank der nationalen Gesundheitsbehörde Schwangerschaften aus Ontario innerhalb eines Zeitraums von 7 Jahren (1. April 1995 bis 31. März 2002) erfasst, wobei genau wie bei Bellamy et al. Frauen mit präexistentem Diabetes vor der Schwangerschaft ausgeschlossen wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren mehr als eine Geburt im Referenzzeitraum, Alter < 16 oder >50, nicht eindeutig dem Wohnort zuordenbar, weggezogen oder gestorben bevor das Studien follow up begann. Somit wurden von den insgesamt 914.971 Geburten im Referenzzeitraum nur 633.449 in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden Datenbankeinträge im Median 5,4 im Maximum neun Jahre nach der Geburt ausgewertet. Als Ergebnis zeigte sich eine Diabetesrate von 18,9 % nach neun Jahren bei Frauen, welche einen GDM hatten. Im Vergleich dazu entwickelten nur 2,0 % der Frauen ohne GDM einen DM Typ 2 (vgl. Abb. 3).

Dabei wurde GDM als signifikantester Risikofaktor für die Entwicklung des DM Typ 2 eingestuft. In den ersten neun Monaten nach der Geburt stieg die Wahrscheinlichkeit einen Diabetes zu entwickeln am stärksten an, sodass nach dieser Zeit bereits 3,7 % der Frauen betroffen waren. Als Begründung dafür vermuteten die Autoren, dass es sich dabei um Schwangere handelte, welche bereits vor der Schwangerschaft einen bis dahin unentdeckten latenten Diabetes hatten, welcher

dann durch den GDM diagnostiziert werden konnte. Nach diesem ersten Anstieg blieb die Zuwachsrate allerdings konstant.

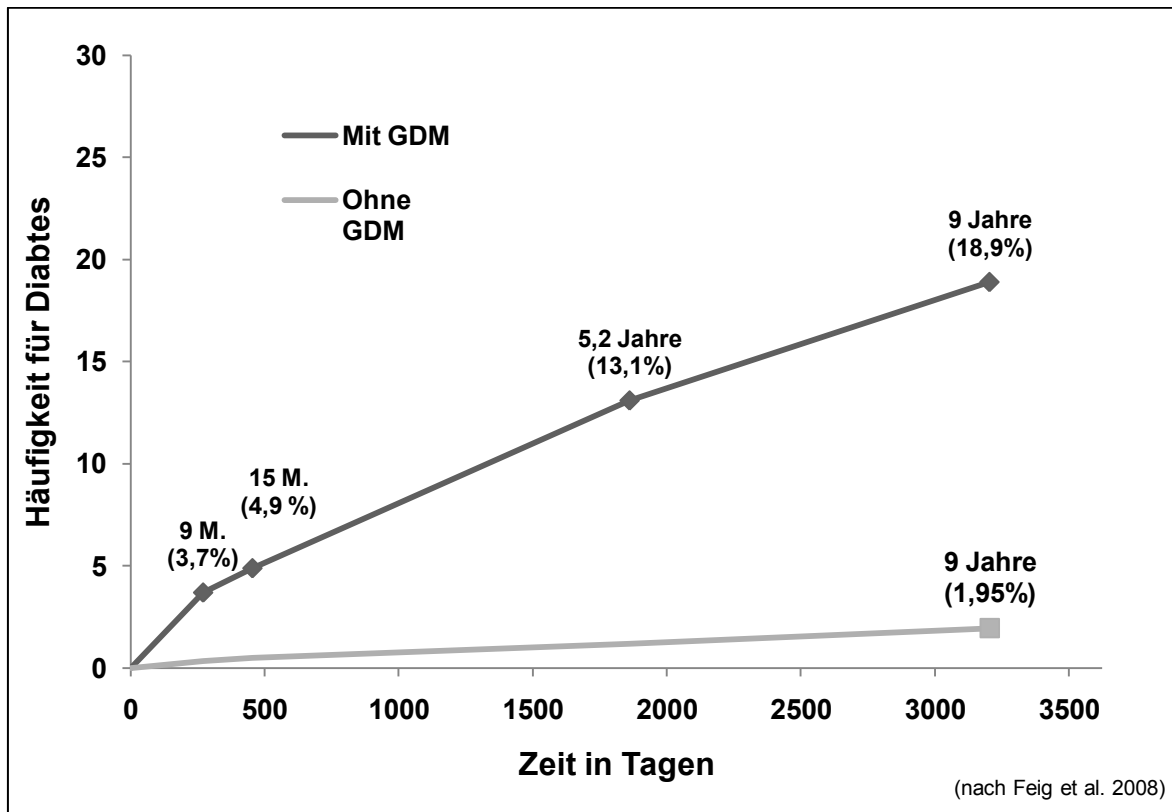


Abbildung 3: Häufigkeit für DM Typ 2 nach GDM

3.1.2 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (MS) beschreibt einen zusammenhängenden Symptomenkomplex bestehend aus Hypertonie, Dyslipidämie (Triglyceride erhöht, HDL erniedrigt), erhöhten Nüchtern-glukose-Werten und Stammfettsucht. Es wird als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes gesehen. Es wurden seit 2001 insgesamt vier relativ ähnliche Diagnosekriterien für das metabolische Syndrom veröffentlicht, wobei durch das Joint Scientific Statement von 2009 (vgl. Tabelle 4) versucht wurde eine Vereinheitlichung zu schaffen (Alberti et al. 2009).

Risikofaktoren	Grenzwerte (mind. 3 von 5)
abdominale Adipositas	Männer > 100 cm Frauen > 90 cm (österreichische Grenzwerte)
Triglyceride	≥ 150 mg/dl oder Medikation
HDL-Cholesterol	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation
Blutdruck	Syst.: ≥130 mmHg Diast.: ≥ 85 mmHg oder Medikation
Nüchtern-Plasmaglukose	≥ 100 mg/dl oder Medikation
(nach Alberti et al. 2009)	

Tabelle 4: Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms

Es wurden bereits einige Studien durchgeführt, welche einen Zusammenhang zwischen GDM und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung des metabolischen Syndroms beobachteten.

So untersuchte eine amerikanische Forschergruppe in einer primär kaukasischen Population in Amerika 106 Frauen mit GDM und verglichen diese mit 101 Frauen einer Kontrollgruppe ohne GDM (Verma et al. 2002). 11 Jahre nach der Geburt hatten 27,2 % der Frauen aus der GDM Gruppe ein metabolisches Syndrom entwickelt, in der Kontrollgruppe waren es dagegen nur 8,2 %.

Die Universitätsklinik in Kopenhagen führte 2005 ebenfalls eine Studie durch und untersuchte dabei die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Frauen, welche einen GDM hatten, der nur diätetisch behandelt wurde und verglichen diesen mit einer Kontrollgruppe (Lauenborg et al. 2005). Als Kriterien für das metabolische Syndrom wurden die drei am häufigsten angewandten Richtlinien genommen, da es zu dieser Zeit noch keine einheitlichen Empfehlungen gab. Diese waren Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001, World Health Organization (WHO) 1999 und European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR 2002). Im Median von 9,8 Jahren nach der errechneten Schwangerschaftsdauer wurden insgesamt 481 Frauen aus Dänemark mit 1.000 Frauen aus einer dem Alter angepassten Kontrollgruppe verglichen. Das Ergebnis zeigte eine dreimal höhere Prävalenz für das metabolische Syndrom bei Frauen mit GDM im Vergleich zu Frauen in der Kontrollgruppe. Bei übergewichtigen Frauen mit GDM war die Prävalenz sogar um das Siebenfache im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen mit GDM erhöht. Die Ergebnisse waren allesamt unabhängig davon, welche der Richtlinien angewandt wurde.

Eine 2010 von der American Diabetes Association (ADA) veröffentlichte Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Stilldauer und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Frauen mit und ohne GDM (Gunderson et al. 2010). Zusammenfassend lässt sich dabei behaupten, dass eine längere Stilldauer mit einer geringeren Inzidenz für das metabolische Syndrom einher geht. Dieses Ergebnis wurde allerdings für GDM und nicht-GDM Schwangerschaften gleichermaßen festgestellt. Unterschiede in der Führung des Lebensstils konnten diese Zusammenhänge nicht erklären.

Somit könnte Stillen auch in diesem Zusammenhang einen möglichen Aspekt der Reduktion von Langzeitfolgen eines GDM darstellen, auch wenn den Autoren zufolge noch weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig ist, um die genauen Zusammenhänge zu verstehen.

3.1.3 Kardiovaskuläres Risiko

Alle Risikofaktoren, welche das metabolische Syndrom umfassen (vgl. Abb. 4), ebenso wie ein DM Typ 2 erhöhen für sich allein schon die Gefahr für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Aus diesem Grund stellt ein Schwangerschaftsdiabetes für Frauen auch ein deutliches Risiko für die Entwicklung ebendieser Erkrankungen dar. Dies wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen.

So untersuchte Carr et al. 2006, ob bei Frauen mit GDM und Verwandten ersten Grades, welche an Diabetes erkrankt waren, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht ist (Carr et al. 2006). Insgesamt wurden dazu in dieser Querschnittstudie 332 Frauen mit und 663 Frauen ohne GDM untersucht. Als Datenquelle diente die GENNID Studie (Genetics of Non-Insulin dependent Diabetes), welche in den USA in den Jahren 1993 bis 2001 durchgeführt wurde. Das Ziel dieser Studie war ursprünglich die genetischen Grundlagen für Diabetes zu erforschen, weswegen genaues Datenmaterial der ca. 1.000 Probandinnen vorlag. Das Ergebnis der Studie von Carr et al zeigte, dass Frauen nach GDM im Vergleich zur Kontrollgruppe öfter an Bluthochdruck erkrankten (46,8 % im Vergleich zu 37,0 %), antihypertensive Medikation benötigten (44,5 % im Vergleich zu 35,4 %) und früher an Hypertonie erkrankten (40,0 Jahre \pm 1,0 im Vergleich zu 47,8 \pm 0,9). Ebenso litten mehr Frauen nach einem Schwangerschaftsdiabetes unter Dyslipidämien (18,4 % im Vergleich zu 13,7 %), benötigten Medikamente zur Behandlung (18,4 % im Vergleich zu 13,7 %) und erkrankten auch früher daran (47,6 Jahre \pm 1,3 im Vergleich zu 51,9 Jahre \pm 1,0). Ebenso wie die kardiovaskulären Risikofaktoren zunahmen, stieg auch das Risiko für eine Erkrankung der Koronararterien und/oder einen Schlaganfall (OR 1,85, CI 1,21-2,82).

Zusammenfassend lieferte die Studie Evidenz dafür, dass ein vorangegangener Schwangerschaftsdiabetes als Langzeitfolge eine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen mit sich bringt, vor allem wenn in der direkten Verwandtschaft bereits Diabetes diagnostiziert wurde. Außerdem treten diese Erkrankungen auch zu einem früheren Zeitpunkt auf, als dies bei Frauen ohne durchgemachten GDM der Fall ist.

Eine von Shah et al. im Jahr 2008 durchgeführte Studie untersuchte ebenfalls, ob es einen Zusammenhang zwischen GDM und dem späteren kardiovaskulären Risiko gibt (Shah, Retnakaran & Booth 2008). Der Unterschied zu Carr et al. war

dabei laut den Autoren, dass es sich in diesem Fall um eine Kohortenstudie mit deutlich genauerer Endpunkterfassung handelte. So wurden bei Carr et al. die kardiovaskulären Studienendpunkte wie Schlaganfall und/oder Herzinfarkt nur durch Selbstberichte der Probandinnen erfasst. In der Studie von Shah et al. wurde das primäre Outcome für CVD (kardiovaskuläre Erkrankungen) als Krankenhauseinweisung wegen akutem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronararterienbypass, koronarer Angioplastie oder Carotisendarterektomie definiert.

Außerdem war das Kollektiv mit 351.685 Probandinnen im Vergleich zu Carr et al. deutlich größer und die Beobachtungszeit im Median von 11,5 Jahren länger als bei der Vorgängerstudie. Damit war die Studie laut den Autoren die erste in dieser Form und zeigte ebenfalls, dass junge Frauen mit einem GDM ein wesentlich höheres Risiko für CVD haben als Frauen, die nicht an einem Schwangerschaftsdiabetes erkrankt sind. Als Hauptrisikofaktor dafür wird die Entwicklung eines DM Typ 2 als Folge des GDM angesehen (vgl. 3.1.1). Die Ergebnisse der Studie von Carr et al. konnten ebenfalls bestätigt werden, da die Odds Ratios für CVD und CAD (Koronararterien Erkrankung) gleich blieben (1,85 und 1,58).

Eine sehr große, in Harvard durchgeführte, longitudinale Kohortenstudie beschäftigte sich mit dem Risiko für Hypertonie nach GDM Schwangerschaften (Tobias et al. 2011). Dazu wurden insgesamt 25.305 Frauen untersucht, welche zwischen 1991 und 2007 mindestens einmal schwanger waren (keine Mehrlingsschwangerschaft). In den 16 Jahren Follow Up entwickelten 1.414 Frauen einen GDM (5,6 %). Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entstehung von Bluthochdruck bei Frauen nach GDM um 26 % erhöht war. Das Ergebnis war unabhängig von Hypertonie in der Schwangerschaft und anschließendem Typ 2 Diabetes.

Eine aktuelle Querschnittstudie der Universität Minas Gerais in Belo Horizonte, Brasilien, verglich erstmals die Karotis Intima-Media Dicke von jungen Frauen mit vorangegangenen GDM mit der von Frauen mit metabolischem Syndrom und einer gesunden Kontrollgruppe (Freire et al. 2012). Dafür wurden insgesamt 169 Frauen im Alter zwischen 18 und 47 Jahren ins Studienprotokoll aufgenommen. In der post-GDM (pGDM) Gruppe waren 79 Frauen, welche weder rauchten noch in der Menopause waren und sich durchschnittlich $32,51 \pm 2,6$ Monate nach der Schwangerschaft befanden. Jede Erkrankung, welche frühere Schwangerschaften in der pGDM Gruppe beeinflusste, speziell solche, die eine Krankenhauseinwei-

sung notwendig machten (z.B. Preeklampsie), galten als Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden 30 Frauen, die nach dem GDM an metabolischem Syndrom erkrankten und weitere 60 gesunde Frauen als Vergleichsgruppe integriert. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren Alkoholismus, Drogenabusus, Urämie, Leber-, rheumatologische Erkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen. Alle Teilnehmerinnen wurden einer strengen körperlichen Untersuchung unterzogen, welche auch die Bestimmung des BMI und Hüftumfang beinhaltete. Des Weiteren wurden Nüchternblutglukose, Gesamtcholesterin und Triglyceride laborchemisch bestimmt. Die Ultraschalluntersuchung der Karotis Intima-Media Dicke führte ein für den klinischen und metabolischen Status der Patientinnen verblindeter Untersucher durch. Die Ergebnisse der Messungen wurden nochmal durch einen zweiten erfahrenen Ultraschalluntersucher kontrolliert, wobei die Abweichungen zwischen beiden Untersuchern unter 10 % blieben.

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich allerdings, dass die pGDM Gruppe, bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, sehr heterogen war. Die Gruppe bestand aus 15 Frauen mit normalem kardiovaskulärem Risikoprofil, 33 Frauen mit bestehendem metabolischen Syndrom (drei oder mehr Merkmale für MS) während der Rest bereits schon mindestens ein bis zwei Risikofaktoren für MS aufwies. Aufgrund der Heterogenität wurde die pGDM Gruppe für eine bessere graphische Auswertung in drei Untergruppen aufgeteilt: pGDM ohne Risikofaktoren, pGDM mit Risikofaktoren, pGDM mit MS (vgl. Abbildung 6). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich folgende Ergebnisse: pGDM ohne Risikofaktoren $0,55 \pm 0,02$ vs. $0,49 \pm 0,01$, pGDM mit Risikofaktoren $0,53 \pm 0,01$ vs. $0,49 \pm 0,01$, pGDM mit MS $0,54 \pm 0,01$ vs. $0,49 \pm 0,01$.

Somit lässt sich abschließend festhalten, dass ein GDM in der Vergangenheit für Frauen ein erhöhtes Risiko für Veränderungen der Karotis Media-Intima Dicke birgt. Dabei stellt die ultraschallgestützte Messung der Karotis Media-Intima Dicke ein einfaches Verfahren dar, welches gleichzeitig einen guten Vorhersagewert für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfall, Koronarerteriosklerose) liefert (Lorenz et al. 2007). Der Zusammenhang zwischen GDM und erhöhter Karotis Intima-Media Dicke wurde außerdem unabhängig von der Anwesenheit von Risikofaktoren, welche normalerweise mit dem metabolischen Syndrom verknüpft werden, festgestellt (Freire et al. 2012)

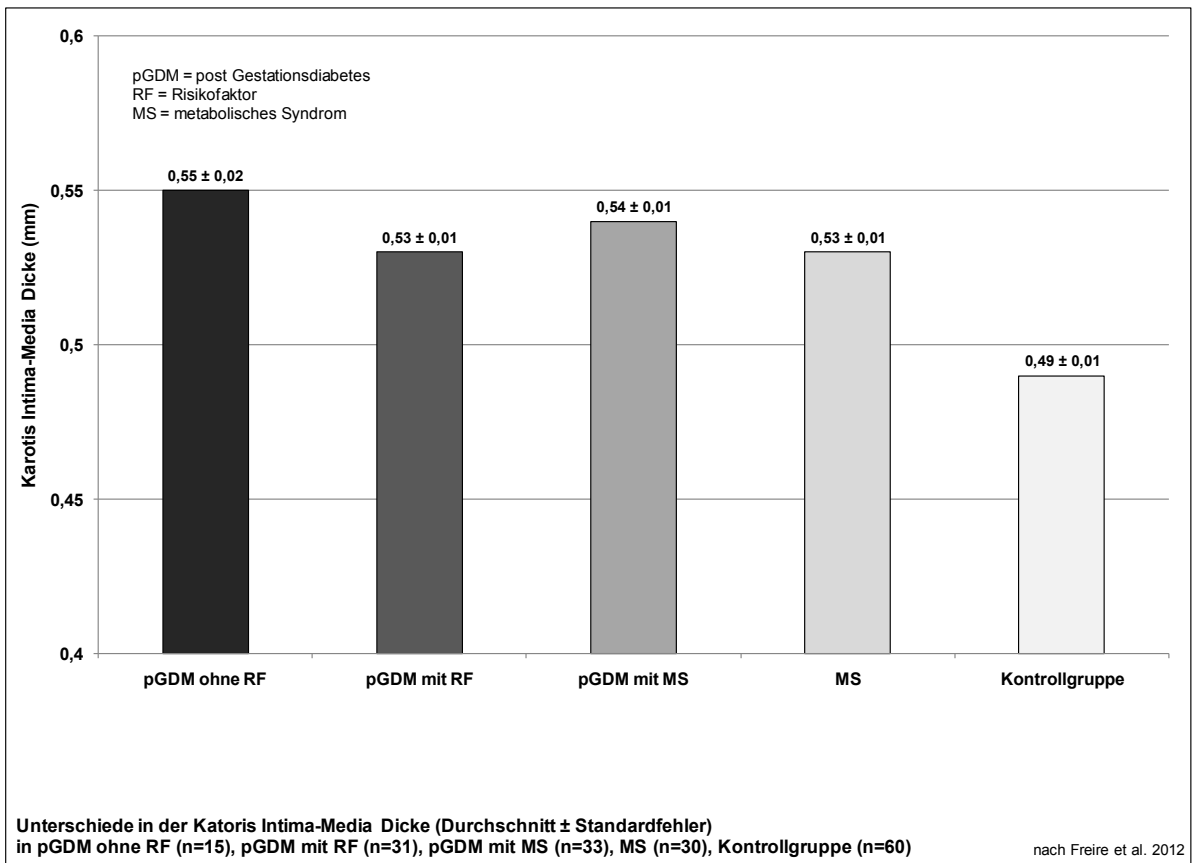


Abbildung 4: Unterschiede in der Karotis Intima - Media Dicke

3.1.4 Weitere Folgen

In einer 2012 veröffentlichten Kohortenstudie der School of Medicine in Taipei, Taiwan, wurde der Zusammenhang zwischen GDM und Harninkontinenz nach der Schwangerschaft untersucht (Chuang et al. 2012). Dabei wurde untersucht, ob der GDM einen unabhängigen Risikofaktor für Harninkontinenz in den ersten zwei Jahren nach der Geburt bei Erstgebärenden darstellt. Im Unterschied zu einer älteren Studie, welche nur auf Stressinkontinenz nach GDM untersuchte und als Querschnittstudie ohne Kontrollgruppe angelegt war (Kim et al. 2008) wurden bei Chuang et al. als Outcome-Variablen alle Inkontinenzvarianten (Stress- und Dranginkontinenz sowie eine Kombination aus beiden) berücksichtigt. Außerdem handelte es sich beim Studiendesign um eine longitudinale Kohortenstudie, was laut Chuang et al. besser zu dieser Fragestellung passte. Es wurden insgesamt 6.653 Frauen mit termingerechten Erstlingsschwangerschaften in den Jahren 2002 bis 2007 in die Studie mit einbezogen. Das Ergebnis zeigte, dass der GDM einen unabhängigen Risikofaktor für alle drei Formen der Harninkontinenz darstellt (OR 1,97 [1,56 -2,15]). Außerdem leiden Frauen nach einem GDM bis zu zwei Jahre nach der Geburt an einer deutlich ausgeprägteren Form der Stressinkontinenz. Die Dranginkontinenz und die kombinierte Form werden nur bis zu sechs Monate nach der Geburt durch den GDM verstärkt.

Somit zeigte die Studie einige neue Aspekte im Zusammenhang mit GDM und den längerfristigen Folgen für die Frau. Als erstes lässt sich festhalten, dass Frauen mit GDM mit größerer Wahrscheinlichkeit harninkontinent werden im Vergleich zu Frauen ohne GDM.

Des Weiteren zeigten am Ende des zweijährigen Beobachtungszeitraums Frauen mit GDM zu einem größeren Anteil mittelschwere bis schwere Symptome der Harninkontinenz als Frauen ohne GDM. Dies widerspricht gleichzeitig der allgemein verbreiteten Auffassung, dass die Auswirkungen des GDM auf die Frau direkt nach der Geburt wieder verschwinden.

Aufgrund der oben beschriebenen Probleme leiden Frauen mit GDM in der Zeit nach der Geburt unter einer deutlich schlechteren Lebensqualität als Frauen ohne GDM (Chuang et al. 2012).

3.2 Langzeitfolgen des GDM für das Kind

Eine diabetische Stoffwechsellage, egal ob schon vor der Schwangerschaft oder erst innerhalb entstanden, kann weitreichende Folgen für das entstehende Kind haben. So sind die direkten Folgen wie z.B. Diabetische Fetopathie, Wachstumsretardierung oder Makrosomie und geburtshilfliche Komplikationen ausreichend bekannt (vgl. 1.4). Durch die Forschung auf dem Gebiet der perinatalen Programmierung und durch neuere Studien, welche auch die Langzeitauswirkungen des GDM für die spätere Entwicklung des Kindes und seinem Krankheitsrisiko untersuchen, werden immer mehr dieser Zusammenhänge deutlich. Im Nachfolgenden sollen die Risiken für die Nachkommen diabetischer Mütter genauer betrachtet werden.

3.2.1 Störungen der Glukosetoleranz

Das zentrale Element des GDM, wodurch sich alle weiteren Probleme erklären lassen, stellt die mütterlich-kindliche Hyperglykämie mit daraus resultierendem kindlichem Hyperinsulinismus dar.

Die intrauterine Überversorgung mit Nährstoffen in Form von Glukose führt zu einer perinatalen Überstimulation der fetalen pankreatischen β -Zellen, was sich in einer Hyperplasie und Hyperaktivität äußert (Plagemann 2011).

Im nicht therapierten Fall führt diese „Glukosemast“ oft zur Makrosomie des Feten, was sich sehr bald nach der Geburt schon in einer herabgesetzten Insulinsensitivität äußert (Dyer et al. 2007).

Studien haben außerdem gezeigt, dass sich die neuroendokrinen Kontrollzentren an diese Bedingungen permanent anpassen und dadurch eine Schlüsselrolle in der Ätiopathogenese der Langzeitauswirkungen des GDM spielen (Plagemann 2004, Plagemann 2008). Die genauen Mechanismen dieser perinatalen Programmierung wurden bereits schon in Kapitel 1.2 beschrieben.

Hormonelle und ernährungsbedingte Fehlprogrammierung, welche durch prä- oder neonatale Überernährung induziert wird, führt insgesamt zu einem erhöhten Risiko für metabolische Erkrankungen wie Diabetes, kardiovaskuläre Beschwerden oder metabolisches Syndrom. Es wird in diesem Zusammenhang auch immer wieder vom Begriff des „diabesity“ gesprochen. Dadurch soll der Zusammenhang zwischen Diabetes und Obesity (Adipositas) verdeutlicht werden (Plagemann 2011).

Die gefundenen Zusammenhänge zwischen neonatalem Hyperinsulinismus (und Hyperleptinismus), welche als Ergebnis mütterlicher Hyperglykämie und/oder neonateler Überernährung entstehen, wurden von Plagemann in einem Schema zusammengefasst (vgl. Abbildung 5)

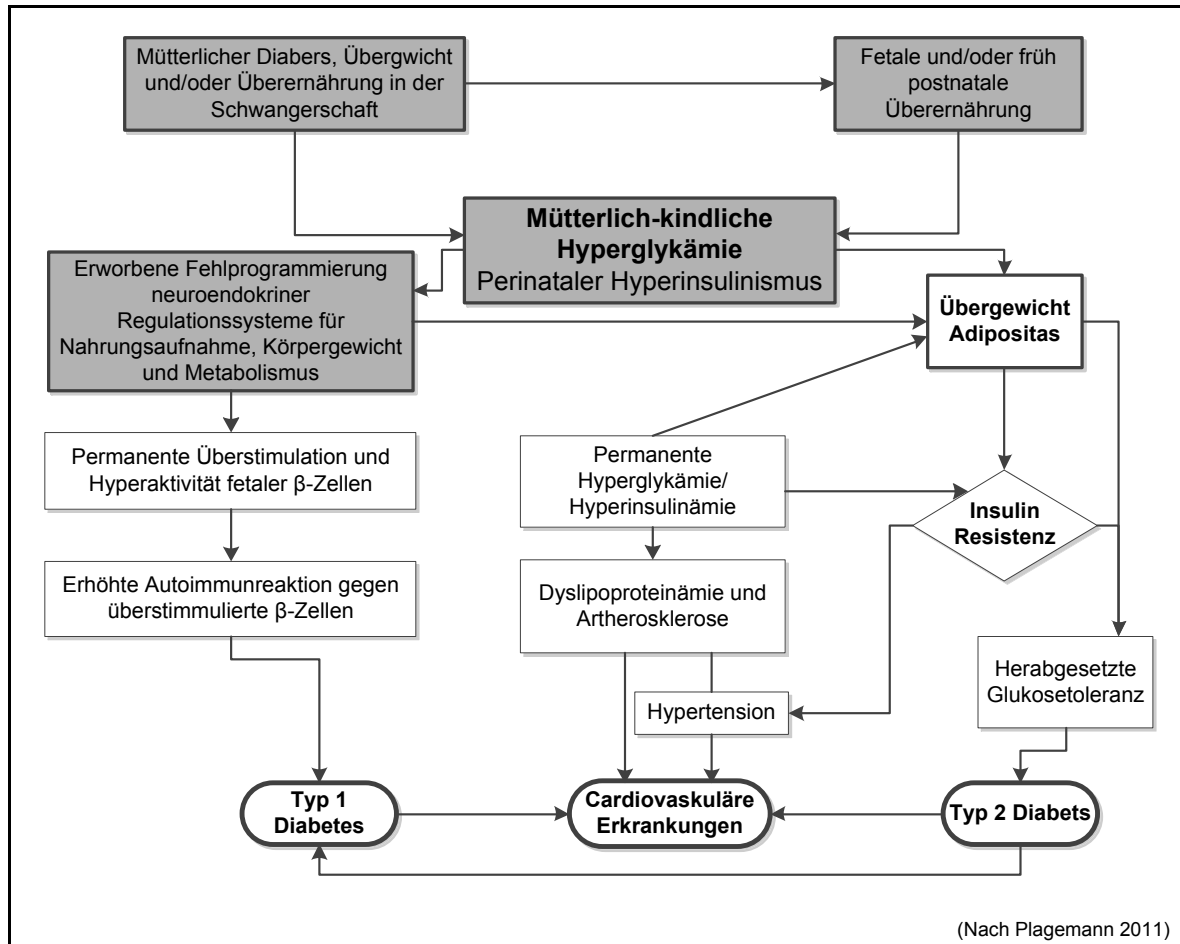


Abbildung 5: Potentielle Mechanismen zur prä- und postnatalen Prägung

Bei den Pima-Indianern im südlichen Arizona wurden longitudinale Diabetes Mellitus-Studien durchgeführt, da diese Bevölkerungsgruppe die höchste Inzidenz und Prävalenz für Typ 2 Diabetes vorweist (Knowler et al. 1978). Pettitt et al. veröffentlichten 1993 zu diesem Thema ein Review, in welchem aus allen bis dahin erschienenen Studien der Pima-Indianer die Langzeitfolgen einer diabetischen Schwangerschaft für den Nachwuchs untersucht wurden (Pettitt et al. 1993). Die Autoren kamen dabei zu dem Ergebnis, dass das Diabetesrisiko für Kinder von Müttern, welche Diabetes in der Schwangerschaft hatten, deutlich erhöht ist. Es wurde allerdings nicht zwischen GDM und Diabetes vor der Schwangerschaft unterschieden, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen erschwert.

Eine 1995 veröffentlichte Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung ob, es bei erwachsenen Nachkommen aus diabetischen Schwangerschaften zu einer herabgesetzten Glukosetoleranz kommt und ob es einen Zusammenhang zu fetalem Hyperinsulinismus gibt (Silverman et al. 1995). Dazu wurden die Nachkommen von Müttern mit GDM oder vorbestehendem Diabetes (insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM)) in einer prospektiven Studie von 1977 bis 1983 erfasst. Die fetale β -Zell Funktion wurde durch die Messung des Insulins im Fruchtwasser in der 32. – 38. SSW bestimmt. Postnatal wurden jährlich die Nüchtern-Plasmaglukose, der Zwei-Stunden-Wert und das Insulin bestimmt. Die Kontrollgruppe wurde einem einmaligen Glukosetoleranztest zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr unterzogen. Das Ergebnis bestätigte die Hypothese, dass ein mütterlicher Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung der Nachkommen darstellt (vgl. Abbildung 6). Dabei stieg das Risiko mit zunehmendem Alter an. So lag es unter 5 Jahren bei 1,2 %, nach 5 – 9 Jahren bei 5,4 % und nach 10 – 16 Jahren bei 19 %. Es konnten außerdem keine Unterschiede in der späteren Ausprägung der Glukosetoleranzstörung gefunden werden, wenn man die beiden Gruppen (vorbestehender Diabetes und GDM) miteinander verglich.

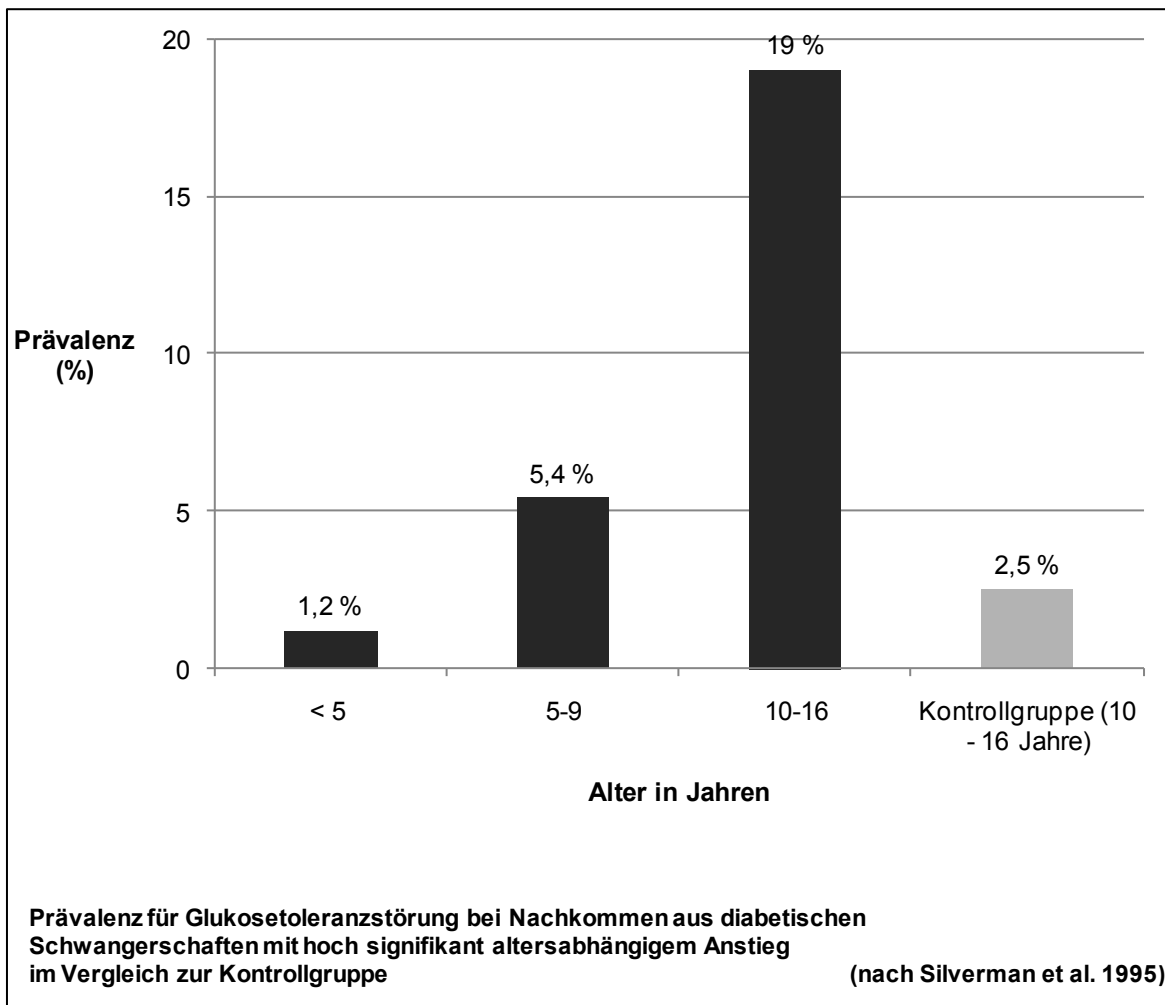


Abbildung 6: Prävalenz für Glukosetoleranzstörung

Eine Forschergruppe der Technischen Universität München fand ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz mittels des HOMAR-IR Index (siehe folgend) bei Nachkommen von Müttern, welche an GDM erkrankt waren (Boerschmann et al. 2010). Sie konnten zeigen, dass die Insulinresistenz bei Kindern aus GDM Schwangerschaften im Vergleich zu Diabetes Typ 1 oder Nicht-Diabetischen Müttern erhöht war.

Eine 2009 in Polen durchgeführte Studie berichtete ebenfalls von einer erhöhten Prävalenz für Insulinresistenz bei Nachkommen aus diabetischen Schwangerschaften (Wroblewska-Seniuk, Wender-Ozegowska & Szczapa 2009). Dabei wurden insgesamt 43 Kinder aus Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes und 34 Kinder aus GDM Schwangerschaften bezüglich Insulinresistenz und Insulinsensitivität miteinander verglichen. Die Kontrollgruppe bestand aus 108 Kindern

derselben Altersgruppe, wobei deren Mütter eine normale Glukosetoleranz (negativer OGTT zwischen 24. und 28. SSW) aufwiesen.

Für die Bestimmung der Insulinresistenz und der Insulinsensitivität wurden folgende Indices verwendet:

- Insulin/Glucose (I/G) Index:

$$(I/G) = \frac{\text{Insulin } [\mu\text{IU/ml}]}{\text{Glukose } [\text{mg/dl}]}$$

- Homeostasis model assessment index – Insulin Resistance (HOMAR-IR)

$$\text{HOMAR-IR} = \frac{\text{Insulin } [\mu\text{IU/ml}] \times \text{Glukose } [\text{mmol/l}]}{22,5}$$

Referenzbereich: < 2,5 (Cut-Off für Insulinresistenz)

(Labor Dr. Limbach & Kollegen, Heidelberg 2011)

- Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(I0) [\mu\text{IU/ml}] + \log(G0) [\text{mg/dl}]}$$

- Insulin sensitivity index – fasting glucose to insulin ratio (FGIR)

$$\text{FGIR} = \frac{\text{Nüchternglukose } (\text{mg/dl})}{\text{Nüchterninsulin } (\mu\text{IU/ml})}$$

Das Ergebnis zeigte zum einen, dass Übergewicht und Adipositas in der GDM Gruppe häufiger auftrat als in den beiden anderen. Wobei zu beachten gilt, dass der Confounder des mütterlichen präkonzeptionellen BMI nicht mit einbezogen wurde (vgl. 3.2.1).

Nüchtern-Glukose und der HbA_{1c}-Wert wiesen keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei Gruppen auf. Allerdings zeigte sich in der GDM Gruppe eine höhere Insulinresistenz (HOMAR-IR und I/G) und eine verminderte Insulinsensitivität (QUICKI und FGIR) im Vergleich zur Gruppe mit vorbestehendem Diabetes und auch zur Kontrollgruppe. Allerdings war der Unterschied zwischen der GDM Gruppe und der Gruppe mit vorbestehendem Diabetes statistisch nicht signifikant. Es wurde ebenfalls, wie auch schon bei Silverman et al., keine unterschiedliche Ausprägung der Glukosetoleranzstörung zwischen GDM und vorbestehendem Diabetes gefunden.

Die Autoren wiesen auch darauf hin, dass eine rechtzeitige Diagnose des GDM mit anschließender adäquater Therapie sehr wichtig sei, aber dass trotz moderner Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten das Risiko für Kinder nach einer diabetischen Schwangerschaft für Kurz- und Langzeitfolgen erhöht bleibt.

In einer aktuelleren Studie von Egeland et al. wurde das Mutter-Tochter-Risiko für Insulinresistenzen und kardiovaskuläre Erkrankungen 15 Jahre nach GDM untersucht (Egeland, Meltzer 2010). Das Ergebnis brachte eine sehr niedrige Prävalenz für Typ 2 Diabetes bei den Töchtern von 1,1 %. Die Autoren begründen dieses gering signifikante Ergebnis damit, dass vor allem in der Subgruppenanalyse der Insulinresistenz sehr geringe Fallzahlen vorlagen.

3.2.2 Übergewicht und metabolisches Syndrom

Kinder, welche in der Schwangerschaft von einem mütterlichen Schwangerschaftsdiabetes betroffen waren, haben ein erhöhtes Risiko übergewichtig oder adipös zu werden (Kim, Sharma & Callaghan 2012, Whitaker et al. 1998, Gillman et al. 2003). Dies führt zur Auffassung, dass ein GDM, welcher den Fötus in der Schwangerschaft einer hyperglykämischen Umgebung aussetzt, auch den Auslöser für die spätere Adipositas darstellt. Da aber mütterliches Übergewicht und Adipositas einen häufigen Prädiktor für die Entwicklung eines Schwangerschaftsdiabetes darstellt, ist dies gleichzeitig auch eine häufige Störvariable in vielen Studien (Kim, Sharma & Callaghan 2012).

Im Journal für „Experimental Diabetes Research“ erschien 2011 zu dieser Thematik ein Review, in welchem der Effekt des GDM auf die Nachkommen untersucht wurde. Es wurde dabei zum ersten Mal speziell die Frage geklärt, ob es wirklich einen direkten Zusammenhang zwischen GDM und kindlichem Übergewicht gibt, oder ob dieser eher mütterlichem Übergewicht und Adipositas zugeschrieben werden muss (Kim et al. 2011). Zu diesem Zweck wurden mithilfe von PubMed 1.362 potentiell relevante Studien von 1990 bis 2011 identifiziert. Aus diesen Studien konnten 144 ausgewählt werden, welche von einem positiven Zusammenhang zwischen mütterlichem GDM und kindlichem Übergewicht berichteten. Insgesamt entsprachen allerdings nur 12 Studien den Einschlusskriterien (Boerschmann et

al. 2010, Wroblewska-Seniuk, Wender-Ozegowska & Szczapa 2009, Whitaker et al. 1998, Gillman et al. 2003, Boney et al. 2005, Buzinaro et al. 2008, Hillier et al. 2007, Lawlor et al. 2010, Malee et al. 2002, Pirkola et al. 2010, Tam et al. 2008, Wright et al. 2009), alle anderen wurden wegen methodischer Mängel ausgeschlossen (kein Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studiendesign, der Zusammenhang zwischen GDM und kindlichem Übergewicht wurde nicht klar herausgearbeitet oder es wurde nicht zwischen vorbestehendem Diabetes und GDM unterschieden). Von den eingeschlossenen Studien waren sechs aus den USA, während die restlichen aus Deutschland, Brasilien, England, Hong Kong, Finnland und Polen stammten. Dadurch wurden auch Studienpopulationen verschiedener Ethnizitäten miteinander verglichen.

In allen 12 Studien wurde von einem positiven Zusammenhang zwischen mütterlichem GDM und späterem kindlichen Übergewicht berichtet. Nachdem allerdings die Ergebnisse, bezogen auf die Störvariable (Confounder) des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft angepasst wurden, konnte dafür kein signifikanter Zusammenhang mehr festgestellt werden. Insgesamt hatten alle Autoren bis auf drei (Gillman et al., Lawlor et al., Hiller et al.) die Störvariable „mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft“ in ihren Auswertungen nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt. Dabei stellt mütterliches Übergewicht einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM dar. So haben Frauen mit Übergewicht oder Adipositas ein bis zu achtmal höheres Risiko einen GDM zu entwickeln im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (Chu et al. 2007).

Eine weitere Studie von Catalano et al. zeigte ebenfalls, dass Übergewicht vor der Schwangerschaft einen signifikanten Einfluss darauf hatte, dass die Nachkommen in der höchsten BMI -Perzentile waren und zwischen 6 – 11 Jahren eine metabolische Dysregulation entwickelten (Catalano et al. 2009).

Weitere Störvariablen, welche bisher noch in keiner Studie berücksichtigt wurden, sind: mütterliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, mütterlicher und kindlicher Lebensstil sowie genetische Faktoren (Kim et al. 2011)

Somit stellt der GDM damit eher ein Zwischenstück zwischen mütterlichem und kindlichem Übergewicht dar und kann nicht so sehr im direkten Zusammenhang gesehen werden (Kim, Sharma & Callaghan 2012).

Dieses Ergebnis wurde auch durch die Studie von Pirkola et al. bestätigt. Die Autoren fanden heraus, dass bei Müttern mit GDM die Prävalenz für Übergewicht bei

den Nachkommen im Alter von 16 Jahren bei 40 % lag, wenn die Mutter selbst in der Schwangerschaft übergewichtig war. War sie allerdings normalgewichtig, entwickelte aber trotzdem einen GDM, so lag die Prävalenz für Übergewicht bei den Nachkommen mit 16 Jahren nur bei 8,2 %. In der Vergleichsgruppe mit Frauen ohne GDM betrug die Prävalenz für Übergewicht bei den Nachkommen 27,9 % wenn die Mutter selber übergewichtig war und 13,5 % wenn die Mutter normalgewichtig war (Pirkola et al. 2010).

Somit lässt sich zusammenfassen, dass mütterliches Übergewicht allein schon ein großes Risiko für den Nachwuchs bringt selbst übergewichtig zu werden. Der Schwangerschaftsdiabetes tritt in vielen Fällen dann nur als Folge des mütterlichen Übergewichts auf und wird deswegen oft im Zusammenhang mit Gewichtsproblemen der Nachkommenschaft gebracht. Allerdings konnten die zuvor beschriebenen Studien zeigen, dass nicht der GDM sondern vielmehr das Übergewicht der Mutter an sich das Problem ist.

Trotzdem konnten Tiermodelle nachweisen, dass die fetale Exposition in einer hyperglykämischen Umgebung zu einer Fehlprogrammierung wichtiger Strukturen im Gehirn führt und damit eine mögliche Prädisposition für z.B. metabolisches Syndrom darstellen kann (vgl. 1.2).

3.2.3 Kardiovaskuläres Risiko

Fetaler und neonataler Hyperinsulinismus stellt durch eine persistierende Fehlprogrammierung fundamentaler neuronaler Kontrollsysteme ein Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen dar (vgl. Abbildung 5) (Plagemann 2011, Gillman 2005).

In einer 2012 veröffentlichten Studie der LMU München wurde untersucht, ob ein GDM einen relevanten Effekt für die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Nachkommen hat (Beyerlein et al. 2012). Dazu wurden aus der "Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)" des Robert Koch Instituts (Holling et al. 2012) Daten von 12.542 Kinder im Alter zwischen 3 und 17 Jahren (Durchschnitt 10,3 Jahre) ausgewertet. Bei Nachkommen aus GDM Schwangerschaften wurden Körperzusammensetzung, Blutdruck, HbA_{1c} und Cholesterinwerte als kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmt und mit und ohne die

Störvariable des mütterlichen BMI ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass ein GDM weder auf den späteren kindlichen Blutdruck, noch auf die Cholesterolvere eine Auswirkung hatte. Obwohl laut International Obesity Task Force (IOTF) Standards (Cole et al. 2000) 18,3 % der untersuchten Kinder als übergewichtig und 4,5 % als adipös klassifiziert wurden, konnte diese vermeintliche Auswirkung des GDM vollständig durch den mütterlichen BMI erklärt werden. Laut den Autoren stellt der GDM damit kein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen des Kindes dar mit Ausnahme einer erhöhten Insulinresistenz.

Eine 2010 veröffentlichte Studie bestimmte ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko von Kindern aus GDM Schwangerschaften (West et al. 2011). Dazu wurden Daten aus einer retrospektiven Kohorte von Kindern zwischen 6 – 13 Jahren erhoben. Der Geburtszeitraum lag zwischen 1994 und 2002. Es wurde gezielt nach einem Zusammenhang zwischen der intrauterinen GDM-Exposition und dem späteren kardiovaskulären Risiko gesucht. Dabei wurden Faktoren wie Demographie, Pubertätsstadium, mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft und der erreichte BMI des Nachwuchses mit einbezogen. Zur Bestimmung kardiovaskulärer Risikofaktoren wurden folgende Messungen vorgenommen:

- BMI ($= \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$)
- Hüftumfang
- Blutdruck
- Labormessungen
 - Nüchtern glukose und Lipide
 - Insulin
 - Adiponectin und Leptin
 - Freie Fettsäuren
- endotheliale Marker
 - Intracellular adhesion molecule 1 (ICAM1)
 - Vascular adhesion molecule 1 (VCAM1)
 - E-selectin
- HOMAR-IR

Es wurde für das Screening des Schwangerschaftsdiabetes ein 1h 50g OGTT zwischen 24. bis 28. SSW in allen nicht-diabetischen Schwangerschaften durchgeführt. Bei Werten $\geq 7,7$ mmol/l wurde ein diagnostischer 3h 100g OGTT durchgeführt.

Die Auswertung zeigte, dass bei GDM-exponierten Nachkommen das E-selectin um 29 % und VCAM1 um 11 % höher war als bei nicht-exponierten. Diese Marker sind ein Nachweis für eine endotheliale Aktivierung (Videm, Albrigtsen 2008) und initiieren mit Hilfe von zellulären Adhäsionsmolekülen, Monozyten und Lymphozyten den arteriosklerotischen Prozess. Da diese präklinische Phase für viele Jahrzehnte erhalten bleibt, legt sie somit einen sehr frühen Grundstein für das spätere kardiovaskuläre Risiko.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die intrauterine GDM-Exposition in signifikantem Zusammenhang mit vergrößertem Hüftumfang der Nachkommen einhergeht. Dieses Ergebnis blieb auch nach der Anpassung der Störvariablen des mütterlichen präkonzeptionellen BMI erhalten.

Es konnte gezeigt werden, dass andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie gesteigerter systolischer Blutdruck, um 34 % gesteigerter Leptin-Spiegel und um 12 % verminderter Adiponektin-Spiegel sowie erhöhte Blutfette direkt durch den mütterlichen BMI beeinflusst werden. Sie sind damit nicht in direktem Zusammenhang zum Schwangerschaftsdiabetes zu sehen.

Die größte Limitation dieser Studie dürfte die mangelhafte Darstellung der GDM Diagnosekriterien sein. So wurde der 1h 50g OGTT bei Werten $\geq 7,7$ mmol/l durch einen 3h 100g OGTT ergänzt, was keine Übereinstimmung zu den 2010 veröffentlichten IADPSG Richtlinien darstellt (IADPSG Consensus Panel 2010). Die Diagnose des GDM wurde dann nach Grenzwerten einer 1979 veröffentlichten Richtlinie gestellt, von welcher weder Autoren noch Inhalt verfügbar waren (Diabetes 1979). Dadurch sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar, da nicht klar ersichtlich ist, ab welchem Glukose-Grenzwert eine Frau der GDM Gruppe zugeordnet wurde und somit die Nachkommen als „exponiert“ galten.

3.2.3.1 Methoden zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos

In einem 2012 veröffentlichten Review wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung des vaskulären Risikoprofils bei Nachkommen diabetischer Mütter vorgestellt (Marco et al. 2012). Dabei wurde den erschwerten Untersuchungsbedingungen sowohl intrauterin als auch beim Neugeborenen Rechnung getragen, indem primär nichtinvasive und einfach durchzuführende Methoden beschrieben wurden.

Karotis Intima-Media Dicke (cIMT)

Bei dieser Messmethode, welche auch bei Erwachsenen zur Bestimmung des Artheroskleroserisikos herangezogen wird (vgl. 3.1.3), wird auf nichtinvasivem Weg ultraschallgestützt die Dicke der Intima- und Mediaschichten der Arteria Carotis gemessen. In diesem Zusammenhang wurden in der Pädiatrie viele Studien durchgeführt, die einen Zusammenhang zwischen zunehmender cIMT und Übergewicht (Woo et al. 2004), familiärer Hypercholesterinämie (Tonstad et al. 1996), Kawasaki Syndrom (Noto et al. 2001) und Bluthochdruck (Lande et al. 2006) zeigen konnten. Da die Ultraschalldiagnostik kein Strahlenrisiko mit sich bringt, nicht invasiv und sehr günstig ist kann sie in der Kinderheilkunde sehr gut angewendet werden. Für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos bei Kindern diabetischer Mütter noch im Mutterleib, ist diese Methode allerdings nicht sehr aussagekräftig. Laut den Autoren, kann die cIMT frühestens ab dem 2. Lebensjahr vernünftige Aussagen liefern, da dann ein guter Zugang zu den Carotiden und eine möglichst ruhige Lagerung der Kinder möglich ist (Marco et al. 2012).

Aorta Intima-Media Dicke (aIMT)

Während die cIMT bei Neugeborenen nicht oder sehr schlecht bestimmt werden kann, ist dies für die aIMT möglich. So konnte eine Studie aus Deutschland zeigen, dass die aIMT bei makrosomen Neugeborenen von Müttern mit Diabetes (GDM und vorbestehender Diabetes) im Vergleich zu makrosomen Kindern von Müttern ohne GDM und einer nicht makrosomen GDM-Vergleichsgruppe vergrößert war (Koklu et al. 2007). Dadurch wird vermutet, dass die Nachkommen diabetischer Mütter nicht einfach nur aufgrund ihres höheren Geburtsgewichts ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, sondern dass dies noch anderen, bisher nicht geklärten Mechanismen zu Grunde liegt. Mit der aIMT

Messung lassen sich schon sehr frühe Veränderungen im Gefäßsystem feststellen, was die Möglichkeiten für eine rechtzeitige Behandlung verbessern könnten.

Augen-Fundus Untersuchung

Die Netzhaut bietet die einzigartige Möglichkeit, einen direkten Einblick in das Kapillarbett zu nehmen. Dadurch könnten schon frühe arteriosklerotische Veränderungen erkannt werden und somit das kardiovaskuläre Risiko des Kindes bestimmt werden.

In einer Studie wurden Typ2 Diabetiker im Alter zwischen 13 und 21 Jahren mithilfe einer digitalen Fundusfotografie untersucht und mit einer altersangepassten Kontrollgruppe verglichen (Bronson-Castain et al. 2009). Dabei konnten signifikante Anzeichen einer frühen fokalen retinalen Neuropathie festgestellt werden. Diese zeigten sich in Form einer Netzhautverdünnung und einer venösen Dilatation. Es wurden bisher allerdings noch keine großen Studien bei Neugeborenen nach einer GDM Schwangerschaft durchgeführt. Die Methode der Fundusfotografie stellt eine mögliche Untersuchung zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos dar, allerdings ist die Studienlage zum heutigen Zeitpunkt noch nicht überzeugend (Marco et al. 2012).

Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalluntersuchung ermöglicht ohne Risiko für Mutter und Kind bereits schon intrauterin mögliche Folgen des Schwangerschaftsdiabetes zu erfassen. Die Risiken für kongenitale Herzfehler in GDM Schwangerschaften sind mittlerweile gut untersucht (Abu-Sulaiman, Subaih 2004, Korraa et al. 2012). Mütterlicher Diabetes stellt nach Abu-Sulaiman 2004 einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer transienten hypertrophen Kardiomyopathie dar. Die Langzeitfolgen dieser, sich meistens im ersten Lebensjahr zurückbildenden Erkrankung sind zum derzeitigen Zeitpunkt noch unklar (Marco et al. 2012).

4 Diskussion

Diabetes stellt den Überbegriff für eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen dar, welche entweder durch eine gestörte Insulinsekretion oder eine herabgesetzte Insulinwirkung im Zielgewebe gekennzeichnet sind. Der Schwangerschaftsdiabetes wird definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Diagnose ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich und zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass er nach der Schwangerschaft meist wieder verschwindet (Kleinwechter et al. 2011)

Allerdings gibt es mittlerweile viele Studien, welche verdeutlichen konnten, dass eine diabetogene Stoffwechsellage in der Schwangerschaft für die Mutter und für das Kind weitreichende Langzeitfolgen haben kann.

In dieser Diplomarbeit sollte der aktuelle Stand der Literatur zum Thema „Langzeitauswirkungen des Schwangerschaftsdiabetes für Mutter und Kind“ zusammengefasst werden. Es wurde dabei im ersten Teil auf die allgemeinen Grundlagen der Formen und der Entstehung der wichtigsten Diabetes Formen eingegangen. Des Weiteren wurden die aktuellen Diagnose und Therapie Empfehlungen der Internationalen Vereinigung für Diabetes und Schwangerschaft (IADPSG) zusammen mit einem GDM-Diagnose-Algorithmus (vgl. Anhang 1) zusammengetragen.

Dadurch soll dem behandelnden Arzt einerseits die Möglichkeit gegeben werden sich schnell mit den aktuellen Leitlinien bezüglich Diagnostik und Therapie des GDM vertraut zu machen, andererseits bietet die Arbeit auch weiterführende Ergebnisse aus aktuellen Arbeiten und Studien, aus denen die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Diagnose und Therapie des GDM ersichtlich wird.

Im Ergebnisteil wurden die Langzeitfolgen des GDM für die Mutter und das Kind ausgearbeitet. Dabei zeigte sich, dass es zu dieser Thematik vor allem bezogen auf deutschsprachige Arbeiten sehr wenig Literatur gibt. So wird zum Beispiel in der GDM Leitlinie der DDG der Thematik der Langzeitfolgen nur ein kurzer Abschnitt über zwei Seiten gewidmet (Kleinwechter et al. 2011). Allerdings wäre es wichtig auch mögliche Spätfolgen, die sich aus einer GDM Schwangerschaft entwickeln können, in die Praxisleitlinien aufzunehmen. So könnte der behandelnde

Arzt den betroffenen Frauen frühzeitig die Notwendigkeit einer entsprechenden Nachsorge sowohl für sie selbst als auch für Kind näherbringen.

Insgesamt lassen sich einige mütterliche und kindliche Langzeitfolgen aus den Studienergebnissen ablesen. So stellt ein durchgemachter GDM das größte Risiko für die spätere Entwicklung eines Diabetes Typ 2 dar. Ebenso steigt das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und als Folge davon erhöht sich ebenfalls das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Unmittelbar nach einer GDM Schwangerschaft haben Frauen außerdem ein deutlich erhöhtes Risiko für Harninkontinenz im Vergleich zu Frauen, welche keinen GDM entwickelten. Dies stellt eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar und zeigt, dass der Schwangerschaftsdiabetes auch schon früh nach der Geburt mütterliche Probleme verursachen kann.

Zur Thematik der Qualität von Guidelines zum Management von Diabetes in der Schwangerschaft wurde 2012 eine Studie veröffentlicht (Greuter et al. 2012). Dabei wurden insgesamt acht verschiedene Guidelines zum Thema des GDM Managements in der Schwangerschaft miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Qualität der meisten dieser, für den klinischen Alltag vorgesehenen, Guidelines verbessert werden könnte. Die Autoren forderten einen systematischeren Ansatz bei der Erstellung dieser Arbeiten. Es wurde aber ebenfalls angemerkt, dass eine qualitativ hochwertig verfasste Richtlinie nicht gleichzeitig auch eine gute Implementierung in die tägliche Arbeitsroutine bedeutet. Dafür ist weitere Forschungsarbeit notwendig um ein standardisiertes Vorgehen im klinischen Alltag zu erleichtern (Greuter et al. 2012).

Auffällig bei der Recherche zu dieser Diplomarbeit war ebenfalls, dass trotz den seit 2010 veröffentlichten IADPSG Kriterien (IADPSG Consensus Panel 2010), welche sich auf die Ergebnisse der HAPO Studie von 2008 beziehen (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008), aktuelle Arbeiten oft unterschiedliche Grenzwerte zur Diagnose des GDM verwendet haben. So wurden zum Beispiel bei einer 2010 veröffentlichten Studie alle Schwangeren einem 50-g Glukosescreeingtest (GCT) unterzogen (vgl. 1.5.1.1.2) (Egeland, Meltzer 2010). Werte zwischen 7,8 und 11,1 mmol/l wurden als Grenze zur weiterführenden Diagnostik mittels eines 100-g-3 Std. OGTT genommen. International wird allerdings für den GCT eine Obergrenze von bereits $\geq 7,5$ mmol/l angesetzt. Beim Überschreiten sollte dann ein 75 g OGTT zur Diagnosesicherung erfolgen.

In einer anderen Studie aus dem Jahr 2011 wurde die Expositionsgruppe ebenfalls durch einen GCT selektiert. Bei Werten $\geq 7,7$ mmol/l wurde ebenfalls ein 100g-3 Std. OGTT durchgeführt (West et al. 2011). Somit haben beide Studien zum einen unterschiedliche Grenzwerte zur Diagnose des GDM angewandt, wodurch die Vergleichbarkeit der gefundenen Ergebnisse erschwert wird, zum anderen werden die international festgelegten Richtlinien für eine einheitliche GDM Diagnose nicht berücksichtigt, obwohl diese zum Zeitpunkt der Veröffentlichung schon einige Zeit Gültigkeit besaßen.

Derartige Unterschiede wurden auch bei den Testmethoden zur GDM Diagnose immer wieder auffällig. So benutzt Egeland et al 2010 den oben genannten GCT, während bei Wroblewska 2009 nur einen OGTT zur GDM Diagnose angewandt wurde (Wroblewska-Seniuk, Wender-Ozegowska & Szczapa 2009). Welche Grenzwerte für diesen Test angesetzt wurden, geht aus dieser Arbeit leider nicht hervor.

Die Unterscheidung zwischen präexistentem Diabetes und Schwangerschaftsdiabetes wird in manchen Studien nicht immer exakt getroffen. So wurde z.B. in der bekannten Studie der Pima-Indianer (Pettitt et al. 1993) alle Kinder aus diabetischen Schwangerschaften gleich gestellt, unabhängig davon, ob die Glukosetoleranzstörung bereits schon vor der Schwangerschaft bestand oder erst innerhalb dieser entstand. Damit wird die Aussagekraft der Arbeit in Bezug auf die kindlichen Auswirkungen des GDM herabgesetzt.

Obwohl sich zum Teil deutliche Unterschiede in den einzelnen Studienergebnissen zeigten, sollte eine diabetogene Stoffwechsellage, welche in der Schwangerschaft zum ersten Mal auftritt, immer als Frühwarnung für das spätere Risiko einer Diabeteserkrankung gesehen und als solche auch behandelt werden (Bentley-Lewis 2009). Dieser Zusammenhang ist vor allem deswegen wichtig, da häufig von einer zunehmenden Epidemie an Übergewichtigen in den westlichen Industrienationen gesprochen wird. (Catalano, Hauguel-De Mouzon 2011). Dieses zunehmende gesellschaftliche Problem bringt mit sich, dass junge Frauen schon früh übergewichtig sind und dadurch unwillkürlich der GDM Risikogruppe angehören. Somit erhöht sich für das ungeborene Kind schon intrauterin das Risiko, selber an Übergewicht und Diabetes zu erkranken. Dieser Circulus Vitiosus aus Übergewicht, Diabetes, Übergewicht sollte rechtzeitig erkannt und gestoppt werden, auch

wenn dies mit unserem westlichen Lebensstil aus Bewegungsarmut kombiniert mit Überernährung eine große Herausforderung darstellt.

Kim et al. veröffentlichten 2011 eine Review, in welcher sie den Zusammenhang zwischen mütterlichem GDM und kindlichem Übergewicht untersuchten (Kim et al. 2011). Dabei stellten sie fest, dass mögliche Störvariablen wie z.B. der mütterliche BMI nur bei drei von insgesamt 12 der untersuchten Studien berücksichtigt wurden. Als weitere mögliche Störvariablen könnten das soziale Umfeld, in der die Kinder aufwachsen, und deren genetische Veranlagungen angenommen werden. Allerdings konnte nur eine Studie identifiziert werden, welche physische Aktivität und Essgewohnheiten der Kinder im Zusammenhang mit Übergewicht untersuchte (Gillman et al. 2003). Dabei könnten genau derartige Studien neue interessante Aspekte zum Thema des GDM und dessen Langzeitauswirkungen liefern. Schließlich hat die perinatale Programmierung bezogen auf mütterliches Übergewicht und GDM vermutlich oft einen realen Auslöser. Am Anfang des Circulus Vitiosus von Übergewicht Mutter – GDM – Übergewicht Kind stehen meist schlechte Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsarmut der Mutter.

Es stellt sich die Frage, welchen Einflussfaktor die Thematik rund um das soziale „Aufwachsen“ eines Kindes hinsichtlich späterer Krankheitsentwicklungen hat. Könnte es sein, dass sich ein Kind, welches unter einem ungesunden sozialen Umfeld aufwächst, vermutlich schwerer tun wird einen gesunden Lebensstil mit ausgewogener Ernährung und regelmäßiger körperlicher Betätigung zu führen als ein Kind einer gesundheitsbewussten Mutter, unabhängig davon, ob sie einen GDM hatte oder nicht? Vielleicht gehen zukünftige Studien noch mehr auf diesen biopsychosozialen Gesamtaspekt von Nachkommen aus diabetischen Schwangerschaften ein um deren Langzeitfolgen noch umfassender darstellen zu können.

5 Literaturverzeichnis

- Abu-Sulaiman, R.M. & Subaih, B. 2004, "Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study ", *Pediatric cardiology*, vol. 25, no. 2, pp. 137-140.
- Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., Smith, S.C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society & International Association for the Study of Obesity 2009, "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity", *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640-1645.
- American Diabetes Association 2009, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes care*, [Online], vol. 32, , pp. 562-567.
- Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D. & Williams, D. 2009, "Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis ", *Lancet*, vol. 373, no. 9677, pp. 1773-1779.
- Bentley-Lewis, R. 2009, "Gestational diabetes mellitus: an opportunity of a lifetime ", *Lancet*, vol. 373, no. 9677, pp. 1738-1740.
- Beyerlein, A., Nehring, I., Rosario, A.S. & von Kries, R. 2012, "Gestational diabetes and cardiovascular risk factors in the offspring: Results from a cross-sectional study ", *Diabetic Medicine*, vol. 29, no. 3, pp. 378-384.
- Bock, G., Prietl, B., Mader, J.K., Höller, E., Wolf, M., Pilz, S., Graninger, W.B., Obermayer-Pietsch, B.M. & Pieber, T.R. 2011, "The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy hu-

mans: a randomized controlled trial ", *Diabetes/metabolism research and reviews*, vol. 27, no. 8, pp. 942-945.

Böcker, W., Denk, H., Heitz, U. & Moch, H. 2008, "46.3 Durch genetische Disposition und Umwelteinflüsse bedingte Stoffwechselerkrankungen" in *Pathologie* Elsevier GmbH, München, , pp. 1136-1138.

Boerschmann, H., Pfluger, M., Henneberger, L., Ziegler, A.G. & Hummel, S. 2010, "Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus ", *Diabetes care*, vol. 33, no. 8, pp. 1845-1849.

Boney, C.M., Verma, A., Tucker, R. & Vohr, B.R. 2005, "Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus", *Pediatrics*, vol. 115, no. 3, pp. 290-296.

Bronson-Castain, K.W., Bearse, M.A., Jr, Neuville, J., Jonasdottir, S., King-Hooper, B., Barez, S., Schneck, M.E. & Adams, A.J. 2009, "Adolescents with Type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation ", *Retina (Philadelphia, Pa.)*, vol. 29, no. 5, pp. 618-626.

Buchanan, T.A. 2001, "Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes ", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 86, no. 3, pp. 989-993.

Bundesministerium für Gesundheit , *Mutter-Kind-Pass*. Available: http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Eltern_und_Kind/Mutter_Kind_Pass#funf [2012, Juli].

Buzinaro, E.F., Berchieri, C.B., Haddad, A.L., Padovani, C.R. & Pimenta Wde, P. 2008, "Overweight in adolescent offspring of women with hyperglycemia during pregnancy ", *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 52, no. 1, pp. 85-92.

Carpenter, M.W. 2007, "Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease ", *Diabetes care*, vol. 30 Suppl 2, pp. 246-250.

- Carr, D.B., Utzschneider, K.M., Hull, R.L., Tong, J., Wallace, T.M., Kodama, K., Shofer, J.B., Heckbert, S.R., Boyko, E.J., Fujimoto, W.Y. & Kahn, S.E. 2006, "Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes ", *Diabetes care*, vol. 29, no. 9, pp. 2078-2083.
- Catalano, P.M., Farrell, K., Thomas, A., Huston-Presley, L., Mencia, P., de Mouzon, S.H. & Amini, S.B. 2009, "Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation ", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 5, pp. 1303-1313.
- Catalano, P.M. & Hauguel-De Mouzon, S. 2011, "Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? ", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204, no. 6, pp. 479-487.
- Catalano, P.M., Thomas, A., Huston-Presley, L. & Amini, S.B. 2003, "Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development ", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 189, no. 6, pp. 1698-1704.
- Chu, S.Y., Callaghan, W.M., Kim, S.Y., Schmid, C.H., Lau, J., England, L.J. & Dietz, P.M. 2007, "Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus ", *Diabetes care*, vol. 30, no. 8, pp. 2070-2076.
- Chuang, C., Lin, I., Horng, H., Hsiao, Y., Shyu, I. & Chou, P. 2012, "The impact of gestational diabetes mellitus on postpartum urinary incontinence: a longitudinal cohort study on singleton pregnancies ", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 119, no. 11, pp. 1334-1343.
- Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M. & Dietz, W.H. 2000, "Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey ", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 320, no. 7244, pp. 1240-1243.
- Crowther, C.A., Hiller, J.E., Moss, J.R., McPhee, A.J., Jeffries, W.S., Robinson, J.S. & Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group 2005, "Effect of treatment of gestational diabetes melli-

tus on pregnancy outcomes ", *The New England journal of medicine*, vol. 352, no. 24, pp. 2477-2486.

Diabetes 1979, "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group ", *Diabetes*, vol. 28, no. 12, pp. 1039-1057.

Dyer, J.S., Rosenfeld, C.R., Rice, J., Rice, M. & Hardin, D.S. 2007, "Insulin resistance in Hispanic large-for-gestational-age neonates at birth ", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 92, no. 10, pp. 3836-3843.

Egeland, G.M. & Meltzer, S.J. 2010, "Following in mother's footsteps? Mother-daughter risks for insulin resistance and cardiovascular disease 15 years after gestational diabetes ", *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 27, no. 3, pp. 257-265.

Feig, D.S., Zinman, B., Wang, X. & Hux, J.E. 2008, "Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes ", *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, vol. 179, no. 3, pp. 229-234.

Frayling, T.M., Bulamn, M.P., Ellard, S., Appleton, M., Dronsfield, M.J., Mackie, A.D., Baird, J.D., Kaisaki, P.J., Yamagata, K., Bell, G.I., Bain, S.C. & Hattersley, A.T. 1997, "Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K ", *Diabetes*, vol. 46, no. 4, pp. 720-725.

Freire, C.M., Barbosa, F.B., de Almeida, M.C., Miranda, P.A., Barbosa, M.M., Nogueira, A.I., Guimaraes, M.M., Nunes Mdo, C. & Ribeiro-Oliveira, A., Jr 2012, "Previous gestational diabetes is independently associated with increased carotid intima-media thickness, similarly to metabolic syndrome - a case control study ", *Cardiovascular diabetology*, vol. 11, pp. 59.

Garcia-Vargas, L., Addison, S.S., Nistala, R., Kurukulasuriya, D. & Sowers, J.R. 2012, "Gestational Diabetes and the Offspring: Implications in the Development of the Cardiorenal Metabolic Syndrome in Offspring ", *Cardiorenal medicine*, vol. 2, no. 2, pp. 134-142.

- Gardner, D.S. & Tai, E.S. 2012, "Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY) ", *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, vol. 5, pp. 101-108.
- Gillman, M.W. 2005, "Developmental origins of health and disease ", *The New England journal of medicine*, vol. 353, no. 17, pp. 1848-1850.
- Gillman, M.W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C.S., Field, A.E. & Colditz, G.A. 2003, "Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity ", *Pediatrics*, vol. 111, no. 3, pp. 221-226.
- Greuter, M.J., van Emmerik, N.M., Wouters, M.G. & van Tulder, M.W. 2012, "Quality of guidelines on the management of diabetes in pregnancy: a systematic review ", *BMC pregnancy and childbirth*, vol. 12, no. 1, pp. 58.
- Gunderson, E.P., Jacobs, D.R., Jr, Chiang, V., Lewis, C.E., Feng, J., Quesenberry, C.P., Jr & Sidney, S. 2010, "Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-Year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) ", *Diabetes*, vol. 59, no. 2, pp. 495-504.
- Hales, C.N. & Barker, D.J. 1992, "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis ", *Diabetologia*, vol. 35, no. 7, pp. 595-601.
- Hammoud, N.M., Visser, G.H.A., Peters, S.A.E., Graatsma, E.M., Pistorius, L. & de Valk, H.W. 2012, "Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (Accepted Article)*, .
- Hillier, T.A., Pedula, K.L., Schmidt, M.M., Mullen, J.A., Charles, M.A. & Pettitt, D.J. 2007, "Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia ", *Diabetes care*, vol. 30, no. 9, pp. 2287-2292.
- Holling, H., Schlack, R., Kamtsiuris, P., Butschalowsky, H., Schlaud, M. & Kurth, B.M. 2012, "The KiGGS study : Nationwide representative longitudinal and cross-sectional study on the health of children and adolescents within the

framework of health monitoring at the Robert Koch Institute ", *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, vol. 55, no. 6-7, pp. 836-842.

IADPSG Consensus Panel 2010, "International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy ", *Diabetes care*, vol. 33, no. 3, pp. 676-682.

Jovanovic, L. 2000, "Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy ", *Clinical obstetrics and gynecology*, vol. 43, no. 1, pp. 46-55.

Kautzky-Willer, A., Bancher-Todesca, D., Repa, A., Pollak, A., Lechleitner, M. & Weitgasser, R. 2009, "Gestationsdiabetes (GDM) - Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft", *Wiener Klinische Wochenschrift [Suppl. 5]*, vol. 121, no. 21-22, pp. 51-56.

Kautzky-Willer, A., Bancher-Todesca, D., Weitgasser, R., Prikoszovich, T., Steiner, H., Shnawa, N., Scherthner, G., Birnbacher, R., Schneider, B., Marth, C., Roden, M. & Lechleitner, M. 2008, "The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women ", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 93, no. 5, pp. 1689-1695.

Kim, C., McEwen, L.N., Sarma, A.V., Piette, J.D. & Herman, W.H. 2008, "Stress urinary incontinence in women with a history of gestational diabetes mellitus ", *Journal of women's health (2002)*, vol. 17, no. 5, pp. 783-792.

Kim, C., Newton, K.M. & Knopp, R.H. 2002, "Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review ", *Diabetes care*, vol. 25, no. 10, pp. 1862-1868.

Kim, S.Y., England, J.L., Sharma, J.A. & Njoroge, T. 2011, "Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review ", *Experimental diabetes research*, vol. 2011, no. Article ID 541308, pp. 9 Pages.

- Kim, S.Y., Sharma, A.J. & Callaghan, W.M. 2012, "Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? (Epub. ahead print)", *Current opinion in obstetrics & gynecology*, vol. 24, no. 00.
- Kitzmilller, J.L., Gavin, L.A., Gin, G.D., Jovanovic-Peterson, L., Main, E.K. & Zingrang, W.D. 1991, "Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies ", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 265, no. 6, pp. 731-736.
- Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., Pawlowski, B., Schunck, K., Somville, T. & Sorge, M. 2011, , *Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*. Available: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de> [2012, Juli].
- Knowler, W.C., Bennett, P.H., Hamman, R.F. & Miller, M. 1978, "Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota ", *American Journal of Epidemiology*, vol. 108, no. 6, pp. 497-505.
- Koklu, E., Akcakus, M., Kurtoglu, S., Koklu, S., Yikilmaz, A., Coskun, A. & Gunes, T. 2007, "Aortic intima-media thickness and lipid profile in macrosomic newborns ", *European journal of pediatrics*, vol. 166, no. 4, pp. 333-338.
- Korraa, A., Hesham Ezzat, M., Bastawy, M., Aly, H., El-Mazary, A.A. & El-Aziz, L.A. 2012, "Cardiac troponin I levels and its relation to echocardiographic findings in infants of diabetic mothers ", *Italian journal of pediatrics*, vol. 38, no. 1, pp. 39.
- Labor Dr. Limbach & Kollegen & Heidelberg 2011, , *HOMA-Rechner*. Available: http://www.labor-limbach.de/HOMA-Rechner.324.0.html?&no_cache=1 [2012, Oktober].
- Lande, M.B., Carson, N.L., Roy, J. & Meagher, C.C. 2006, "Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study ", *Hypertension*, vol. 48, no. 1, pp. 40-44.

- Langer, O., Yogev, Y., Most, O. & Xenakis, E.M. 2005, "Gestational diabetes: the consequences of not treating ", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, no. 4, pp. 989-997.
- Lauenborg, J., Grarup, N., Damm, P., Borch-Johnsen, K., Jorgensen, T., Pedersen, O. & Hansen, T. 2009, "Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes ", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 94, no. 1, pp. 145-150.
- Lauenborg, J., Mathiesen, E., Hansen, T., Glumer, C., Jorgensen, T., Borch-Johnsen, K., Hornnes, P., Pedersen, O. & Damm, P. 2005, "The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population ", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 90, no. 7, pp. 4004-4010.
- Lawlor, D.A., Fraser, A., Lindsay, R.S., Ness, A., Dabelea, D., Catalano, P., Davey Smith, G., Sattar, N. & Nelson, S.M. 2010, "Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort ", *Diabetologia*, vol. 53, no. 1, pp. 89-97.
- Lehmann, R., Troendle, A., Brandle, M. & Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie 2009, "New insights into diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes ", *Therapeutische Umschau.Revue therapeutique*, vol. 66, no. 10, pp. 695-706.
- Lorenz, M.W., Markus, H.S., Bots, M.L., Rosvall, M. & Sitzer, M. 2007, "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis ", *Circulation*, vol. 115, no. 4, pp. 459-467.
- Malee, M.P., Verma, A., Messerlian, G., Tucker, R. & Vohr, B.R. 2002, "Association between maternal and child leptin levels 9 years after pregnancy complicated by gestational diabetes ", *Hormone and metabolic research = Hormon-*

und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme, vol. 34, no. 4, pp. 212-216.

Marco, L.J., McCloskey, K., Vuillermin, P.J., Burgner, D., Said, J. & Ponsonby, A. 2012, "Cardiovascular Disease Risk in the Offspring of Diabetic Women: The Impact of the Intrauterine Environment ", *Experimental Diabetes Research*, vol. 2012, pp. 1 <last_page> 10.

Metzger, B.E., Buchanan, T.A., Coustan, D.R., de Leiva, A., Dunger, D.B., Hadden, D.R., Hod, M., Kitzmiller, J.L., Kjos, S.L., Oats, J.N., Pettitt, D.J., Sacks, D.A. & Zoupas, C. 2007, "Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus ", *Diabetes care*, vol. 30 Suppl 2, pp. 251-260.

Morkrid, K., Jenum, A.K., Sletner, L., Vardal, M.H., Waage, C.W., Nakstad, B., Vangen, S. & Birkeland, K.I. 2012, "Failure to increase insulin secretory capacity during pregnancy-induced insulin resistance is associated with ethnicity and gestational diabetes ", *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, vol. 167, no. 4, pp. 579-588.

Nicholson, W., Bolen, S., Witkop, C.T., Neale, D., Wilson, L. & Bass, E. 2009, "Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review ", *Obstetrics and gynecology*, vol. 113, no. 1, pp. 193-205.

Noto, N., Okada, T., Yamasuge, M., Taniguchi, K., Karasawa, K., Ayusawa, M., Sumitomo, N. & Harada, K. 2001, "Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions ", *Pediatrics*, vol. 107, no. 5, pp. 1095-1099.

O'Sullivan, J.B. & Mahan, C.M. 1964, "Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy ", *Diabetes*, vol. 13, pp. 278-285.

Pedersen, J. 1954, "Weight and length at birth of infants of diabetic mothers ", *Acta Endocrinologica*, vol. 16, no. 4, pp. 330-342.

- Pettitt, D.J., Nelson, R.G., Saad, M.F., Bennett, P.H. & Knowler, W.C. 1993, "Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy ", *Diabetes care*, vol. 16, no. 1, pp. 310-314.
- Pieber, T., Prietl, B., Berghofer, A. & Bock, G. , *Diabetes mellitus Typ 1 – Wege zur Heilung?*. Available: www.diabetes-austria.com [2012, Juli].
- Pirkola, J., Pouta, A., Bloigu, A., Hartikainen, A.L., Laitinen, J., Jarvelin, M.R. & Vaarasmaki, M. 2010, "Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus ", *Diabetes care*, vol. 33, no. 5, pp. 1115-1121.
- Plagemann, A. 2011, "Maternal diabetes and perinatal programming ", *Early human development*, vol. 87, no. 11, pp. 743-747.
- Plagemann, A. 2008, "A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation ", *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, vol. 21, no. 3, pp. 143-148.
- Plagemann, A. 2004, "'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks ", *Journal of perinatal medicine*, vol. 32, no. 4, pp. 297-305.
- Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Janert, U., Melchior, K., Rohde, W. & Dorner, G. 1999, "Morphological alterations of hypothalamic nuclei due to intrahypothalamic hyperinsulinism in newborn rats ", *International journal of developmental neuroscience*, vol. 17, no. 1, pp. 37-44.
- Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rittel, F., Rohde, W. & Dorner, G. 1998, "Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats ", *Neuroreport*, vol. 9, no. 18, pp. 4069-4073.
- Plagemann, A., Harder, T., Schellong, K., Rodekamp, E. & Dudenhausen, J.W. 2008, "Fetal programming by disturbed intrauterine environment - fundamental

mechanisms exemplified by the regulation of body weight and metabolism ", *Gynakologisch-geburtshilfliche Rundschau*, vol. 48, no. 4, pp. 215-224.

Ramirez-Velez, R. 2012, "A 12-week exercise program performed during the second trimester does not prevent gestational diabetes in healthy pregnant women ", *Journal of physiotherapy*, vol. 58, no. 3, pp. 198.

Ravelli, G.P., Stein, Z.A. & Susser, M.W. 1976, "Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy ", *The New England journal of medicine*, vol. 295, no. 7, pp. 349-353.

Rosenn, B., Miodovnik, M., Combs, C.A., Khoury, J. & Siddiqi, T.A. 1994, "Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus ", *Obstetrics and gynecology*, vol. 84, no. 4, pp. 515-520.

Shah, B.R., Retnakaran, R. & Booth, G.L. 2008, "Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus ", *Diabetes care*, vol. 31, no. 8, pp. 1668-1669.

Silverman, B.L., Metzger, B.E., Cho, N.H. & Loeb, C.A. 1995, "Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism ", *Diabetes care*, vol. 18, no. 5, pp. 611-617.

Snapp, C.A. & Donaldson, S.K. 2008, "Gestational diabetes mellitus: physical exercise and health outcomes ", *Biological research for nursing*, vol. 10, no. 2, pp. 145-155.

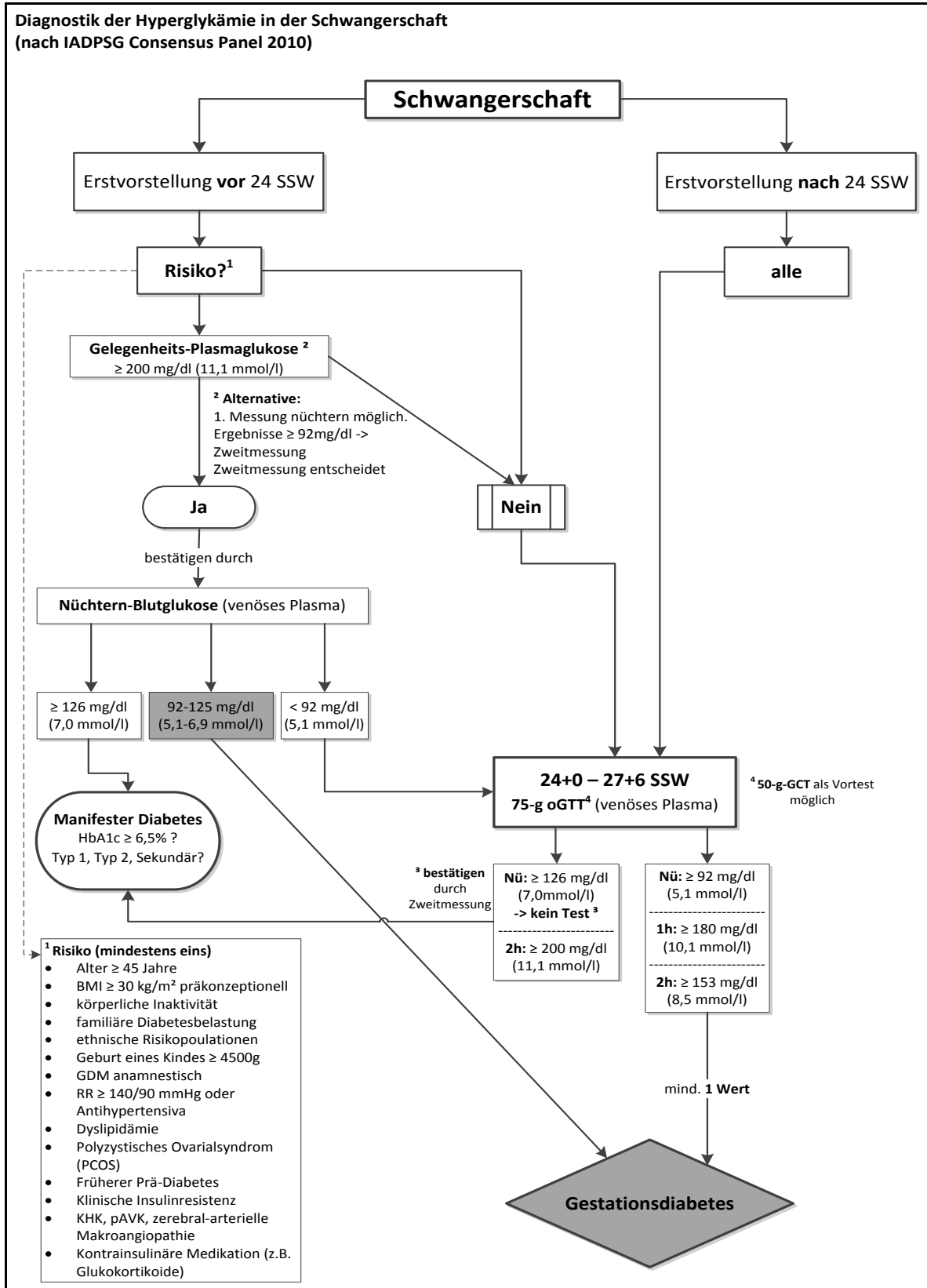
Stafne, S.N., Salvesen, K.A., Romundstad, P.R., Eggebo, T.M., Carlsen, S.M. & Morkved, S. 2012, "Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial ", *Obstetrics and gynecology*, vol. 119, no. 1, pp. 29-36.

Stauber, M. & Weyerstahl, T. 2007, "4.2 Erkrankungen in der Schwangerschaft - Diabetes mellitus" in *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 3. aktualisierte Auflage edn, Thieme Verlag Stuttgart, , pp. 563-567.

- Stettler, N., Zemel, B.S., Kumanyika, S. & Stallings, V.A. 2002, "Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study ", *Pediatrics*, vol. 109, no. 2, pp. 194-199.
- Tam, W.H., Ma, R.C., Yang, X., Ko, G.T., Tong, P.C., Cockram, C.S., Sahota, D.S., Rogers, M.S. & Chan, J.C. 2008, "Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero ", *Pediatrics*, vol. 122, no. 6, pp. 1229-1234.
- The HAPO Study Cooperative Research Group 2008, "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO)", *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 19, pp. 1991-2002.
- Tobias, D.K., Hu, F.B., Forman, J.P., Chavarro, J. & Zhang, C. 2011, "Increased risk of hypertension after gestational diabetes mellitus: findings from a large prospective cohort study ", *Diabetes care*, vol. 34, no. 7, pp. 1582-1584.
- Tonstad, S., Joakimsen, O., Stensland-Bugge, E., Leren, T.P., Ose, L., Russell, D. & Bonna, K.H. 1996, "Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects ", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 16, no. 8, pp. 984-991.
- Verma, A., Boney, C.M., Tucker, R. & Vohr, B.R. 2002, "Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus ", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 87, no. 7, pp. 3227-3235.
- Videm, V. & Albrigtsen, M. 2008, "Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation ", *Scandinavian Journal of Immunology*, vol. 67, no. 5, pp. 523-531.
- West, N.A., Crume, T.L., Maligie, M.A. & Dabelea, D. 2011, "Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero ", *Diabetologia*, vol. 54, no. 3, pp. 504-507.

- Whitaker, R.C., Pepe, M.S., Seidel, K.D., Wright, J.A. & Knopp, R.H. 1998, "Gestational diabetes and the risk of offspring obesity ", *Pediatrics*, vol. 101, no. 2, pp. E9.
- Woo, K.S., Chook, P., Yu, C.W., Sung, R.Y., Qiao, M., Leung, S.S., Lam, C.W., Metreweli, C. & Celermajer, D.S. 2004, "Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening ", *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, vol. 28, no. 7, pp. 852-857.
- Wright, C.S., Rifas-Shiman, S.L., Rich-Edwards, J.W., Taveras, E.M., Gillman, M.W. & Oken, E. 2009, "Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure ", *American journal of hypertension*, vol. 22, no. 2, pp. 215-220.
- Wroblewska-Seniuk, K., Wender-Ozegowska, E. & Szczapa, J. 2009, "Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring ", *Pediatric diabetes*, vol. 10, no. 7, pp. 432-440.
- Xiong, X., Saunders, L.D., Wang, F.L. & Demianczuk, N.N. 2001, "Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes ", *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 75, no. 3, pp. 221-228.

6 Anhang



Anhang 1: GDM-Diagnose Algorithmus