

Diplomarbeit

**Schwangerschaftskomplikationen und neonatales
Outcome bei erstmals in der Schwangerschaft
diagnostiziertem, präexistentem Diabetes mellitus.
Eine retrospektive Datenanalyse.**

eingereicht von

Katharina Buchinger

Geb.Dat.: 26.02.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Eva Maria Sieglinde Magnet

und der Zweitbetreuung von

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

Graz, 08. Oktober 2013

(Katharina Buchinger)

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 08. Oktober 2013

Katharina Buchinger

Vorwort

Die Themensuche für meine Diplomarbeit hat sich sehr schnell auf das Fachgebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe konzentriert. Die Kombination aus internistischen und chirurgischen Aspekten hat das Interesse für diese Disziplin bei mir schon sehr früh geweckt, bereits meine zweite Famulatur im Rahmen des Studiums habe ich in diesem Fach absolviert, wobei ich auch schon damals den Bereich der Geburtshilfe besonders spannend fand.

Abgesehen von meiner Präferenz für dieses Fachgebiet, ist mir das Thema „Prävention“ ein besonderes Anliegen. Fakt ist, dass vielen Erkrankungen durch Aufklärung und Anleitung zur Vermeidung vorgebeugt werden könnten. Die Tatsache, dass ärztliche Versuche, diesen Weg zu gehen, vor allem finanziell, nicht honoriert werden, ist mir in diesen Tagen ein Dorn im Auge. Wenn die Vergütung von präventiven Maßnahmen beim eigenen Patientengut, vor allem in der Allgemeinmedizin, weiterhin so knapp bemessen bleibt, könnte dies meiner Ansicht nach in nicht allzu ferner Zeit zu unmöglichen Aufgaben für unser Gesundheitssystem führen.

Auch unter diesem Gesichtspunkt fiel die Wahl meines Diplomarbeitsthemas auf das Erkrankungsbild des Gestationsdiabetes. Die globale, epidemische Zunahme des Diabetes mellitus wird unsere Gesellschaft und die Ärzte im Speziellen in Zukunft vor, im wahrsten Sinne des Wortes, gewichtige Aufgaben stellen. Der Anstieg der Erkrankung unter jungen Frauen muss in diesem Zusammenhang meiner Meinung nach noch kritischer gesehen werden. Immerhin sind die Langzeitfolgen für die Mütter, aufgrund ihres im Vergleich jungen Alters und der damit verbundenen langen Lebenserwartung, als nicht unerheblich einzustufen. Erschwert wird diese Überlegung durch die signifikante Risikoerhöhung, insbesondere von Übergewicht und Diabetes mellitus, auch bei den Kindern der erkrankten Frauen. Die dadurch entstehende Belastung für einerseits die Betroffenen, die wohl mit einem nicht zu unterschätzenden biopsychosozialen Ballast zu ringen haben, und andererseits die jeweilige Gesellschaft, die am Ende für die Kosten der erforderlichen Behandlungen aufkommen wird, sollten meiner Meinung nach zu einem Umdenken anregen.

Die Analyse von Risikofaktoren und Komplikationen sowohl im Rahmen dieser Arbeit als auch bei der Lektüre internationaler Studien zum Thema

Gestationsdiabetes hat mir wiederholt die Wichtigkeit des viel diskutierten – und meiner Meinung nach trotzdem vernachlässigten – Themas „Prävention“ vor Augen geführt und mich wiederum in meinem Wunsch, meine zukünftige Arbeit vermehrt diesem Problem zu widmen, bestärkt.

Kleinstübing, 29. Mai 2013

Katharina Buchinger

Danksagungen

Ich danke meiner Betreuerin, Frau Dr. Eva Maria Magnet, die mich bei der Themensuche sowie bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat. Ihr Fachwissen, ihre konzeptuellen Ideen und ihre Hinweise zum Textaufbau waren für diese Diplomarbeit von maßgeblicher Bedeutung. Weiters möchte ich Frau Prof. Dr. Mila Cervar-Zivkovic für die Durchsicht und Ihre Anmerkungen zu dieser Arbeit danken.

Diese Arbeit hätte es ohne die Unterstützung meiner Eltern nicht gegeben. Sie haben mir diese Ausbildung ermöglicht und mich zu jeder Zeit sowohl finanziell als auch – und noch wichtiger – moralisch unterstützt. Für diese „Investition“ möchte ich Ihnen meine größte Dankbarkeit aussprechen. Und natürlich geht auch ein Danke an meinen Bruder, der immer für mich da war, wenn ich ihn gebraucht habe!

Zusammenfassung

HINTERGRUND/ZIEL: Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) als auch Gestationsdiabetes (GDM) sind in den letzten Jahren stark im Zunehmen begriffen. Eine besonders gefährdete Subgruppe stellen dabei jene dar, deren Kohlehydratstoffwechsel bereits vor der Schwangerschaft kompromittiert war, dies jedoch erst, aufgrund der meist fehlenden Symptome, im Rahmen des oralen Glucose-Toleranz-Tests (oGTT) am Ende des zweiten Trimenons festgestellt wird, die sogenannte White B 0-Gruppe, charakterisiert durch einen präexistenten Gestationsdiabetes. Die dadurch über einen langen Zeitraum inadäquate Stoffwechselsituation der Betroffenen erhöht das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und fetale Folgeerkrankungen signifikant. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Schwangerschaftsverläufe sowie das fetale Outcome des an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz betreuten Kollektivs der White B 0-Patientinnen. Im optimalen Fall gäbe es trotz des späten Behandlungsbeginns aufgrund suffizienter Therapiemaßnahmen keinen signifikanten Unterschied zu stoffwechselgesunden Patientinnen. METHODEN: Diese retrospektive Analyse untersucht maternale und neonatale Outcomes von Frauen mit vorbestehendem, nicht diagnostiziertem T2DM (Studiengruppe) verglichen mit Outcomes nichtdiabetischer Frauen (Kontrollgruppe). Die Daten wurden aus dem Patientenregister der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz aus dem Jahren 2007 bis 2012 akquiriert. Es wurden jene Patientinnen erfasst, die an einem präexistenten Diabetes mellitus erkrankt waren und die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten (n = 33). Als Diagnosekriterien wurden die von der *International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Groups* (IADPSG) empfohlenen Grenzwerte inklusive des HbA_{1c} angewendet. Die Daten der Kontrollgruppe (n = 33) wurden ebenfalls aus dem Register der Diabetesambulanz altersentsprechend zur Studiengruppe gematcht (Median: 35 Jahre). Der Schwangerschafts- und Geburtsverlauf der Patientinnen wurde aus den hausinternen Datenbanken „Medocs“ und „PIA“ nachvollzogen. Die erhobenen Risikofaktoren, Komplikationen und Outcomes wurden anschließend mittels statistischer Methoden ausgewertet. RESULTATE: Eine signifikante Häufung betreffend des Geburtsmodus wurde in der White B 0-Gruppe für die primäre

Sectio caesarea (PSC; $p=0.002$) beobachtet. Innerhalb der Studiengruppe kam es signifikant öfter zu Schulterdystokien ($p=0.033$). Erwähnenswert auch der statistisch hoch-signifikante Zusammenhang zwischen der Gruppe der Erkrankten und dem Body-Mass-Index (BMI; $p<0.001$). Sowohl Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH) als auch das Auftreten eines Polyhydramnions wurden signifikant öfter bei Patientinnen der Studiengruppe beobachtet ($p=0.024$ bzw. $p=0.030$). Die Anzahl vorheriger Schwangerschaften war ebenfalls in der Studiengruppe höher als in der Kontrollgruppe ($p=0.007$, Median 3 vs. 2). Die Entbindung erfolgte in der Studiengruppe ($p<0.001$) signifikant früher. Jeweils ein intrauteriner Fruchttod und ein letaler Ausgang aufgrund multipler fetaler Malformationen wurden in der Studiengruppe dokumentiert. In anderen Zielgrößen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet, vor allem die Größen- und Gewichts-bezogenen Parameter sowie die postpartal erhobenen Serum-Parameter wie Nabelschnur-Insulin (NSI) und Nabelschnur-c-Peptid (NScP) zeigten keine signifikanten Unterschiede, was auf die Therapiemaßnahmen innerhalb der White B 0-Gruppe zurückgeführt wird.

DISKUSSION: Die in verschiedenen Studien beobachtete, generelle Risikoerhöhung für diverse Komplikationen im Rahmen eines präexistenten Gestationsdiabetes konnte auch für das Kollektiv der an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz betreuten White B 0-Patientinnen nachvollzogen werden. Es gab auch innerhalb dieses Kollektivs eine Erhöhung der PSC, in der Anzahl von Schulterdystokien, von SIH und eines Polyhydramnions. Außerdem wurde ein früherer Entbindungszeitpunkt der Kinder innerhalb der Studiengruppe beobachtet. Als mögliche Ursache für die Entwicklung eines präexistenten GDM wird für dieses Studienkollektiv die höhere Anzahl an vorherigen Schwangerschaften und der damit einhergehende erhöhte BMI aufgrund der fehlenden Gewichtsabnahme nach den Schwangerschaften in Betracht gezogen.

Keywords: präexistenter Gestationsdiabetes, White B 0, Schwangerschafts-komplikation, oraler Glucose-Toleranztest, Adipositas

Abstract

BACKGROUND/PURPOSE: Both type 2 diabetes mellitus (T2DM) and gestational diabetes mellitus (GDM) have been on the rise during those last years. An especially endangered subgroup is the one, whose carbohydrate metabolism has been compromised even before the onset of pregnancy. Due to lack of symptoms, diagnosis is established only through oral glucose tolerance testing (oGTT) at the end of the second trimester. The so-called White B 0-group is characterized by means of preexisting gestational diabetes. The thereby over a significant period of time inadequate state of metabolism increases the risk of pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes. This work examines characteristics of pregnancies as well as fetal outcome of the collective of White B 0-patients looked after at the Department of Obstetrics and Gynecology at the University Hospital Graz. **METHODS:** This retrospective analysis investigates maternal and neonatal outcomes of women with preexisting but unknown T2DM (study group) compared to outcomes of nondiabetic women (control group). Data was acquired through patient records of the diabetes outpatient clinic at the Department of Obstetrics and Gynecology at the University Hospital Graz from the year 2007 up to 2012. Patients who suffered from preexisting gestational diabetes and fulfilled predefined inclusion criteria were included (n = 33). Diagnostic criteria including HbA_{1c}-thresholds recommended by the *International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Groups* (IADPSG) were used. Control group data (n = 33) likewise obtained through patient records of the diabetes outpatient clinic were matched by maternal age with the study group (median: 35 years). Development of pregnancy and birth were retraced from in-house databases „Medocs“ and „PIA“. Compiled risk factors, complications and outcomes were subsequently evaluated via various statistical methods. **RESULTS:** A significant increase concerning birth mode was observed for primary cesarean section (PSC; p=0.002) inside the study group. Furthermore, shoulder dystocia occurred significantly more often (p=0.033) in White B 0-patients. Worth mentioning also the statistically highly-significant connection between study group and body mass index (BMI; p<0.001). Pregnancy induced hypertension and polyhydramnios were observed significantly more often in patients inside the study group (p=0.024 and p=0.030, respectively). The number of previous pregnancies was higher in women inside

the study group ($p=0.007$, median 3 vs. 2). Date of delivery was significantly earlier inside the study group ($p<0.001$). Both intrauterine fetal death and multiple fetal malformation with lethal outcome occurred once inside the study group. Integral primary objectives showed no statistically significant differences between both investigated groups. Height- and weight-related parameters as well as postpartal serum-parameters as cord-blood serum insulin and cord-blood serum c-Peptide showed no significant divergence, attributed to therapy measures performed on patients inside the study group. DISCUSSION: A generally observed increase of risk for miscellaneous adverse outcomes preexisting gestational diabetes was observed for White B 0-patients treated at the Department of Obstetrics and Gynecology at the University Hospital Graz. The collective presented a previously described increase of PSC, shoulder dystocia, pregnancy induced hypertension and polyhydramnios. Date of birth was significantly earlier inside the study group ($p<0.001$). A potential reason for the development of preexisting GDM might be the due to a higher number of previous pregnancies increased BMI inside the study group and the thereupon lack of loss of excess body weight.

Keywords: preexisting gestational diabetes mellitus, White B 0, adverse pregnancy outcome, oral glucose tolerance test, obesity

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	iii
Danksagungen	v
Zusammenfassung	vi
Abstract	viii
Inhaltsverzeichnis	x
Glossar und Abkürzungen	xiii
Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xvi
1 Einleitung	1
1.1 Studienhypothese	1
1.2 Definition des Gestationsdiabetes	2
1.3 Epidemiologische Kennzahlen	2
1.4 Pathophysiologie	3
1.4.1 Stoffwechsel in der Schwangerschaft.....	4
1.4.2 Plazentarer Glucose-Transport	5
1.5 Die HAPO-Studie	6
1.6 Die ACHOIS-Studie	9
1.7 Diagnostik	10
1.7.1 White – Klassifikation des Gestationsdiabetes	10
1.7.2 Oraler Glucose-Toleranz-Test (oGTT)	12
1.7.2.1 Durchführung	13
1.7.3 HbA _{1c}	14
1.7.4 Andere Methoden zur Evaluation des Kohlehydratstoffwechsels	14
1.7.5 Insulin	15
1.7.5.1 Fruchtwasser-Insulin (FWI).....	16
1.7.5.2 Nabelschnur-Insulin (NSI).....	16
1.7.6 c-Peptid	17
1.7.6.1 Nabelschnur-c-Peptid (NScP).....	18
1.8 Therapie	18
1.8.1 Diät	18
1.8.2 Bewegung.....	19

1.8.3	Blutzuckerselbstmessung	19
1.8.4	Geburtshilfliche Maßnahmen	19
1.8.5	Insulin	20
1.8.6	Orale Antidiabetika (OAD).....	21
1.9	Risiken und Folgen	22
1.9.1	Risikofaktoren	22
1.9.2	Fetale Risiken	22
1.9.3	Maternale Risiken	24
1.10	Prävention und Nachsorge.....	24
1.10.1	Körperliche Aktivität und Ernährung	25
1.10.2	Stillen.....	25
2	Material und Methoden.....	27
2.1	Studiendesign	27
2.2	Datenerhebung.....	27
2.3	Statistische Analyse	30
3	Resultate	31
3.1	Gruppencharakterisierung	31
3.2	Matching	31
3.3	Gruppenvergleiche	32
3.3.1	Hauptzielgrößen.....	32
3.3.1.1	Geburtsgewicht (g)	32
3.3.1.2	Gewicht auf der Perzentilenkurve.....	33
3.3.1.3	Körpergröße (cm)	35
3.3.1.4	Körpergröße auf der Perzentilenkurve	36
3.3.1.5	Gewicht der Plazenta.....	38
3.3.1.6	Arterieller Nabelschnur-pH-Wert	39
3.3.1.7	Venöser Nabelschnur-pH-Wert.....	40
3.3.1.8	Base Excess (BE).....	41
3.3.1.9	Nabelschnur-Insulin	42
3.3.1.10	Nabelschnur-c-Peptid	42
3.3.1.11	Geburtsmodus	43
3.3.1.12	Geburtsverletzung der Mutter.....	44
3.3.1.13	Schulterdystokie	45
3.3.1.14	Komplikationen im Wochenbett	46
3.3.2	Nebenzielgrößen.....	47
3.3.2.1	Maternaler BMI	47
3.3.2.2	Risikofaktor Adipositas	48
3.3.2.3	Risikofaktor Alter.....	50

3.3.2.4	Status post Sectio bzw. Vor-Operation des Uterus	50
3.3.2.5	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH).....	51
3.3.2.6	Status post GDM	52
3.3.2.7	Polyhydramnion	53
3.3.2.8	Anzahl der vorherigen Schwangerschaften	54
3.3.2.9	Parität.....	56
3.3.2.10	Entbindung (SSW).....	57
3.3.2.11	Apgar-Score.....	59
3.3.3	Weitere untersuchte Parameter ohne statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen	59
3.3.4	Auswertung nach Geburtsmodi <i>primäre Sectio (PSC)</i> versus <i>primär vaginaler Entbindungsversuch (PVEV)</i>	61
3.3.4.1	Nabelschnur-Insulin	61
3.3.4.2	Nabelschnur-c-Peptid	62
3.3.4.3	Base Excess	63
3.3.4.4	Gewicht der Plazenta (g)	64
3.3.4.5	Entbindung (SSW).....	65
4	Diskussion	67
5	Literaturverzeichnis.....	77

Glossar und Abkürzungen

ACHOIS	<i>Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BEL	Beckenendlage
BMI	Body-Mass-Index [kg/m ²]
BZ	Blutzucker
BZTP	Blutzucker-Tagesprofil
FPG	fasting plasma glucose; Nüchtern-Blutzucker
FWI	Fruchtwasser-Insulin
GCT	engl. <i>Glucose Challenge Test</i> (Glucose-Belastungstest)
GDM	Gestationsdiabetes; engl. <i>gestational diabetes mellitus</i>
GLUT	Glukosetransporter (Transmembranprotein)
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HbA _{1c}	Glykohämoglobin, glykiertes Hämoglobin
hPGH	humanes plazentares Wachstumshormon, engl. <i>human placental growth hormone</i>
hpL	humanes Plazentalaktogen, engl. <i>human placental lactogen</i>
IADPSG	<i>International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Groups</i>
IFT	intrauteriner Fruchttod
IR	Interruptio, auch Abruption graviditatis
IRDS	engl. <i>Infant Respiratory Distress Syndrome</i>
KAGES	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
Kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KIS	Krankenanstalteninformationssystem
LGA	engl. <i>large for gestational age</i> , Geburtsgewicht über der 90. Perzentile
NBZ	Nüchtern-Blutzucker; s. <i>FPG</i>
NScP	Nabelschnur-c-Peptid
NSI	Nabelschnur-Insulin
OAD	orales Antidiabetikum

oGTT	oraler Glucose-Toleranz-Test
OR	engl. <i>odds ratio</i>
PSC	primäre Sectio caesarea
SD	engl. <i>standard deviation</i> (Standard-Abweichung)
SF-36	Short Form 36; Gesundheitsfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität
SGA	engl. <i>small for gestational age</i> , Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile
SIH	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie
SSC	sekundäre Sectio caesarea
SSW	Schwangerschaftswoche
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha (Cytokin)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des Geburtsgewichtes der Feten.....	33
Abbildung 2: Boxplot der Gewichtsverteilung auf der Perzentilenkurve	34
Abbildung 3: Verteilung des fetalen Geburtsgewichtes auf der Perzentilenkurve	35
Abbildung 4: Körpergröße der Feten	36
Abbildung 5: Boxplot der Verteilung der Körpergröße auf der Perzentilenkurve ..	37
Abbildung 6: Verteilung der fetalen Körpergröße auf der Perzentilenkurve.....	37
Abbildung 7: Gewicht der Plazenta innerhalb der Gruppen.....	38
Abbildung 8: Verteilung der arteriellen Nabelschnur-pH-Werte	39
Abbildung 9: Verteilung der venösen Nabelschnur-pH-Werte	40
Abbildung 10: Verteilung des <i>Base Excess</i>	41
Abbildung 11: Verteilung des <i>Geburtsmodus</i>	43
Abbildung 12: Verteilung von <i>Geburtsverletzung der Mutter</i>	45
Abbildung 13: Verteilung von <i>Schulterdystokien</i>	46
Abbildung 14: Verteilung von <i>Komplikationen im Wochenbett</i>	47
Abbildung 15: Verteilung des <i>maternalen BMI</i> in den Gruppen.....	48
Abbildung 16: Verteilung des <i>Risikofaktors Adipositas</i>	49
Abbildung 17: Verteilung des Merkmals <i>St. p. Sectio / OP des Uterus</i>	51
Abbildung 18: Verteilung von <i>SIH</i>	52
Abbildung 19: Verteilung des Merkmals <i>St. p. GDM</i>	53
Abbildung 20: Verteilung von <i>Polyhydramnion</i>	54
Abbildung 21: Anzahl der Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft (gruppiert).....	56
Abbildung 22: Parität vor der Index-Schwangerschaft (gruppiert)	57
Abbildung 23: Verteilung des Entbindungszeitpunktes innerhalb der Gruppen	59
Abbildung 24: Verteilung des NSI abhängig vom Geburtsmodus.....	62
Abbildung 25: Verteilung des NScP abhängig vom Geburtsmodus.....	63
Abbildung 26: Verteilung des BE abhängig vom Geburtsmodus	64
Abbildung 27: Verteilung des Gewichtes der Plazenten abhängig vom Geburtsmodus.....	65
Abbildung 28: Verteilung des Entbindungszeitpunktes abhängig vom Geburtsmodus.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Aktuelle Grenzwerte für den 75g-oGTT	7
Tabelle 2. White-Klassifikation 1949	10
Tabelle 3. White-Klassifikation nach Prof. Weiss	11
Tabelle 4. Grenzwerte für die Blutzuckerselbstmessung.....	19
Tabelle 5. Odds Ratios der Hauptzielgrößen der HAPO-Studie.....	23
Tabelle 6. Erhobene Parameter (Hauptzielgrößen, Nebenzielgrößen) der Studienpopulation	29
Tabelle 7. Interpretation der Kennzeichnung des Signifikanz-Niveaus.....	30
Tabelle 8. Statistik der gruppenbildenden Merkmale.....	31
Tabelle 9. Statistische Kennzahlen der Altersverteilung.....	32
Tabelle 10. Statistik des fetalen Geburtsgewichtes	33
Tabelle 11. Statistische Kennzahlen der Gewichtsverteilung der Feten auf der Perzentilenkurve	34
Tabelle 12. Statistik der fetalen Körpergröße	35
Tabelle 13. Statistische Kennzahlen der Körpergröße der Feten auf der Perzentilenkurve	36
Tabelle 14. Statistische Kennzahlen des Gewichtes der Plazenta	38
Tabelle 15. Statistische Kennzahlen der arteriellen Nabelschnur-pH-Werte	39
Tabelle 16. Statistische Kennzahlen der venösen Nabelschnur-pH-Werte	40
Tabelle 17. Statistische Kennzahlen des Base Excess	41
Tabelle 18. Statistische Kennzahlen des Nabelschnur-Insulins	42
Tabelle 19. Statistische Kennzahlen des Nabelschnur-c-Peptids.....	42
Tabelle 20. Gegenüberstellung des Geburtsmodus innerhalb der beiden Gruppen	43
Tabelle 21. Maternale Geburtsverletzung: signifikante Häufung in der Kontrollgruppe.....	44
Tabelle 22. Schulterdystokie: signifikante Erhöhung in der Studiengruppe	45
Tabelle 23. Wochenbett-Komplikationen: Beobachtete Komplikationen	46
Tabelle 24. Wochenbett-Komplikationen im Gruppen-Vergleich	47
Tabelle 25. Statistische Kennzahlen des maternalen BMI	48
Tabelle 26. Risikofaktor Adipositas: Verteilung in den Gruppen.....	49
Tabelle 27. Risikofaktor Alter: Verteilung des Merkmals in den Gruppen.....	50

Tabelle 28. St. p. Sectio/OP des Uterus: signifikante Erhöhung der Voroperationen in der Studiengruppe	50
Tabelle 29. SIH: Signifikante Erhöhung in der Studiengruppe ($p=0.024$)	51
Tabelle 30. GDM in einer Schwangerschaft vor der Index-Schwangerschaft.....	53
Tabelle 31. Polyhydramnion: signifikante Erhöhung in der Studiengruppe	54
Tabelle 32. Anzahl an Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft.....	55
Tabelle 33. Anzahl der Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft in Gruppen	55
Tabelle 34. Parität	56
Tabelle 35. Parität vor der Index-Schwangerschaft in Gruppen	57
Tabelle 36. Statistische Kennzahlen des Zeitpunktes der Entbindung	58
Tabelle 37. Verteilung untersuchter Merkmale (Hauptzielgrößen, Nebenzielgrößen) ohne statistisch signifikante Unterschiede	60
Tabelle 38. Statistische Kennzahlen des NSI abhängig vom Geburtsmodus.....	62
Tabelle 39. Statistische Kennzahlen des NScP abhängig vom Geburtsmodus....	63
Tabelle 40. Statistische Kennzahlen des BE abhängig vom Geburtsmodus	64
Tabelle 41. Statistische Kennzahlen des plazentaren Gewichtes abhängig vom Geburtsmodus.....	65
Tabelle 42. Statistische Kennzahlen des Entbindungszeitpunktes abhängig vom Geburtsmodus.....	66

1 Einleitung

1.1 Studienhypothese

Entsprechend der global und auch national steigenden Inzidenz des Diabetes mellitus (in österreichischen Ballungszentren bis zu 30%), (1,2) wird sowohl eine Zunahme des Gestationsdiabetes (GDM) als auch eines bereits präkonzeptionell bestehenden Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) beobachtet. (1) Innerhalb der Entität des GDM existiert eine besonders gefährdete Subgruppe, nämlich jene, die bereits vor der Schwangerschaft an T2DM erkrankt waren, allerdings erst im Rahmen des zwischen der 24. und 26. Schwangerschaftswoche (SSW) routinemäßig durchgeführten oralen Glucose-Toleranz-Tests (oGTT) als GDM-Patientinnen identifiziert werden.

Aufgrund der meist späten Diagnose ergibt sich sowohl für die Mutter als auch den Feten eine besonders riskante Situation. Während sich einerseits ein klassischer GDM langsam fortschreitend entwickelt und sich erst in der Spätschwangerschaft manifestiert, (3) und andererseits ein bereits bekannter Diabetes mellitus idealerweise schon prae conceptionem biochemisch optimal ($\text{HbA}_{1c} < 6.5\%$) eingestellt und geburtshilflich bzw. endokrinologisch betreut war, (2) konnten die Betroffenen dieser Subgruppe über bis zu zwei Drittel der Schwangerschaft nicht adäquat therapiert werden. Die Gefahr einer diabetischen Embryopathie wird durch eine hyperglykämische Stoffwechsellage im ersten Trimenon signifikant erhöht, das Risiko embryonaler Fehlbildungen, vor allem des Herzens und der Nieren, erhöht sich um bis zu 30% pro 1% Anstieg des HbA_{1c} über 6.3%. (2)

Aufgrund dieser Überlegungen soll mittels dieser Studie eine retrospektive Analyse der Schwangerschaftskomplikationen sowie des fetalen Outcomes von Patientinnen, die an einem präexistenten Diabetes mellitus erkrankt waren, aber erst im Rahmen des oGTT diagnostiziert wurden (nach der modifizierten White-Klassifikation Typ White B 0), und in der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz betreut wurden, durchgeführt werden. Im optimalen, allerdings nicht zu erwartenden, Fall, gäbe es zwischen den Outcomes der Erkrankten und dem stoffwechselgesunder Frauen aufgrund der

trotz des späten Behandlungsbeginns suffizienten Therapiemaßnahmen keinen signifikanten Unterschied.

1.2 Definition des Gestationsdiabetes

Die Erkrankung wird definiert als Glucose-Toleranzstörung, welche sich entweder in der Schwangerschaft erstmanifestiert oder im Rahmen dieser erstmals diagnostiziert wird. Bis zu 14% aller Schwangeren sind davon betroffen. Übergewicht, Alter, gestörte Glucose-Toleranz in der Vergangenheit sowie eine positive Familienanamnese bezüglich jeglicher Form von Diabetes mellitus zählen zu den Risikofaktoren, Gestationsdiabetes zu entwickeln. (4)

1.3 Epidemiologische Kennzahlen

Experten sind sich über die weltweit steigende Prävalenz des GDM einig, entsprechende statistische Auswertung sind allerdings schwierig zu realisieren, da einerseits die Diagnosekriterien und Therapiemaßnahmen weiterhin nicht einheitlich sind und andererseits die Prävalenz innerhalb verschiedener Altersklassen und Ethnien unterschiedlich ist. (1) In den USA liegt die Prävalenz zwischen 4 und 14% pro Jahr, abhängig von der untersuchten Population. Die Prävalenz des präexistenten Diabetes mellitus in den USA wird mit bis zu 1,3% angegeben. Das Verhältnis zwischen GDM und präexistentem Diabetes mellitus veränderte sich in den Jahren 1999 bis 2005 von 90% versus 10% zu etwa 75% versus 25% aller durch Diabetes betroffenen Schwangerschaften. (5)

In Europa liegt die durchschnittliche Prävalenz bei 2-6 % aller Schwangerschaften, wobei ein Süd-Nord-Gefälle mit einer niedrigeren Anzahl an Erkrankten im Norden als im Süden Europas beobachtet wurde. (6)

In Österreich beträgt die durchschnittliche Prävalenz des Gestationsdiabetes etwa 9%, in Risikogruppen bis zu 21%. (7) Eine Analyse an der Wiener Universitätsklinik ergab außerdem einen Anstieg an übergewichtigen Schwangeren mit T2DM. (2)

Kautzky-Willer et al. (2) weisen auf das Problem einer späten Diagnose eines präexistenten Diabetes bei Migrantinnen hin, die, wahrscheinlich aufgrund einer schlechten Integration oder fehlenden Ressourcen, oft erst im Rahmen einer Schwangerschaft Kontakt mit dem Gesundheitssystem haben und so keine hinreichende Kontrolle des gestörten Kohlehydratstoffwechsels schon vor der Schwangerschaft erfolgen kann.

1.4 Pathophysiologie

Die Entstehung der Erkrankung basiert, wie bei anderen Formen der Hyperglykämie, auf einer ungenügenden Funktion der β -Zellen des Pankreas, wodurch der Insulinbedarf des Körpers nicht oder nur unzureichend gedeckt werden kann. Vorhandene Daten legen nahe, dass die Pathogenese der β -Zell-Defekte ähnlichen Mechanismen unterliegt, die auch für die Entstehung von Diabetes mellitus generell verantwortlich sind, nämlich Autoimmunreaktionen, monogene Ursachen und Insulinresistenz. (8) Studien belegen, dass GDM eher der Diagnose einer chronischen β -Zell-Dysfunktion, als eines relativen Insulin-Defizits im Rahmen der schwangerschaftsbedingten Insulinresistenz, entspricht (8-13) und diese so eine zentrale Stellung in der Pathogenese des GDM einnimmt. (13) Auch die Funktion des Insulins, Lipolyse zu verhindern, nimmt in der Spätschwangerschaft ab. Patientinnen mit GDM sind von dieser fehlenden Eigenschaft noch stärker betroffen, es kommt zu einem höheren postprandialen Anstieg an freien Fettsäuren, gesteigerter hepatischer Glucose-Produktion und einer noch hochgradigeren Insulinresistenz. Die zellulären Mechanismen für diese schwangerschaftsbedingten Veränderungen in bestimmten hormonellen Funktionen sind bis dato noch nicht oder nur in Ansätzen geklärt. (13)

Im *follow-up* zeigen sich in den ersten Monaten postpartum Diabetes-Prävalenzraten bis zu etwa 10% sowie Inzidenzraten von 5 - 10% pro Folgejahr. (8)

1.4.1 Stoffwechsel in der Schwangerschaft

Insulinresistenz und Schwangerschaft gehen Hand in Hand. Ab etwa der 20. Schwangerschaftswoche beginnt die physiologische Entwicklung einer Insulinresistenz, die bis ins dritte Trimester stetig zunimmt und am Ende der Gestationszeit Werte, wie sie auch bei T2DM beobachtet werden, annehmen kann. (8)

Die Insulin-medierte Verteilung von Glucose nimmt in der Schwangerschaft um etwa 50% ab, während die Insulin-Sekretion um etwa 200-250% ansteigen muss, um eine Entgleisung des Kohlehydratstoffwechsels verhindern zu können, da der Insulin-stimulierte Glucosetransport in die Skelettmuskelzelle während der Schwangerschaft physiologisch um 40% reduziert ist, bei erkrankten Patientinnen, verglichen mit übergewichtigen Schwangeren, sogar um 65%. (13)

Daten legen nahe, dass die Kombination von maternaler Adipositas und der Insulin-desensibilisierenden Wirkung bestimmter, von der Plazenta gebildeten, Hormone für diese Entwicklung verantwortlich ist. Die Abnahme einer zuvor bestehenden Insulinresistenz direkt nach der Geburt lassen auf eine grundlegende Beteiligung plazentarer Hormone schließen. (8) Hormone, deren Beteiligung an der Entwicklung einer Insulinresistenz nachgewiesen ist, sind zum Beispiel das humane Plazentalaktogen (hpL, engl. *human placental lactogen*) und das humane placentare Wachstumshormon (hPGH, engl. *human placental growth hormone*), welche beide über den Weg der Insulinresistenz für eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels sorgen und damit die Energieversorgung des Feten sicher stellen sollen. (13)

Aktuelle Studien konnten sogenannte Adipokine wie Adiponektin oder TNF- α als weitere Faktoren einer Insulinresistenz identifizieren. Adiponektin fördert die Glucose-Aufnahme in die Skelettmuskelzellen und hemmt die Glucose-Produktion in der Leber, begünstigt also die Wirkung des Insulins. Es konnte nachgewiesen werden, dass Adiponektin bei übergewichtigen oder an T2DM erkrankten Patienten, ebenso wie bei GDM, vermindert ist. TNF- α wiederum korreliert positiv mit dem BMI und Hyperinsulinämie. Da es die Transkription von Adiponektin in

den Adipozyten hemmt, könnte dies die Erklärung für niedrigere Adiponektin-Levels bei GDM-Patientinnen sein. (13)

Normalerweise wird also die Insulin-Sekretion während der Schwangerschaft durch die β -Zellen erhöht, um die schwangerschaftsbedingte Insulinresistenz zu kompensieren. Wenn allerdings die benötigten Insulinmengen durch verschiedene Mechanismen aufgrund variabler Ursachen nicht mehr zur Verfügung gestellt werden können oder am Zielort keine Wirkung mehr entfalten können, kann sich ein Gestationsdiabetes entwickeln. (8,13)

1.4.2 Plazentarer Glucose-Transport

Glucose dient dem Fötus als Hauptenergielieferant. Sie kann allerdings nur in geringem Ausmaß vom ungeborenen Kind selbst produziert werden. Die Versorgung muss also fast zur Gänze über den plazentaren Transport von Glucose aus dem maternalen Kreislauf erfolgen. Dafür werden Glucose-Transportproteine (GLUT) benötigt, die in den Plasmamembranen des Syncytiotrophoblasten exprimiert werden. Der Glucose-Transport erfolgt ausschließlich entlang eines Gradienten, die höhere Glucosekonzentration im maternalen Kreislauf gewährleistet so die Versorgung des Feten. Die GLUT-Expression in der Plazenta nimmt mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft zu, bei GDM ist dieses Phänomen sogar noch verstärkt, und kann deshalb auch als molekulare Grundlage für die Entstehung verschiedener, vor allem Größenbedingter Komplikation im Rahmen des GDM, verstanden werden. (14,15)

Die Fähigkeit, relativ große Mengen an Glucose innerhalb kurzer Zeit über die Plazenta zum Feten zu transportieren, kann zum sogenannten fetalen „Glucosediebstahl“ (engl. *fetal glucose steal phenomenon*) führen. (15) In der Folge erscheinen die maternalen Blutzuckerwerte normwertig, da der hohe Glucose-Gradient zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf zum Transport des Kohlehydrats über die vermehrt exprimierten GLUT in Richtung des Feten führt. (14) Untersuchungen zeigten, dass dieses Phänomen nur bei hyperinsulinämischen Feten zu beobachten ist. Bei stoffwechselgesunden Frauen

und GDM mit normoinsulinämischen Feten wurde ein Anstieg der mittleren Blutglucose-Konzentration im Verlauf der Schwangerschaft beobachtet, wohingegen bei hyperinsulinämischen Feten die maternalen Blutzuckerwerte im Schnitt um 3,7mg/dl pro Woche sanken. (15) Im Gegensatz zur Glucose kann Insulin allerdings die Plazenta nicht passieren. Es muss deshalb von den noch unreifen β -Zellen des Feten selbst in großen Mengen produziert werden. (15) Um eine solche Belastung des Feten trotz maternaler Euglykämie auszuschließen, sollte eine Amniozentese zur Bestimmung des Fruchtwasserinsulins und eines etwaigen Hyperinsulinismus des Feten aufgrund eines Überangebotes an Glucose durchgeführt werden, da dieser schon in utero zu einer dauerhaften Schädigung der β -Zellen des Pankreas führen kann. (16) Der Nachweis einer zu hohen Konzentration an Insulin im Fruchtwasser stellt eine Indikation zur Insulintherapie der Mutter zum Schutz des Kindes dar. (15)

Zwar ist der Fötus auf das Vorhandensein von Glucose angewiesen, um eine ordnungsgemäße Entwicklung durchlaufen zu können, wenn die Zuckerkonzentrationen allerdings pathologische Ausmaße annehmen und es zu einer Schädigung der β -Zellen des Feten kommt, wird auch sein Risiko, später an Diabetes mellitus zu erkranken, erhöht. Neben diesem Langzeitrisko fördert eine hyperglykämische Stoffwechsellage der Mutter und somit auch des Kindes diverse Risiken (auf die an anderer Stelle in dieser Arbeit eingegangen wird), die Komplikationen sowohl während der Schwangerschaft als auch der Geburt verursachen können. (17,18)

1.5 Die HAPO-Studie

Im Jahr 2008 publizierte die *HAPO Study Cooperative Research Group* im *New England Journal of Medicine* eine multinationale Studie, die den Zusammenhang zwischen einer maternalen, hyperglykämischen Stoffwechsellage und prä- bzw. perinatalen Komplikationen untersuchte (HAPO, engl. *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*). Es wurden etwa 24.000 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Sie wurden einem 75g-oGTT, dessen Ergebnisse, außer sie lagen außerhalb vordefinierter Grenzwerte, verblendet blieben, unterzogen. Die Schwangerschaften wurden bezüglich der primären Endpunkte Geburtsgewicht

über der 90. Perzentile des Gestationsalters, primäre Schnittentbindung, klinisch diagnostizierte neonatale Hypoglykämie und Nabelschnur-Serum c-Peptid über der 90. Perzentile analysiert. Als sekundäre Endpunkte wurden Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche, Schulterdystokie oder Geburtsverletzung, notwendiger Transfer auf die NICU (neonatale Frühgeburtensstation, engl. *neonatal intensive care unit*), Hyperbilirubinämie und Präeklampsie ausgewertet. (17)

Die Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer maternalen Hyperglykämie bei Werten unterhalb der bis dahin gültigen Grenzwerte und den Schwangerschaftskomplikationen „erhöhtes Geburtsgewicht“ und „erhöhtes Nabelschnur-Serum c-Peptid“ feststellen. Weiters konnten die Endpunkte „primäre Schnittentbindung“ und „neonatale Hypoglykämie“ mit erhöhten maternalen Blutzuckerwerten in Verbindung gebracht werden. Für die oben beschriebenen, sekundären Endpunkte wurde ebenfalls eine positive Assoziation nachgewiesen. Insgesamt wurde eine generelle Erhöhung der Schwangerschaftskomplikationen, mit Ausnahme der primären Schnittentbindung, bei maternaler Hyperglykämie beobachtet. (17)

Die Auswertung der Studiendaten zeigte also eine Risikoerhöhung für Komplikationen bereits bei Blutzuckerwerten, die bis dahin nicht als Diabetes klassifiziert wurden. Dies veranlasste die IADPSG (*International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Groups*), neue, niedrigere Grenzwerte für die Diagnose eines Gestationsdiabetes zu empfehlen. (19) Die *cut-offs* wurden für jene Werte festgelegt, bei denen sich innerhalb der Studienpopulation die Inzidenz fetaler Makrosomie um das 1.75-fache erhöhte. (17,20,21) Die von der ADA (*American Diabetes Association*) empfohlenen Grenzwerte (FPG 95mg/dl; 1h-Wert 180mg/dl; 2h-Wert 155 mg/dl für den 75g-oGTT, Bestimmung im venösen Plasma, GDM wenn ≥ 2 Werte erhöht sind) wurden, (22,23) gemäß den Ergebnissen der HAPO Studie, gesenkt. Die empfohlenen neuen Grenzwerte sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1.
Aktuelle Grenzwerte für den 75g-oGTT

Zeitpunkt	Grenzwert (mg/dl)
Nüchtern	≥ 92
1h-Wert	≥ 180
2h-Wert	≥ 153

aus IADPSG Consensus Panel, 2010; (19)

Die Testung ist mittels 75g-oGTT durchzuführen, die Bestimmung der Messwerte erfolgt in venösem Plasma. Zusätzlich genügt die Erhöhung eines einzelnen Wertes für die Diagnose GDM. (1,17,24) Durch die Anpassung der Grenzwerte wird mit einem Anstieg der GDM-Diagnosen auf etwa 18% aller Schwangerschaften gerechnet. (20) International wird die Sinnhaftigkeit der neuen Grenzwerte immer noch kontroversiell diskutiert. *Ryan* (25) kritisiert, dass durch die Wahl des *cut-offs* bei einer 1,75-fachen Risikoerhöhung für die Geburt eines makrosomen Kindes die Zahl der Erkrankten beinahe doppelt so hoch ausfällt, als wenn man im Vergleich den *cut-off* bei der 2-fachen Risikoerhöhung festgelegt hätte. Er berechnete, dass durch den niedrigeren Grenzwert innerhalb der HAPO Studiengruppe 140 Fälle von LGA, 16 Schulterdystokien und 21 Fälle von Geburtsverletzungen verhindert wurden. Die in seinen Augen moderate Outcome-Verbesserung rechne sich im Vergleich zu den Kosten für Testung und Therapie nicht. (25)

Ein weiterer Kritikpunkt ist die schlechte Reproduzierbarkeit des oGTT (25) und andere Autoren argumentieren die höheren Kosten sowie die Erhöhung der Arbeitsbelastung eines generellen Screenings als Begründung gegen die Kriterien der IADPSG. (18,20) Die HAPO-Studiengruppe hingegen argumentiert, dass die Diagnosekriterien auf den signifikanten Wahrscheinlichkeiten für sowohl maternale als auch fetale Komplikationen aus den multinational erhobenen Daten und der Übereinkunft internationaler Fachexperten basieren (21) und es aufgrund der weltweit steigenden Inzidenzen von Diabetes mellitus und GDM notwendig ist, die Diagnosekriterien zu standardisieren, (17,18,21) um die Vergleichbarkeit der Daten zu erhöhen und ein möglichst optimales Therapieregimen für die Behandlung des GDM definieren zu können. (24,26) Weiters wird der Vorteil, die Diagnose bei Erhöhung eines einzelnen Messwertes stellen zu können, angeführt. (17,21) Generell sind sich die Autoren der jüngsten Studien einig, dass die Behandlung von „mildem“ GDM ein verbessertes Outcome ermöglicht, (17,27) man sich aber auf international gültige Kriterien einigen müsse, um eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu erreichen. (17,20,21,23,24,26,28)

1.6 Die ACHOIS-Studie

Die *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) wurde 2005 im *New England Journal of Medicine* publiziert. (27) Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob eine Behandlung von Patientinnen mit GDM das Risiko perinataler Komplikationen reduzieren würde. Sie untersuchte ähnliche Endpunkte wie die HAPO Studie. Diese waren definiert als schwere perinatale Komplikationen (Tod, Schulterdystokie, Knochenfraktur oder Nervenschädigung), Verlegung auf die NICU, therapiebedürftiger Ikterus, Einleitung der Geburt, Schnittenbindung und maternales Wohlergehen (Angst, Depression, Gesundheitszustand). Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe erhielten eine Diätberatung, ein Blutzucker-Monitoring und, wenn nötig, eine Insulintherapie. Die Teilnehmerinnen der zweiten Studiengruppe wurden nach dem Routine-Vorsorgeschema behandelt. Das Risiko für schwere perinatale Komplikationen konnte von 4% in der Kontrollgruppe auf 1% in der Interventionsgruppe reduziert werden. In der Interventionsgruppe erfolgten mehr Geburtseinleitungen (39% versus 29%), es wurden auch signifikant mehr Kinder auf die NICU verlegt (71% versus 61%), was durch die Studienautoren auf eine mögliche Überversorgung aufgrund der bekannten Diagnose zurückgeführt wurde. Die Rate der Schnittenbindungen unterschied sich nicht wesentlich (31% versus 32%) zwischen den Gruppen. In einem *follow-up* 3 Monate postpartum konnte bei den Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe mittels SF-36 Score und der Edinburgh Postnatal Depression Scale eine niedrigere Rate an Depressionen und ein insgesamt besserer Gesundheitszustand als in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die spezifische Therapie des GDM innerhalb der ACHOIS Interventionsgruppe führte zu einer signifikant niedrigeren perinatalen Morbidität sowie einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Mutter verglichen mit der Standard-Behandlung der Kontrollgruppe. (27,29,30)

1.7 Diagnostik

1.7.1 White – Klassifikation des Gestationsdiabetes

Im Jahr 1949 veröffentlichte die amerikanische Ärztin Priscilla White die "*White Classification of Diabetes in Pregnancy*" (31), in der sie verschiedene Typen des Gestationsdiabetes in sechs Klassen, nummeriert von A bis F, einteilte. A bezeichnete in dieser Klassifikation jene Form des Gestationsdiabetes, welche sich in der Schwangerschaft erstmanifestierte und im Rahmen dieser mittels oGTT (oraler Glucose-Toleranztest) diagnostiziert wurde. Die Klassen B bis F bezeichneten jeweils die Dauer eines schon vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus bzw. auch im Rahmen dessen aufgetretene Komplikationen wie die einer Nephritis (Klasse F).

Tabelle 2.
White-Klassifikation 1949

Initiale White-Klassifikation nach Dr. Priscilla White (1949)	
Klasse A	Diabetes-Diagnose mittels oGTT, aber nur minime Abweichung von der Norm
Klasse B	Dauer der Erkrankung < 10 Jahre und Beginn der Erkrankung 20 Jahre oder älter sowie keine vaskuläre Beteiligung
Klasse C	Dauer der Erkrankung zwischen 10 und 19 Jahren oder Beginn der Erkrankung zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr; minimale vaskuläre Beteiligung (z.B. Arteriosklerose der augenversorgenden Gefäße oder kalzifizierte Beinarterien)
Klasse D	Dauer der Erkrankung länger als 20 Jahre oder Beginn der Erkrankung vor dem 10. Lebensjahr oder schwere vaskuläre Beteiligung, z.B. Retinitis, transiente Albuminurie, oder transiente Hypertonie
Klasse E	Kalzifizierte Beckenarterien in der Beckenübersicht
Klasse F	Nephritis

übernommen und übersetzt aus Sacks, D.A., 2013 (32)

Die White-Klassifikation wurde über Jahrzehnte hin zur Klassifizierung des Gestationsdiabetes verwendet. In dieser Zeit wurde sie allerdings auch immer wieder von den jeweiligen Anwendern modifiziert, unter ihnen auch Prof. Dr. Peter Weiss von der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz. Zur genaueren Differenzierung fügte er der bisherigen Klasse B (Diabetes mellitus seit weniger als 10 Jahren) die Unterklasse B 0 hinzu. Diese neue Unterklasse definierte er als präexistenten Diabetes mellitus (im Stoffwechsellabor anhand einer Erhöhung des HbA_{1c} als Zeichen für eine über mehrere Wochen bis Monate entgleiste Stoffwechsellage), welcher allerdings erst im Rahmen der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. (15) Außerdem erweiterte er die Klassifikation um die Klasse AB, die eine Glucose-Belastung des Feten mit konsekutivem Hyperinsulinismus trotz maternaler Normwerte beschreibt. Eine Zuordnung zu dieser Klasse erfordert eine Amniozentese, um das Fruchtwasser-Insulin (FWI) bestimmen zu können.

Diesen beiden neuen Klassen wurde in Graz seit jeher besondere Aufmerksamkeit zuteil, da innerhalb dieser beiden Gruppen die schwersten diabetogenen fetalen Komplikationen beobachtet wurden. (15)

Tabelle 3.

White-Klassifikation nach Prof. Weiss

White-Klassifikation, modifiziertes Schema der Grazer Frauenklinik		
Klasse	Definition	Therapie
White A	oGTT pathologisch, keine Symptome	Diät
White AB	oGTT pathologisch, keine Symptome, erhöhter Fruchtwasserinsulinspiegel	Insulintherapie (fetale Indikation)
White B 0	Pathologischer Nüchtern-Blutzucker und pathologisches Blutzucker-Tagesprofil; Erhöhtes HbA _{1c} ; Erstmanifestation in der Schwangerschaft	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
White B	Bekannter Diabetes mellitus; Beginn: 20. Lebensjahr oder später; Dauer: < 10 Jahre	
White C	Bekannter Diabetes mellitus;	

	Beginn: zwischen 10. und 19. Lebensjahr; Dauer: zwischen 10 und 19 Jahren
White D	Bekannter Diabetes mellitus; Beginn: vor dem 10. Lebensjahr oder Dauer: > 20 Jahre oder benigne Retinopathie
White R	Proliferative Retinopathie
PBSP (Prognostically Bad Signs in in Pregnancy) nach (33)	Pyelonephritis Präkoma, schwere Azidose, Präeklampsie, Neglektoren

übernommen aus Weiss, P.A.M., 2002; (15)

1.7.2 Oraler Glucose-Toleranz-Test (oGTT)

Der oGTT ist eine Standardmethode im Screening bzw. der Diagnostik des Diabetes mellitus. Er dient der Bestimmung der Blutglucose-Konzentration unter genormten Bedingungen. In Österreich wird der Test, im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung (Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung), zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. (28) Allerdings sollte bei der Erstuntersuchung eine Risikoevaluation durch den behandelnden Arzt durchgeführt werden. Zeigt sich dabei eine erhöhte Gefahr, an Gestationsdiabetes zu erkranken, sollte der Test schon im ersten Trimenon bzw. alsbald durchgeführt werden. Faktoren, die zu einem vorgezogenen oGTT führen sollten, sind: Anamnese von GDM oder Prädiabetes (gestörte Glucosetoleranz und/oder Nüchtern-Glucose > 100mg/dl), fetale Malformationen in einer früheren Schwangerschaft, Geburt eines Kindes > 4.500g, Totgeburt, habituelle Aborte (> 3 Fehlgeburten nacheinander), Symptome eines Diabetes mellitus, Adipositas, Alter über 45 Jahre, metabolisches Syndrom, vaskuläre Erkrankung (KHK, Insult, paVK). (28)

Die Vorteile dieses Tests sind seine Sensitivität im Bezug auf die Detektion eines beginnenden Diabetes mellitus im Sinne eines guten Indikators einer gestörten Glucosetoleranz sowie sein Charakter als bester Prädiktor von Gesamt-Mortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. (34,35) Auf der anderen Seite

sind als Schwächen des Tests seine schlechte Reproduzierbarkeit, die nötigen umfangreichen Vorbereitungen, die Dauer sowie die vergleichsweise hohen Kosten, die Beeinflussung des Ergebnisses durch bestimmte Medikamente und nicht zuletzt die Belastung der Patientin durch den Geschmack der Zuckerlösung zu nennen. (34) Nichtsdestotrotz ist der oGTT aufgrund der beschriebenen Vorteile als Gold-Standard in der Diagnose des GDM zu sehen.

1.7.2.1 Durchführung

Die Durchführung sollte nach folgenden standardisierten Kriterien erfolgen: (36)

- 3 Tage vor dem Test kohlehydratreiche Kost (mindestens 150g pro Tag)
- gewohnte Aktivität beibehalten
- keine akuten Erkrankungen innerhalb der letzten 32 Wochen vor dem Test
- mindestens 3 Tage vor dem Test Absetzen folgender Medikamente: Hormone, Salicylate, Thiazid-Diuretika
- 8 – 12 Stunden vor dem Test kein Nikotin oder Koffein und keine besondere körperliche Anstrengung
- mindestens 10 bis maximal 16 Stunden Nüchternheit vor dem Test

Der Test soll morgens zwischen 7 und 9 Uhr begonnen werden, (34) die Frau soll währenddessen sitzen und nicht rauchen. (28) Zu Beginn wird mittels Venenpunktion eine Blutprobe entnommen, aus welcher die basale Blutglucose-Konzentration bestimmt wird. Im Anschluss an diese erste Entnahme wird eine Zuckerlösung, welche aus 75g Glucose gelöst in 300ml Wasser besteht, über einen Zeitraum von fünf Minuten getrunken. (28) 60 Minuten nach der ersten erfolgt die zweite Blutabnahme zur Bestimmung des 1-Stunden-Wertes. Weitere 60 Minuten nach der zweiten Abnahme erfolgt die dritte und letzte Punktion zur Bestimmung des 2-Stunden-Wertes.

1.7.3 HbA_{1c}

HbA_{1c} stellt die glykierte Form des HbA, welches etwa 97% des humanen Hämoglobins ausmacht, dar. Es entspricht der mittleren Glucosekonzentration über den Zeitraum der vorangegangenen acht bis zwölf Wochen. (34,37,38)

HbA ist ein Molekül bestehend aus vier Polypeptid-Ketten, jeweils zwei α - und β -Ketten. Durch Glykierung, einem nichtenzymatischen Vorgang, bei dem ein Zucker an eine Aminogruppe eines Proteins gehängt wird, entsteht das in der Diagnostik und Behandlung des Diabetes mellitus mittlerweile unverzichtbare HbA_{1c}. (34,37) Bisher wurde es, als derjenige Anteil des Gesamt-Hämoglobins, welcher in irreversibel glykierter Form vorlag, in Prozent angegeben. Als Normwert konnten 4 – 6% glykiertes HbA bestimmt werden. (39)

Im Vergleich zur konventionellen Blutglucose-Messung weist die Bestimmung des HbA_{1c} einige Vorteile auf, wie zum Beispiel keine Notwendigkeit einer Fastenphase vor der Abnahme, die Abnahme ist zu jeder Tageszeit möglich, es besteht eine geringe biologische Variabilität, hohe Stabilität einer abgenommenen Probe, keine Beeinflussung durch akute Faktoren wie Stress oder Bewegung und der Charakter eines Langzeit-Parameters, der Aussagen über Langzeitfolgen, wie mikrovaskuläre Komplikationen, der Erkrankung zulässt. Vor einer Messung sollten allerdings auch mögliche beeinflussende Faktoren, wie eine veränderte Lebensdauer von Erythrozyten, beispielsweise durch einen Eisen- oder Vitamin B12-Mangel, spezielle Hämoglobinopathien oder die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder Vitamin C bzw. E, bedacht werden. (34,37,40)

1.7.4 Andere Methoden zur Evaluation des Kohlehydratstoffwechsels

- **Nüchtern-Blutzucker:** Messung des BZ morgens, nach einer mindestens 8-stündigen Fastenphase. Werte > 126mg/dl gelten als pathologisch. (41)
- **Random blood glucose:** Messung des BZ ohne definierten Zeitpunkt, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, bei Diabetes-Symptomen. Werte > 200mg/dl gelten als pathologisch. (41)
- **Glucose Challenge Test (GCT):** 50g-oGTT, Prinzip wie der standardisierte 75g-oGTT, Durchführung unabhängig von der Tageszeit möglich, keine

Nahrungskarenz nötig, nur 1h-Wert wird bestimmt; Werte > 140mg/dl gelten als pathologisch. (42)

- **100g-oGTT:** In den USA teils noch in Verwendung, Dauer 3 Stunden. Werte > 95 / 180 / 155 / 140mg/dl gelten als pathologisch. (43)

Diese Tests stehen prinzipiell zur Diagnostik einer Glucoseintoleranz zur Verfügung. Da ihre Relevanz bei der Erhebung der Daten für diese Studie bestenfalls gering war, werden sie in dieser Arbeit nicht weiter besprochen.

1.7.5 Insulin

Messbare Insulin-Werte konnten in vivo erstmals in der 11. SSW detektiert werden, in vitro konnte zu diesem Zeitpunkt keinerlei Stimulierbarkeit der embryonalen β -Zellen nachgewiesen werden. Im ersten Trimester konnten die Inselzellen in vitro nur bei extrem hohen Glucose-Konzentrationen (720mg/dl) in der Umgebung zur Insulinproduktion angeregt werden. Bei stoffwechselgesunden Schwangeren konnte die Insulinproduktion der Feten auch am Ende der Schwangerschaft kaum stimuliert werden. (15) Postnatal wiesen die Kinder noch einige Zeit eine unreife Sekretionsdynamik des Hormons auf, bis sich dann eine physiologische, biphasische Insulinfreisetzung einstellte. (44,45)

Bei GDM ist bereits zwischen der 24. und 26. SSW eine Hypersekretion von Insulin nachweisbar, wobei klinische Auswirkungen bei einem Fruchtwasserinsulinspiegel ab etwa $7\mu\text{E/ml}$ beobachtet werden können. Bedingt durch die pathologische Stimulation der Inselzellen reagieren die β -Zellen schon bei geringen Glucosekonzentrationen mit einer vermehrten Insulinausschüttung. Als Folge des fetalen Hyperinsulinismus wird ein Großteil der maternalen Blutglucose vom Kind abgeschöpft, wodurch es, durch sinkende Werte bei der Bestimmung der Blutglucose, zu einer scheinbaren Verbesserung der Glucoseintoleranz der Mutter kommt. (15) Die Belastung des Feten kann nur durch eine Bestimmung des Fruchtwasserinsulins objektiviert werden, eine klinisch apparente Fetopathie stellt sich meist erst bei einer längeren Beeinträchtigung des Kindes ein. Beobachtet werden unter anderem Makrosomie, erhöhter Fettgewebsanteil, Viszeromegalie und fetale Fehlbildungen. (46) Je nach

Dauer und Intensität der intrauterinen Belastung kann eine Störung der Insulinhomöostase auch permanent bestehen bleiben. So bewirkt dieselbe Glucosebelastung bei Kindern stoffwechselgesunder Frauen eine signifikant geringere Insulinantwort als bei nachgewiesenem Hyperinsulinismus. (15)

1.7.5.1 Fruchtwasser-Insulin (FWI)

Das Insulin im Fruchtwasser ist zur Gänze fetalen Ursprungs, maternales Insulin kann die Plazentaschranke nicht passieren. Die Bestimmung des FWI mittels Amniozentese wird im Rahmen eines GDM zur Indikationsstellung einer etwaigen notwendigen Insulintherapie der Mutter durchgeführt. Im Falle eines pathologischen oGTT ohne weitere Symptome entscheidet der FWI-Spiegel, als Zeichen einer diabetogenen Belastung des Feten, über eine nötige Insulintherapie der Mutter. Bei normoinsulinämischen Feten ist eine Diät der Mutter als Therapie ausreichend, im Fall eines fetalen Hyperinsulinismus ($>8\mu\text{E/ml}$) muss Insulin verabreicht werden, um das Risiko einer diabetogenen Fetopathie mit den assoziierten Komplikationen zu minimieren. Diese Entität entspricht der modifizierten White-Klasse AB. (15)

Obwohl laborchemisch Insulinspiegel bereits zwischen der 14. und 20. SSW nachgewiesen werden können, (47) treten klinisch relevante Erhöhungen, je nach Ausmaß der Glucosetoleranzstörung, meist erst nach der 26. SSW auf. Eine Amniozentese zur FWI-Bestimmung ist deshalb vor allem zwischen der 27. und 38. SSW indiziert. Eine späte Amniozentese zur FWI-Bestimmung kann eine etwaige Makrosomie zwar nicht mehr rückgängig machen, allerdings können peripartale laborchemische Komplikationen wie Hyperinsulinismus, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie oder Hypocalzämie mittels Insulingaben noch verhindert werden. (15)

1.7.5.2 Nabelschnur-Insulin (NSI)

Die Bestimmung des NSI gibt Auskunft über die Höhe der zeitnahen Insulinproduktion des Kindes. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen dem

Wert des NSI und der Stoffwechsellage der Mutter. Je schlechter die Einstellung des GDM vor allem im 3. Trimester war, desto höhere Werte werden detektiert. (15)

1.7.6 c-Peptid

Das 31 Aminosäuren lange Peptid wird bei der Insulin-Synthese vom Vorläufer-Peptid Proinsulin abgespalten. Dieses besteht aus einer A- und B-Kette, die durch das c-Peptid in der Mitte miteinander verbunden sind. Im Endoplasmatischen Retikulum der β -Zellen wird das c-Peptid abgespalten und in sekretorischen Vesikeln des Golgi-Apparates zwischengespeichert. Bei einer Stimulation durch Glucose wird es in äquimolaren Mengen mit Insulin in den Blutkreislauf sezerniert. (48) Nach seiner Entdeckung wurde dem kleinen Peptid keine große biologische Bedeutung beigemessen. In späteren Studien stellte sich allerdings heraus, dass dieses „Abfallprodukt“ der Insulinsynthese sehr wohl eine biologische Aktivität besitzt, zum Beispiel als Stimulator der Na-K-ATPase. (49,50) Andere Studien legen nahe, dass das c-Peptid eine Rolle als präventives Agens vor Langzeitschäden in der Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus spielen könnte. (51,52) Durch die Gabe von c-Peptid konnte eine Verbesserung der glomerulären Hyperfiltration, Hypertrophie und Proteinurie erreicht werden. (53,54) Im Gegensatz dazu scheint das c-Peptid im Rahmen eines T2DM eher eine schädigende Wirkung im Sinne eines proinflammatorischen und proatherogenen Effektes zu besitzen. (55,56) In Bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel konnte gezeigt werden, dass in Anwesenheit von c-Peptid die Verwertung von Glucose in der Skelettmuskulatur steigt. (57) Die verschiedenen Effekte des c-Peptids scheinen gewebs- bzw. zellspezifisch zu sein. Bis jetzt konnten allerdings weder ein c-Peptid-Rezeptor noch ein Signalweg, über den das Peptid seine Funktion ausübt, identifiziert werden. (48)

1.7.6.1 Nabelschnur-c-Peptid (NScP)

Im Vergleich mit Stoffwechselgesunden ist das NScP bei GDM tendenziell höher. Es weist eine Korrelation mit maternalen Insulin- und c-Peptid-Spiegeln, Insulin-Sensitivität und BMI sowie der fetalen Anthropometrie auf. (58-60) Im Rahmen der HAPO-Studie konnte eine signifikante Relation sowohl zwischen dem NBZ als auch dem 1-h Wert im oGTT und dem NScP gezeigt werden. (17,61,62) Generell können sowohl NScP als auch NSI zur retrospektiven Beurteilung der metabolischen Führung der Schwangeren herangezogen werden. (60,63)

1.8 Therapie

Die Therapie des GDM wird, je nach White-Klasse, mittels diätetischen Maßnahmen und / oder einer Insulintherapie durchgeführt. Außerdem sollen Blutzucker-Selbstmessungen von den Patientinnen durchgeführt werden, um Entgleisungen des Kohlehydratstoffwechsels vorzubeugen bzw. rasch entgegen wirken zu können. (28)

1.8.1 Diät

Für Patientinnen der White Klasse A ist es ausreichend, eine kohlehydratarme Diät einzuhalten um ihre Blutzuckerspiegel in der Norm zu halten, (15) eine individuell angepasste Diät ist aber in jedem Fall eines GDM einzuhalten. (28,64,65) Empfohlen werden etwa 24-30kcal/kg KG für Normalgewichtige, davon 40-50% Kohlehydrate, 30-35% Fett und 20% Eiweiß. (28) *Major* et al. konnte zeigen, dass eine Kohlehydratzufuhr unter 45% der gesamten Nahrungsaufnahme mit einer signifikanten Verbesserung sowohl des maternalen als auch des fetalen Outcomes einhergeht. (66) Bei Übergewichtigen sollte eine Kalorienrestriktion unter Vermeidung eines Katabolismus angestrebt werden. (28) Bei bestehender Adipositas (BMI > 30) sollte die Gesamtmenge an Kohlehydraten auf 30-33% des Tagesbedarfs (etwa 1.800kcal) reduziert werden. (64) *Major* et al. konnten alleine durch Kohlehydratrestriktion eine optimierte Einstellung des Glucosestoffwechsels,

einen geringeren Bedarf an Insulin und eine geringere Anzahl an makrosomen Kindern sowie Schnittentbindungen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die bis zu 50% Kohlehydrate zu sich nahm, erzielen. (66)

1.8.2 Bewegung

Moderate Belastung sollte im Gesamtkonzept der GDM-Therapie enthalten sein, (28,67) dabei ist auf eine individuelle Abstimmung der Art, der Dauer und des Belastungsgrades auf die Patientin zu achten. (68) Neuere Empfehlungen sprechen sich auch für die Beibehaltung antenatal etablierter Trainingskonzepte aus. (68,69)

1.8.3 Blutzuckerselbstmessung

Die Messungen des Blutzuckerspiegels im Kapillarblut werden durch die Patientinnen selbst zuhause durchgeführt. Die Kontrollen sollen mindestens viermal täglich vorgenommen werden (nüchtern sowie prä- und postprandial). Die Grenzwerte für die Blutzuckerselbstmessung können aus Tabelle 4 entnommen werden. (28)

Tabelle 4.
Grenzwerte für die Blutzuckerselbstmessung

Zeitpunkt	Grenzwert (mg/dl)
Nüchtern / präprandial	65-95
1 h postprandial	< 140
2 h postprandial	< 120

aus Kautzky-Willer, A., 2012 (28)

1.8.4 Geburtshilfliche Maßnahmen

Aufgrund der kumulativen Risikoerhöhung für Schwangerschaftskomplikationen im Rahmen eines GDM, (17) werden regelmäßige Kontrollen (ein- bis dreiwöchentlich) durch den betreuenden Facharzt, im Idealfall durch ein

interdisziplinäres Team in einer Spezialambulanz, empfohlen. In gleicher Konsequenz soll die Entbindung an einem Zentrum mit neonatologischer Intensivstation erfolgen. (2,28) Da Hyperglykämien im ersten Trimenon das Fehlbildungsrisiko signifikant erhöhen, ist ein sonografisches Organscreening indiziert. Dabei soll außerdem die Biometrie des Kindes inklusive abdomineller Zirkumferenz und der Wachstumsfortschritt sowie die Fruchtwassermenge beurteilt werden, um das Risiko potentieller Komplikationen, wie asymmetrisches Wachstum oder Polyhydramnion, abschätzen zu können. Die Gefahr, eine schwangerschaftsinduzierte Erkrankung wie SIH oder Präeklampsie zu entwickeln, ist bei GDM generell erhöht, weshalb die Schwangere genauestens darüber aufgeklärt werden sollte. Zu guter Letzt soll auch der Termin sowie der Ablauf und Modus der Geburt in Übereinstimmung mit den Wünschen der Patientin fixiert werden. (28)

1.8.5 Insulin

Werden die definierten Grenzwerte für die Diagnose eines GDM überschritten und kann die Erkrankung nicht durch diätetische Maßnahmen kontrolliert werden, ist es erforderlich, eine Insulintherapie einzuleiten. Außerdem kann sich die Notwendigkeit einer Insulintherapie aus einer fetalen Indikation heraus ergeben. Wenn biometrische Messungen ein exzessives Wachstum im Sinne einer Makrosomie bzw. einen abdominellen Umfang über der 75. Perzentile zeigen, oder auch wenn ein erhöhter FWI-Spiegel festgestellt wird, ist eine Therapie mit Insulin indiziert, auch wenn die Mutter keine Symptome zeigt. (1,15,28)

Bezogen auf die modifizierte White-Klassifikation ist ab der Klasse White AB eine Insulintherapie erforderlich, in diesem Fall zum Schutz des Feten, um einer intrauterinen Belastung der β -Zellen mit den beschriebenen Komplikationen vorzubeugen. Die Therapie soll ab Diagnosestellung begonnen werden, wobei es, aufgrund der physiologisch abnehmenden Insulinsensitivität, in der Regel nötig ist, die Dosierung regelmäßig anzupassen. (15)

In der Therapie des GDM finden sowohl Humaninsulin als auch die schnellwirksamen Insulin-Analoga Aspart und Lispro Anwendung. Humaninsulin weist die geringste Immunogenität auf, jedoch konnten sowohl für Lispro als auch

Aspart eine hohe Effektivität, minimale Plazentagängigkeit und keine Anzeichen für teratogene Effekte nachgewiesen werden. Im Gegenteil gibt es Hinweise, dass die Analoga eine bessere Charakteristik bezüglich der postprandialen Blutzuckerkontrolle besitzen. (1)

Da für langwirksame Insuline keine Studiendaten für die Therapie des GDM vorliegen und sie auch wesentlich teurer sind, werden diese derzeit für die Behandlung dieser Erkrankung nicht empfohlen. (28)

1.8.6 Orale Antidiabetika (OAD)

Die Rolle der OAD in der Therapie des GDM wird zunehmend bedeutender, sowohl für Metformin als auch für Glibenclamid konnte mittlerweile die Sicherheit für die Anwendung in der Schwangerschaft nachgewiesen werden. (70)

In mehreren Meta-Analysen (70-73) erwiesen sich sowohl Metformin als auch Glibenclamid, verglichen mit konventionellem Insulin, als gleich wirksam in der Kontrolle des Glucosestoffwechsels und vorteilhaft für das neonatale Outcome. Die Gewichtszunahme der Patientinnen, die mit Metformin therapiert wurden, war geringer als in der Insulingruppe, dasselbe gilt für das Auftreten einer SIH. (71)

Sowohl Glibenclamid, ein OAD aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, als auch Metformin führten zu einem selteneren Auftreten von Hypoglykämien. (74,75)

Wenn nötig kann eine Therapie mit Metformin auch durch Insulin ergänzt werden, wobei deutlich geringere Dosen als ohne OAD benötigt werden. (75)

Metformin erwies sich hinsichtlich des Risikos eines Partus praematurus als nachteilig, das Gestationsalter in der OAD-Gruppe war signifikant niedriger als in der Insulin-Gruppe. (71,75)

1.9 Risiken und Folgen

1.9.1 Risikofaktoren

Der maternale BMI stellt einen unabhängigen Risikofaktor für ein hohes Geburtsgewicht dar, (1) ein BMI über 30 erhöht das Risiko an GDM zu erkranken, verglichen mit Normalgewichtigen, um das Dreifache. (18) GDM in einer früheren Schwangerschaft ist mit einem Wiederholungsrisiko von bis zu 70% verbunden. (76) Weitere Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer Patientin für einen unbekanntem, vorbestehenden T2DM oder Gestationsdiabetes erhöhen, sind: gestörte Glucosetoleranz bzw. Nüchtern-glucose > 100mg/dl, Anamnese einer kongenitalen Fehlbildung in einer früheren Schwangerschaft, Geburt eines makrosomen Kindes (> 4.500g), Totgeburt, habitueller Abort, Symptome eines Diabetes, Adipositas, Alter über 45 Jahren, metabolisches Syndrom, vaskuläre Erkrankungen. (28)

1.9.2 Fetale Risiken

Der durch die sinkende Insulin-Sensitivität bedingte Anstieg der maternalen Blutglucose erhöht aufgrund des plazentaren Glucosetransportes Richtung Fetus auch dessen Insulinbedarf. (15) Insulin weist aber im Gegensatz zu Glucose vor allem in der Frühschwangerschaft nur eine sehr geringe Plazentagängigkeit auf, weshalb das fetale Pankreas gezwungen wird, größere Mengen Insulin zu produzieren, um der steigenden Glucose-Konzentration entgegenwirken zu können. (14) Es wird vermutet, dass diese unphysiologische Belastung der β -Zellen des fetalen Pankreas verantwortlich ist für die Risikoerhöhung von Kindern, deren Mütter an GDM erkrankt waren, an Übergewicht und T2DM zu erkranken. (18) Neben den Langzeitfolgen sind allerdings auch die direkten Folgen eines gestörten Kohlehydratstoffwechsels, welche vor allem zu peri- und postpartalen Komplikationen führen, signifikant erhöht. (17,18) Die im Rahmen der HAPO-Studie gewonnenen Daten wurden für die Berechnung von Risikoerhöhungen bzw. Wahrscheinlichkeiten (engl. *odds ratios*, OR) für bestimmte vordefinierte

Endpunkte bei einer Erhöhung der oGTT-Messwerte um eine Standardabweichung herangezogen. Dabei zeigten sich für alle vier Hauptzielgrößen (Geburtsgewicht über der 90. Perzentile, NScP, primäre Sectio caesarea und neonatale Hypoglykämie) eine signifikante Erhöhung der OR, wobei die OR für ein pathologisches NScP bei einem erhöhten Nüchternblutzucker (OR 1.55) gefolgt vom Geburtsgewicht über der 90. Perzentile bei einem erhöhten 1h-Wert (OR 1.46) die stärkste Risikoerhöhung aufwiesen. (17)

Tabelle 5.
Odds Ratios der Hauptzielgrößen der HAPO-Studie

	Gewicht > 90.Perzentile	Nabelschnur-c-Peptid	primäre Sectio	neonatale Hypoglykämie
FPG + 1SD	1.38	1.55	1.11	1.08
1h + 1SD	1.46	1.46	1.10	1.13
2h + 1SD	1.38	1.37	1.08	1.10

Aus HAPO Study Cooperative Research Group, 2008; (17)

Es zeigten sich keine Schwellenwerte im Sinne eines *cut-offs* für die Erhöhung der OR aller vier Hauptzielgrößen, im Gegenteil sah man einen linearen Anstieg des Risikos. Für die fünf Nebenzielgrößen (Geburt vor der 37. SSW, Schulterdystokie oder Geburtsverletzung, Transfer auf eine neonatale Intensivstation, Hyperbilirubinämie und Präeklampsie) wurden ebenfalls signifikante Assoziationen beobachtet, diese allerdings schwächer als die der Hauptzielgrößen. (17)

Bedingt durch den Hyperinsulinismus nimmt das Wachstum des Feten oft überdurchschnittlich zu, im Vergleich zu andern Feten desselben Gestationsalters sind diese Kinder (zu) groß (engl. *large for gestational age*, LGA). Im Falle eines Geburtsgewichts über 4000g spricht man auch von einer fetalen Makrosomie, (18) die ihrerseits wiederum zu größenbedingten, meist peripartalen, Komplikationen, wie Schulterdystokie oder Asphyxie im Rahmen einer vaginalen Geburt, führen kann. (18,77,78) Erhöhte Glucose-Konzentrationen führen zu einer signifikanten Erhöhung des Geburtsgewichtes, (79) Hyperinsulinismus korreliert in Studien mit einer fetalen Makrosomie. (47,80) Charakteristische Zusammenhänge mit einer Hyperglykämie in utero konnten auch für IRDS (infant respiratory distress syndrome), Kardiomyopathien, das Auftreten einer postpartalen Hypoglykämie und Elektrolytstörungen nachgewiesen werden. (18,81)

1.9.3 Maternale Risiken

Ebenso wie deren Kinder haben betroffene Frauen ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, das metabolisches Syndrom und T2DM, wobei auch die Hypothese im Raum steht, dass es immer mehr Frauen gibt, die fälschlicherweise die Diagnose GDM erhalten, obwohl es sich um einen unerkannten, schon prae conceptionem, über einen längeren Zeitraum bestehenden, T2DM handelt. (18)

Das Risiko in einer weiteren Schwangerschaft wieder an GDM zu erkranken wurde in verschiedenen Studien mit zwischen 35.6% bis zu 70% dokumentiert. (76) Eine französische Studie (82) identifizierte in ihrer Studienpopulation die Hauptkriterien für die Entwicklung eines T2DM als GDM in der Anamnese, Hypertonie, Alter bei der Geburt 33 Jahre oder älter, T2DM in der Familienanamnese, NBZ in der Schwangerschaft 5.5mmol/L (99mg/dl) oder höher und Schwere der Kohlehydratstoffwechselstörung in der Schwangerschaft.

Beschrieben wurde ebenfalls eine Risikoerhöhung für Präeklampsie sowie eine Schnittentbindung. (83)

1.10 Prävention und Nachsorge

In den meisten Fällen normalisiert sich die Glucosetoleranz von Erkrankten schon kurz nach der Geburt wieder. Bei einem Anteil der Frauen bleibt aber eine gewisse Störung der Glucosetoleranz - bis hin zu einer weiterbestehenden Notwendigkeit einer Insulintherapie - bestehen. (1) Aufgrund von T2DM-Inzidenzraten bis zu 10% in den ersten Monaten postpartum sowie als Langzeitrisiko eines GDM (5-10% pro Jahr nach einem GDM), ist ein Glucose-Toleranz-Screening postpartum sinnvoll. (8) Dabei soll zwischen der 6. und 12. Woche nach der Geburt ein oGTT zur Reevaluierung des Kohlehydratstoffwechsels der Mutter durchgeführt werden. Wenn dieser unauffällig verläuft, sollen zweijährliche Kontrollen durchgeführt werden. Im Falle einer White B 0-Manifestation ist eine internistische Vorstellung postpartum natürlich unbedingt notwendig, um eine adäquate Therapie des T2DM zu ermöglichen. Besonders wichtig ist die Aufklärung der Betroffenen bezüglich ihres Risikopotentials und möglichen protektiven Maßnahmen. (28) Für die

medizinische Betreuung ist ebenfalls die Evaluierung eines möglichen kardiovaskulären Risikos von Bedeutung. Eine kardiovaskuläre Komponente kann sich in der Spätschwangerschaft als SIH manifestieren, auf lange Sicht zeigen sich eine Häufung von chronischer Hypertonie sowie einer systemischen kardiovaskulären Erkrankung. (1,84)

1.10.1 Körperliche Aktivität und Ernährung

Die Ursachen als auch die möglichen Folgen eines GDM sind durch die Patientinnen selbst durch die viel zitierte „Lebensstil-Modifikation“ beeinflussbar. (1,28) Körperliche Bewegung wirkt protektiv gegenüber der Entwicklung eines GDM. Frauen, die regelmäßig moderaten Sport betreiben, haben ein geringeres Risiko, GDM oder andere Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen zu entwickeln. Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft fördert die Freisetzung von Adipokinen, die sowohl den oxidativen Stress als auch die Insulinresistenz erhöhen. Zu den Effekten körperlicher Aktivität zählen sowohl die Erhöhung der Insulinsensitivität als auch eine Verbesserung der Adipokin-Profile sowie antioxidativer Prozesse. (85) Nach der Schwangerschaft wird das Risiko an T2DM zu erkranken durch regelmäßige Aktivität und eine Gewichtsreduktion signifikant reduziert. (83)

Aufgrund der offensichtlichen Risikoerhöhung für die Entwicklung von Adipositas und T2DM bei Kindern von Gestationsdiabetikerinnen sollte der Prävention von Übergewicht im Kindesalter sowohl durch die Eltern als auch durch künftige ärztliche Betreuer ein großer Stellenwert beigemessen werden. (1)

1.10.2 Stillen

Bei Frauen, die an GDM erkrankten und ihre Kinder nach der Geburt stillten, konnte eine niedrigere Anzahl an T2DM postpartum und niedrigere NBZ-Werte, was wiederum als protektiver Faktor gegen die spätere Entwicklung eines T2DM

gewertet werden kann, beobachtet werden. Generell wurde eine geringere T2DM-Prävalenz auch bei stillenden, gesunden Frauen beobachtet. (1,86)

Bei Kindern von Müttern mit GDM, die für mehr als 3 Monate gestillt wurden, konnte im Alter zwischen zwei und acht Jahren eine um 45% geringere Rate an Übergewicht (BMI \geq 90. Perzentile) verglichen mit Kindern, die Formulanahrung erhielten, festgestellt werden. (87)

Im Falle eines postnatal persistierenden Diabetes können sowohl alle Insuline als auch Glibenclamid und Glipizid (Sulfonylharnstoffe) sowie Metformin während der Stillperiode verabreicht werden. Metformin wurde in der Muttermilch nachgewiesen, allerdings ohne Anhalt für potentielle Gefahren für das Kind. (1)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In den letzten Jahren wurde immer wieder auf eine global zunehmende Inzidenz von Diabetes mellitus hingewiesen. (1) Die international durchgeführte HAPO-Studie untersuchte, welche Komplikationen im Verlauf einer Schwangerschaft durch diese pathologische Stoffwechselbedingung bei Mutter und Kind gehäuft auftraten. (17) Als Reaktion auf die Ergebnisse dieser Studie kam es zur Änderung der Grenzwerte für die Diagnose des Gestationsdiabetes. (19) Die gedankliche Kombination dieser beiden Feststellungen führte zu der Annahme, dass die Inzidenz von Diabetes mellitus bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter steigt. Die Entität eines bereits vor der Schwangerschaft bestehenden, allerdings erst während der Schwangerschaft, im Rahmen des oGTT diagnostizierten, Diabetes mellitus wird als *präexistenter Diabetes mellitus*, bzw. im Sinne der White-Klassifikation nach Priscilla White (88) und modifiziert nach Prof. P.A.M. Weiss (15) als Gestationsdiabetes vom Typ *White B 0*, bezeichnet. Diese an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz durchgeführte Studie sollte nun die, seit dem Beginn der vermehrten Diagnose der Erkrankung in der Diabetesambulanz der Gebärklinik im Jahr 2007, Komplikationen, die sich im Verlauf von Schwangerschaft und Geburt zeigten, dokumentieren.

Die Daten sollten retrospektiv erhoben werden, da die in Summe geringe Inzidenz der Erkrankung eine prospektive Datenerhebung über mehrere Jahre erfordert hätte, um zu einigermaßen aussagekräftigen Daten zu gelangen.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus dem Patientenregister der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz. In diesem Register wurden alle Patientinnen, die sich seit 2007 einem oGTT an der Klinik unterzogen

hatten, aufgeführt. Aus diesen Daten wurden jene Patientinnen erfasst, bei welchen im Rahmen dieser Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchung zwischen Jänner 2007 und Dezember 2012 ein präexistenter Diabetes mellitus diagnostiziert wurde und welche die vordefinierten Einschlusskriterien (Einlingsschwangerschaft einer ansonsten gesunden Frau zwischen 18 und 45 Jahren ohne schwere internistische Erkrankung) erfüllten. Als Diagnosekriterien wurden die von der IADPSG empfohlenen Grenzwerte inklusive des HbA_{1c} (19) verwendet. Als Kontrollgruppe wurden jeweils annähernd gleich alte Patientinnen wie jene aus der Studiengruppe, die außerdem im selben Zeitraum schwanger waren, aus dem Register der Diabetesambulanz zur Studiengruppe gematcht.

In Summe fanden sich 33 Patientinnen mit der Diagnose eines präexistenten Diabetes mellitus seit dem Jahr 2007, welche an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz behandelt wurden. (2007: *n*=2, 2008: *n*=2, 2009: *n*=2, 2010: *n*=2, 2011: *n*=15, 2012: *n*=10). Für die Kontrollgruppe wurden die Daten von 33 weiteren Patientinnen ausgewertet, die Studie konnte somit 66 Patientinnen einschließen.

Zur Datenakquise wurden zwei Datenbanken herangezogen. Einerseits „Medocs“, das spezifische Krankenanstalteninformationssystem der KAGES, worin sämtliche Patientendaten, welche während eines Aufenthaltes oder einer Behandlung digital erfasst werden, gespeichert sind. Diese Datenbank wurde für die Erfassung der Laborwerte, im speziellen Fall der oGTT-Messwerte, verwendet. Das Datenbankprogramm „PIA“ auf der anderen Seite wird an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz zur Erfassung von Untersuchungen der Mutter vor der Geburt sowie der Geburt und des Wochenbetts verwendet. Darin sind der allgemeine Verlauf einer Schwangerschaft sowie sämtliche Ereignisse bzw. Komplikationen während der Schwangerschaft und die eigentliche Geburt mit allen Vorkommnissen dokumentiert. Diese Datenbank wurde für die Auswertung der Schwangerschaftsverläufe der Patientinnen in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe herangezogen.

Tabelle 6.

Erhobene Parameter (Hauptzielgrößen, Nebenzielgrößen) der Studienpopulation

Alter	Notfalls-Schnittentbindung	Gewicht der Plazenta
Zeitpunkt der Diagnose: Jahr	Partus praematurus	Fetales Körpergewicht (g)
Zeitpunkt der Diagnose: SSW	Beckenendlage	Fetales Körpergewicht (Perz.)
Ergebnisse des oGTT	Präeklampsie	Fetale Körpergröße (g)
HbA1c Messwert bei Erkrankten	Anzahl der vorherigen SS	Fetale Körpergröße (Perz.)
BMI	Anzahl der vorherigen Geburten	SGA/LGA/Makrosomie
St. p. Abort	Entbindung: SSW	Apgar-Ergebnisse
St. p. Sectio/OP am Uterus	Geburtsmodus	Arterieller NS-pH-Wert
St. p. Curettage oder Interruptio	Pathologisches CTG	Venöser NS-pH-Wert
Nikotinabusus	Maternale Geburtsverletzung	Base Excess
Milde internistische Erkrankung	Schulterdystokie	Nabelschnur-Insulin
SIH	Blutung	Nabelschnur-c-Peptid
St. p. GDM	Placenta adhaerens	Nabelschnur-Glucose
St. p. IFT	Intrauteriner Fruchttod	Nabelschnur-Fructosamin
Polyhydramnion	Fetale Fehlbildungen	
Oligohydramnion	NICU	
Vorzeitiger Blasensprung	Wochenbett-Komplikationen	
Einleitung der Geburt	Hyperbilirubinämie	

Hauptzielgrößen:

- Geburtsmodus
- Makrosomie/LGA bzw. SGA
- neonataler Hyperinsulinismus
- neonatale Hypoglycämie
- Komplikationen unter der Geburt, z.B. Schulterdystokie, Notfalls-Schnittentbindung, pathologisches CTG, Blutung, Placenta adhaerens
- Geburtsverletzungen der Mutter
- Komplikationen im Wochenbett
- Präeklampsie/Eklampsie
- Partus praematurus
- Vorzeitiger Blasensprung
- Intrauteriner Fruchttod
- Fehlbildungen des Kindes, z.B. Herzfehler, Neuralrohrdefekte,...

Die primäre Studienhypothese besagte, dass bei erkrankten Patientinnen im Vergleich mit stoffwechselgesunden Patientinnen eine höhere Komplikationsrate zu beobachten ist.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik in SPSS (IBM SPSS Statistics 20). Für numerische Daten wurden, abhängig von der Verteilung, Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Median und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten in Kreuztabellen ausgewertet. Je nach Verteilung kamen zur Überprüfung der Signifikanz parametrische Tests für normalverteilte (t-Test für unabhängige Stichproben) und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Daten (Wilcoxon-Rangsummentest) zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde für die gesamte Arbeit auf $\alpha = 0.05$ festgelegt. Für die grafische Darstellung einiger Ergebnisse wurden Balkendiagramme erstellt. Innerhalb dieser Diagramme wurden statistische Unterschiede mittels Sternchen (*) gekennzeichnet. Es erfolgte eine Kennzeichnung des Signifikanzniveaus mittels einer unterschiedlichen Anzahl an Sternchen. Diese ist wie folgt zu interpretieren:

Tabelle 7.
**Interpretation der Kennzeichnung
des Signifikanz-Niveaus**

	p-Wert
*	≤ 0.05
**	≤ 0.01
***	≤ 0.001
ns	nicht signifikant

In der grafischen Darstellung der Werte-Verteilung in Form von Boxplots wurden Ausreißer mittels Symbolen (°,*) und der jeweiligen Patientinnen-Identifikationsnummer gekennzeichnet.

3 Resultate

3.1 Gruppencharakterisierung

Der Einschluss in die Studiengruppe erfolgte anhand der Ergebnisse des oGTT sowie der Bestimmung der HbA_{1c}-Konzentration zur Klassifizierung eines präexistenten GDM. In Tabelle 8 sind die statistischen Ausprägungen der charakterisierenden Merkmale der beiden Gruppen dargestellt. Die Bestimmung des HbA_{1c} wurde nur in der Studiengruppe durchgeführt. Die Kontrollgruppe setzt sich aus stoffwechselgesunden Patientinnen, die in ihren Merkmalen denen aus der Studiengruppe ähneln, zusammen.

Tabelle 8.
Statistik der gruppenbildenden Merkmale

			oGTT Basalwert	oGTT 1h-Wert	oGTT 2h-Wert	HbA _{1c}
Gruppe White B 0	Median		119	211	193	6,5
	Quartil 0,25		105	182	162	6,3
	Quartil 0,75		136	242	238	6,8
	Minimum		91	162	110	6,0
	Maximum		184	284	321	7,5
Kontrolle	Median		81	118	109	.
	Quartil 0,25		77	104	92	.
	Quartil 0,75		84	143	119	.
	Minimum		63	75	60	.
	Maximum		92	172	152	.

3.2 Matching

Die Auswahl der Studienteilnehmerinnen wurde altersgematcht durchgeführt. Die Daten waren nicht normalverteilt, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde auch in der Datenanalyse nicht festgestellt ($p=0.807$). Die statistischen Charakteristika des Merkmals *Alter* sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9.
Statistische Kennzahlen der Altersverteilung

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Alter	Anzahl	33	33
	Median	35	35
	Quartil 0,25	30	30
	Quartil 0,75	37	37
	Minimum	21	21
	Maximum	44	42

Die Merkmalsträgerinnen wurden ebenfalls nach dem Zeitpunkt der Diagnose des GDM (*Jahr*) gematcht, die statistische Analyse über die Gruppen zeigte eine signifikante Ähnlichkeit zwischen den Gruppen ($p=0.939$). Außerdem erfolgte ein Matching des Zeitpunktes der Diagnose nach Dauer der SS (*SSW*). Die Datenanalyse bestätigte die Übereinstimmung ($p=0.129$).

3.3 Gruppenvergleiche

Die erhobenen Parameter wurden entsprechend der Beschreibung im Methodenteil statistisch ausgewertet. Dafür wurden jeweils die erhobenen Werte der White B 0-Gruppe mit den entsprechenden Daten der Kontrollgruppe verglichen. Im folgenden Teil dieses Kapitels sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt.

3.3.1 Hauptzielgrößen

3.3.1.1 Geburtsgewicht (g)

Das Geburtsgewicht der lebend geborenen Feten unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0.160$).

Tabelle 10.
Statistik des fetalen Geburtsgewichtes

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Gewicht [g]	Gültige N	31	33
	Median	3352	3516
	Quartil 0,25	3040	3276
	Quartil 0,75	3630	3795
	Minimum	1900	2660
	Maximum	4142	4352

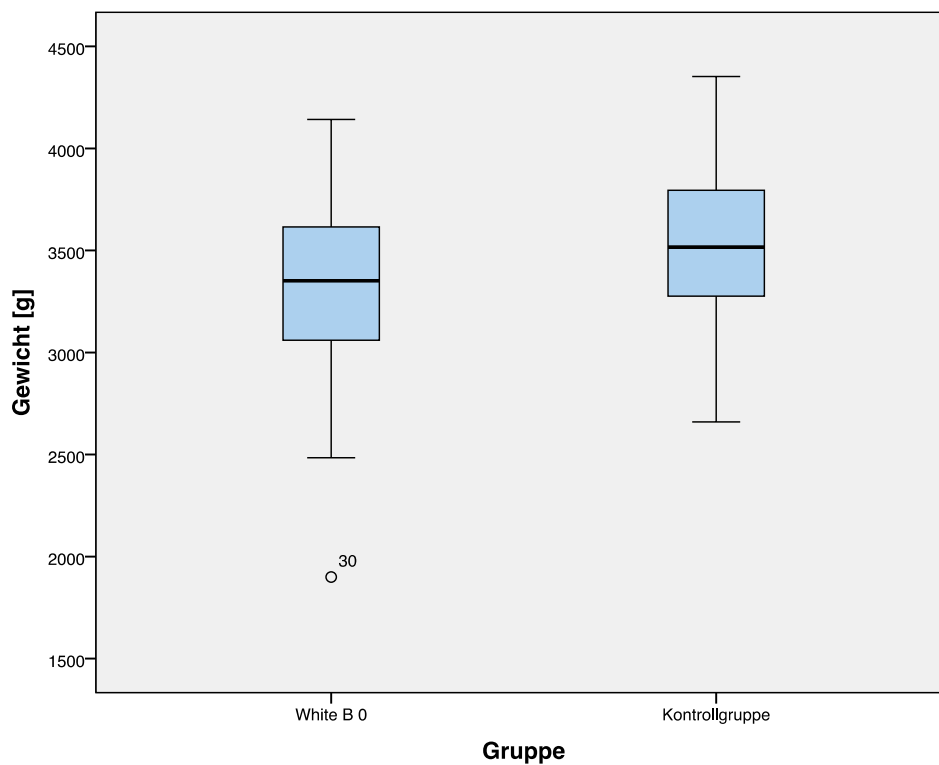


Abbildung 1: **Verteilung des Geburtsgewichtes der Feten**

3.3.1.2 Gewicht auf der Perzentilenkurve

Das fetale Geburtsgewicht auf der Perzentilenkurve unterschied sich zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0.769$).

Tabelle 11.

Statistische Kennzahlen der Gewichtsverteilung der Feten auf der Perzentilenkurve

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Gewicht (Perzentilen)	Gültige N	30	32
	Median	55,0	51,5
	Quartil 0,25	35,25	28,0
	Quartil 0,75	74,25	72,0
	Minimum	4	8
	Maximum	91	95

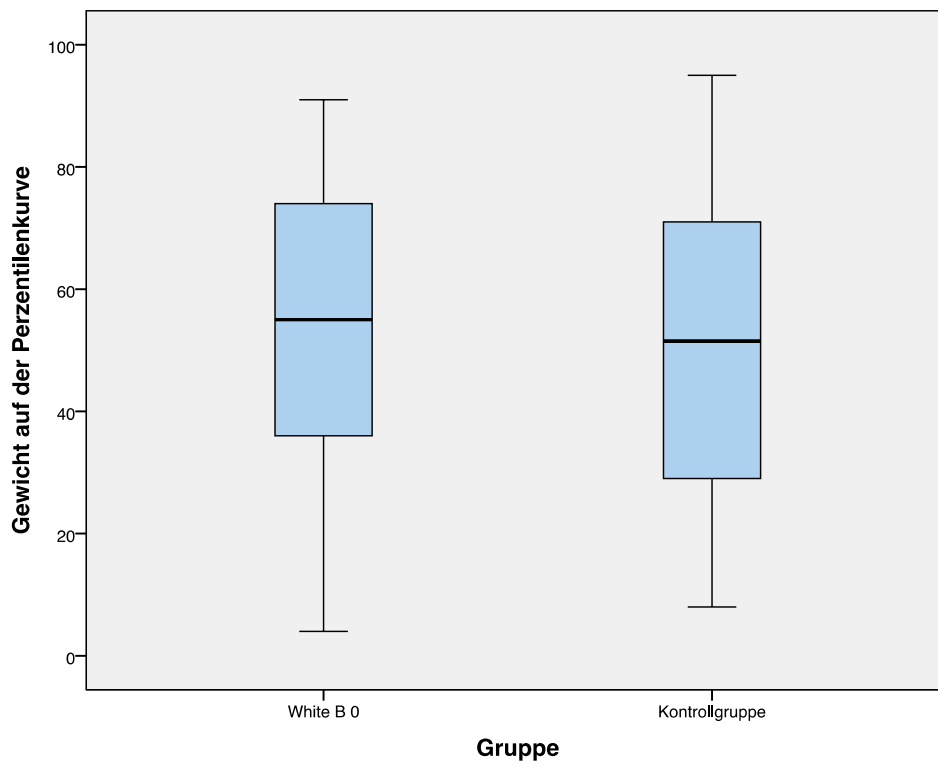


Abbildung 2: **Boxplot der Gewichtsverteilung auf der Perzentilenkurve**

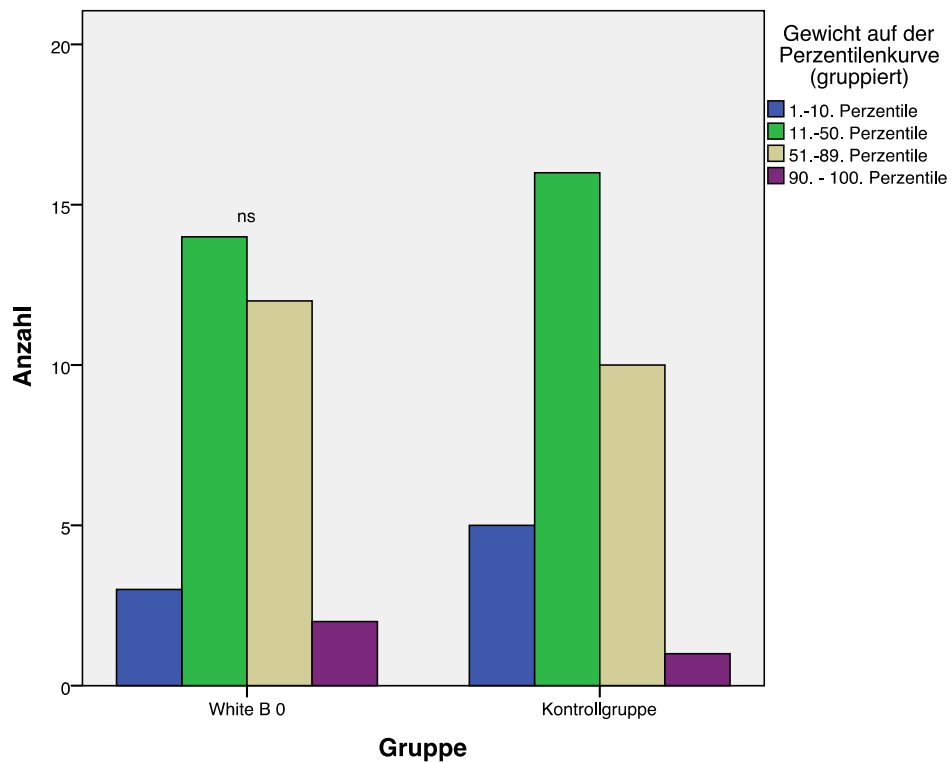


Abbildung 3: Verteilung des fetalen Geburtsgewichtes auf der Perzentilenkurve

3.3.1.3 Körpergröße (cm)

Die Körpergröße der lebend geborenen Feten unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0.501$).

Tabelle 12.
Statistik der fetalen Körpergröße

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Länge [cm]	Gültige N	30	33
	Median	51,5	52,0
	Quartil 0,25	49,0	50,0
	Quartil 0,75	52,0	52,0
	Minimum	46,0	46,0
	Maximum	58,0	55,0

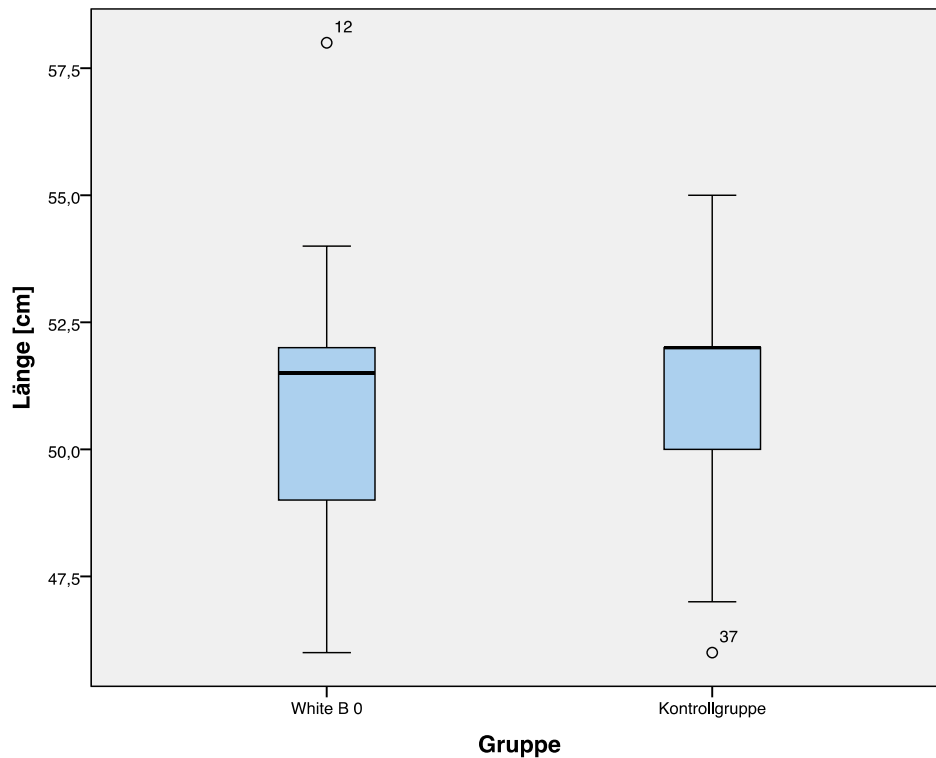


Abbildung 4: Körpergröße der Feten

3.3.1.4 Körpergröße auf der Perzentilenkurve

Die fetale Körpergröße auf der Perzentilenkurve unterschied sich zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0.805$).

Tabelle 13.
Statistische Kennzahlen der Körpergröße der Feten auf der Perzentilenkurve

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Körpergröße (Perzentilen)	Gültige N	30	33
	Median	51,5	52
	Quartil 0,25	49	50
	Quartil 0,75	52,25	52,50
	Minimum	46	46
	Maximum	58	55

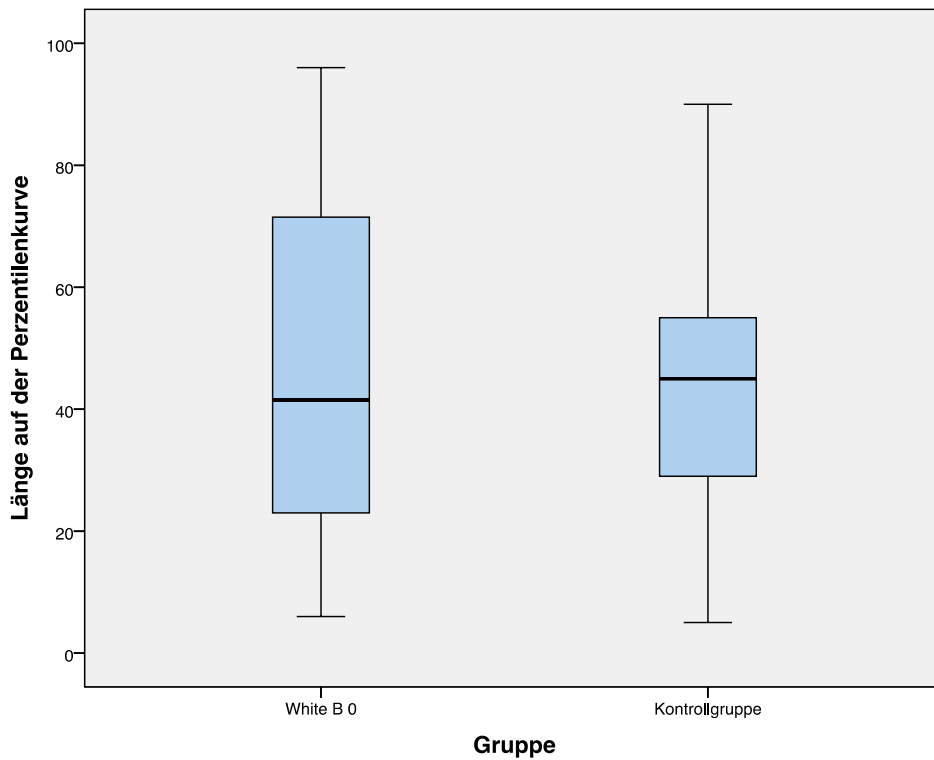


Abbildung 5: Boxplot der Verteilung der Körpergröße auf der Perzentilenkurve

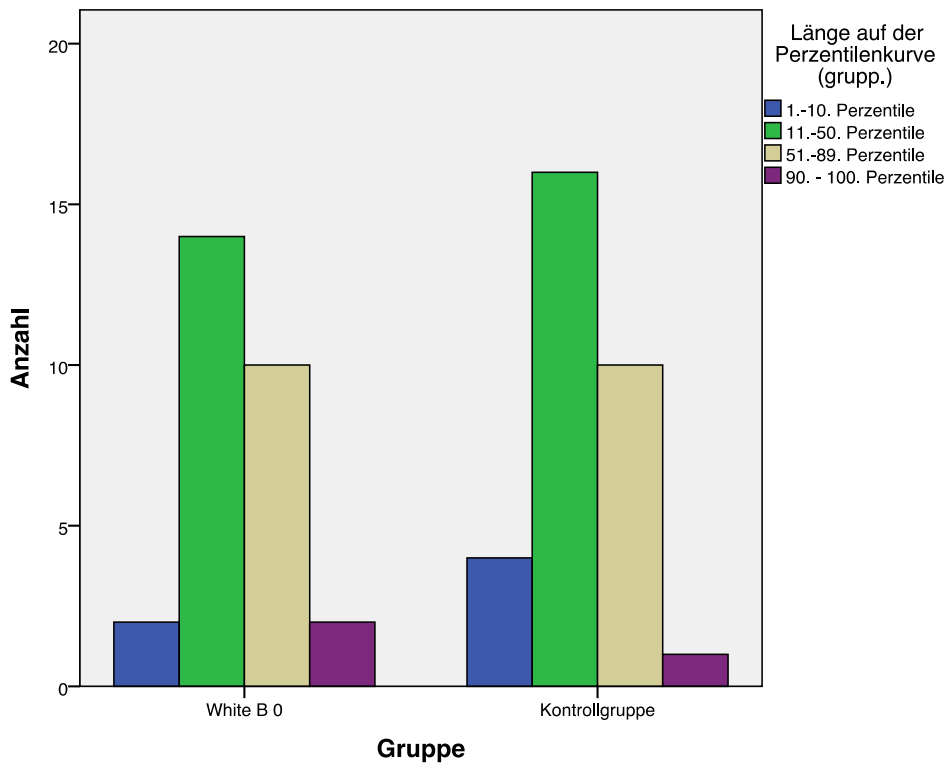


Abbildung 6: Verteilung der fetalen Körpergröße auf der Perzentilenkurve

3.3.1.5 Gewicht der Plazenta

In der Gruppe der Erkrankten zeigte sich ein statistisch signifikante Erhöhung des Gewichtes der Plazenta (White B 0: Median = 600.0g, Kontrollgruppe: Median = 552.5g; $p=0.038$).

Tabelle 14.
Statistische Kennzahlen des Gewichtes der Plazenta

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Gewicht der Plazenta [g]	Gültige N	29	32
	Median	600,0	552,5
	Quartil 0,25	560,0	525,0
	Quartil 0,75	700,0	620,0
	Minimum	450,0	380,0
	Maximum	1050,0	870,0

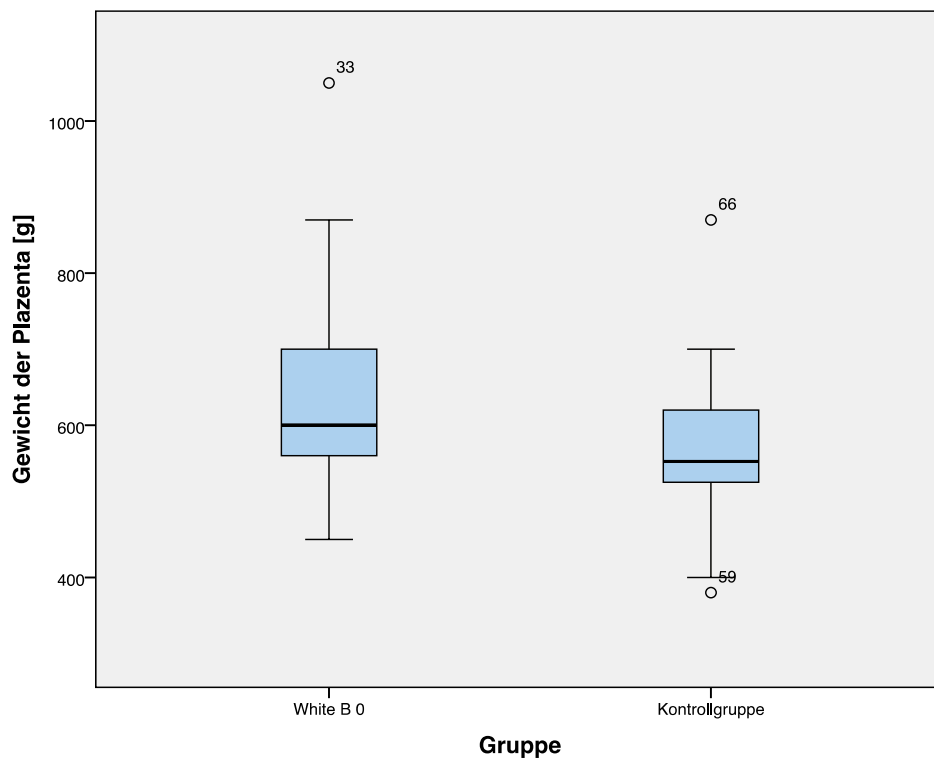


Abbildung 7: Gewicht der Plazenta innerhalb der Gruppen

3.3.1.6 Arterieller Nabelschnur-pH-Wert

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der arteriellen pH-Werte zwischen den Gruppe (p=0.372).

Tabelle 15.
Statistische Kennzahlen der arteriellen Nabelschnur-pH-Werte

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
art. pH-Wert (Nabelschnur)	Gültige N	27	32
	Median	7,27	7,26
	Quartil 0,25	7,24	7,23
	Quartil 0,75	7,31	7,30
	Minimum	7,08	7,16
	Maximum	7,40	7,38

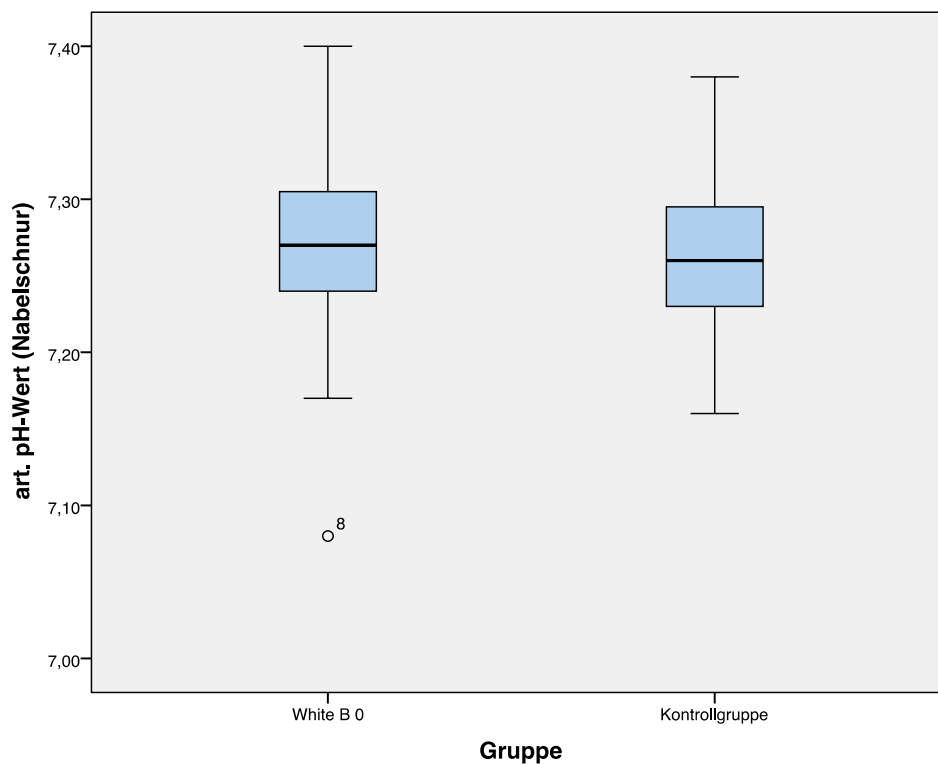


Abbildung 8: Verteilung der arteriellen Nabelschnur-pH-Werte

3.3.1.7 Venöser Nabelschnur-pH-Wert

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der venösen pH-Werte zwischen den Gruppe (p=0.243).

Tabelle 16.

Statistische Kennzahlen der venösen Nabelschnur-pH-Werte

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
ven. pH-Wert (Nabelschnur)	Gültige N	29	32
	Median	7,34	7,32
	Quartil 0,25	7,32	7,31
	Quartil 0,75	7,37	7,37
	Minimum	7,26	7,23
	Maximum	7,48	7,44

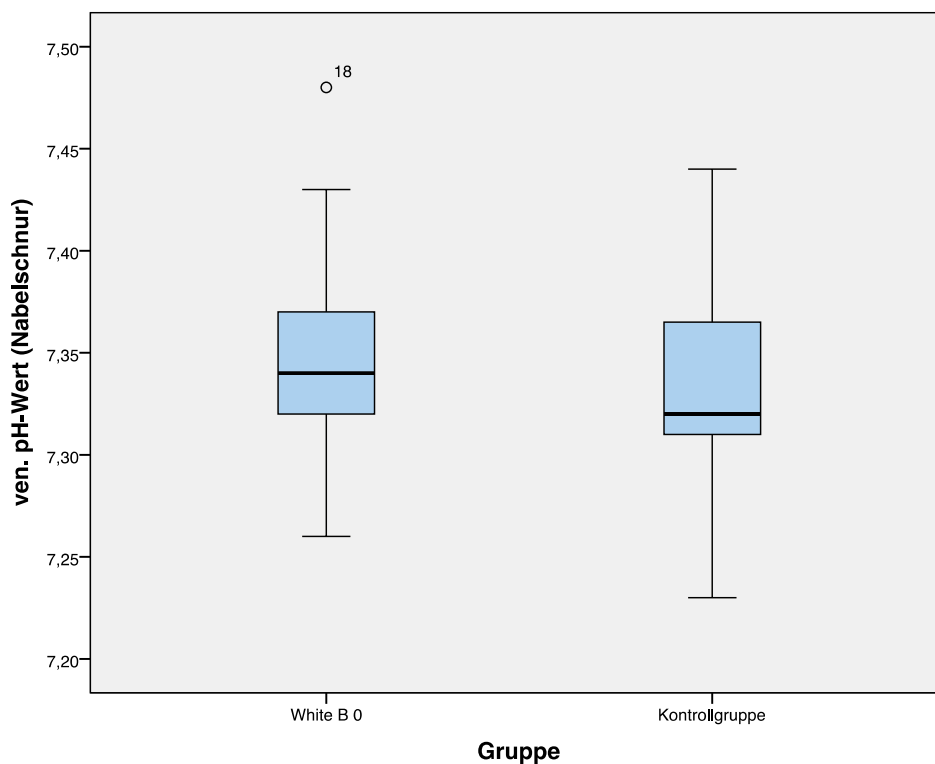


Abbildung 9: Verteilung der venösen Nabelschnur-pH-Werte

3.3.1.8 Base Excess (BE)

Die statistische Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied des Base Excess zwischen den beiden Gruppen ($p=0.015$).

Tabelle 17.
Statistische Kennzahlen des Base Excess

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Base Excess	Gültige N	21	28
	Median	-,6	-3,5
	Quartil 0,25	-3,0	-6,3
	Quartil 0,75	,4	-1,8
	Minimum	-8,8	-8,2
	Maximum	2,6	3,4

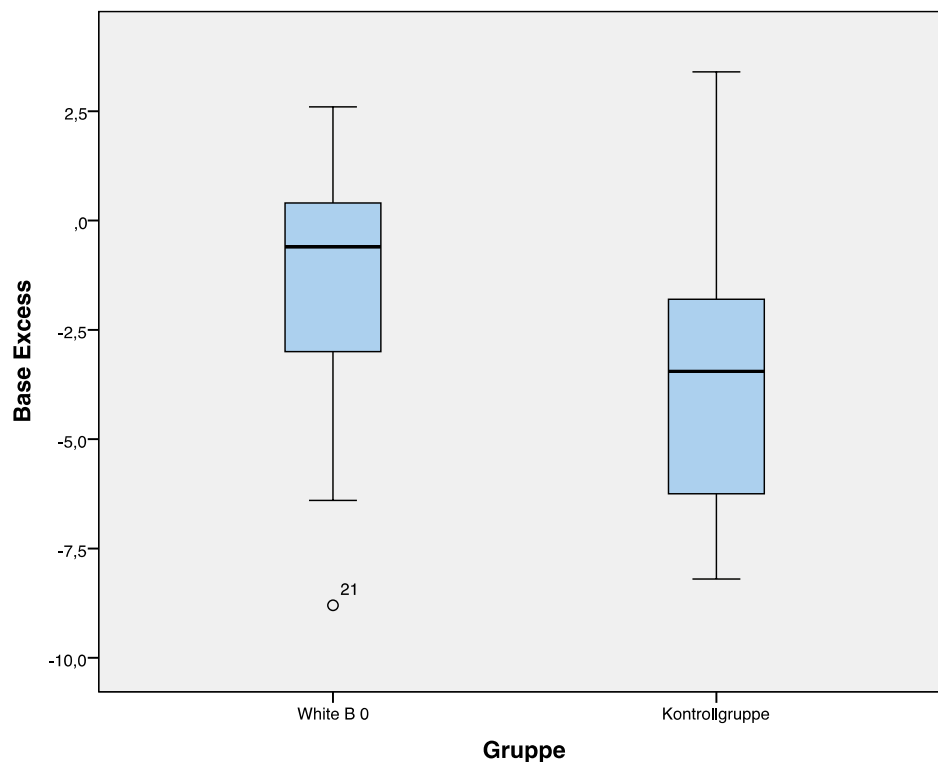


Abbildung 10: Verteilung des *Base Excess*

3.3.1.9 Nabelschnur-Insulin

Die Werte des Nabelschnur-Insulins weisen keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppe auf ($p=0.602$). In der Studiengruppe wurden acht erhöhte Werte dokumentiert, in der Kontrollgruppe einer, bei allerdings insgesamt nur vier vorhandenen Messwerten, da die Messung des Nabelschnur-Insulins standardmäßig nur bei Stoffwechselerkrankten durchgeführt wird.

Tabelle 18.
Statistische Kennzahlen des Nabelschnur-Insulins

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Insulin (Nabelschnur)	Gültige N	28	4
	Median	14,30	10,08
	Quartil 0,25	8,65	7,48
	Quartil 0,75	35,05	28,99
	Minimum	2,00	5,97
	Maximum	215,40	46,80

3.3.1.10 Nabelschnur-c-Peptid

Die Werte des Nabelschnur-c-Peptids weisen keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppe auf ($p=0.795$).

Tabelle 19.
Statistische Kennzahlen des Nabelschnur-c-Peptids

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
c-Peptid (Nabelschnur)	Gültige N	27	3
	Median	1,03	1,12
	Quartil 0,25	,60	,78
	Quartil 0,75	1,94	1,63
	Minimum	,39	,78
	Maximum	8,28	1,63

3.3.1.11 Geburtsmodus

Die Studiengruppe unterschied sich statistisch signifikant von der Kontrollgruppe bezüglich des Geburtsmodus ($p=0.002$), wobei die größte Differenz bei der primären Schnittentbindung beobachtet wurde (White B 0: $n = 13$, Kontrollgruppe: $n = 3$).

Tabelle 20.

Gegenüberstellung des Geburtsmodus innerhalb der beiden Gruppen

			Geburtsmodus					Gesamt
			spontan	primäre Sectio	sekund. Sectio	med. ind. Interruptio	Vakuumentextraktion	
Gruppe White B 0	Anzahl		17	13	2	1	0	33
	% innerhalb von Gruppe		51,5%	39,4%	6,1%	3,0%	0,0%	100,0%
Kontrollgruppe	Anzahl		16	3	6	0	8	33
	% innerhalb von Gruppe		48,5%	9,1%	18,2%	0,0%	24,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		33	16	8	1	8	66
	% innerhalb von Gruppe		50,0%	24,2%	12,1%	1,5%	12,1%	100,0%

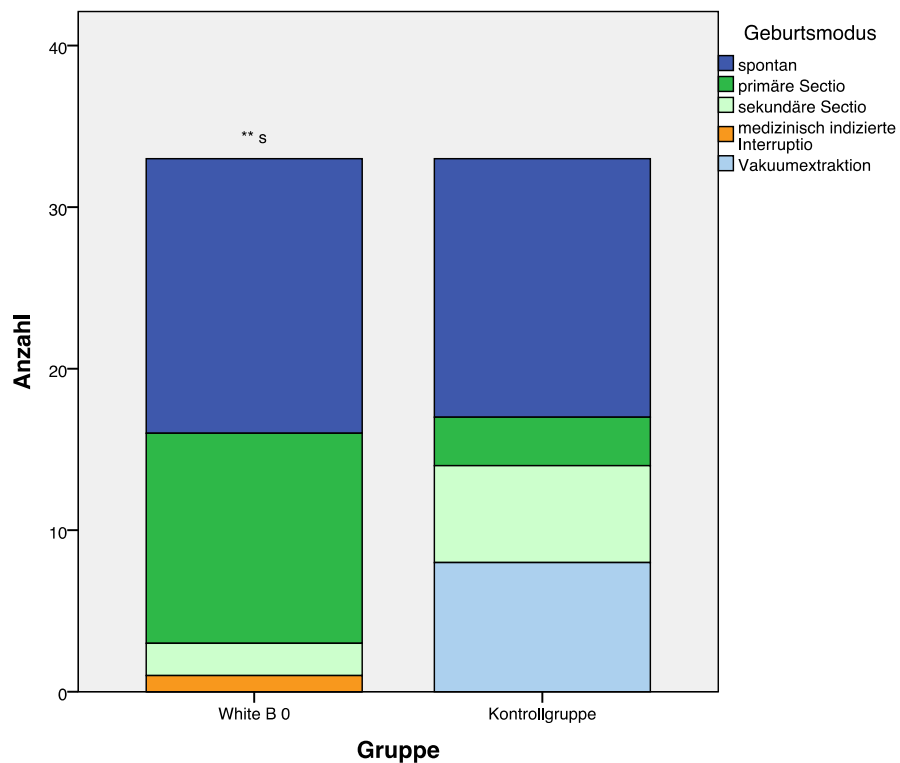


Abbildung 11: Verteilung des Geburtsmodus

3.3.1.12 Geburtsverletzung der Mutter

Bei der Komplikation *Geburtsverletzung der Mutter* wurde eine signifikante Häufung in der Kontrollgruppe beobachtet ($p < 0.001$). Am häufigsten handelte es sich um Dammrisse ersten Grades (White B 0: $n = 3$, Kontrollgruppe: $n = 8$), gefolgt von Schleimhautrissen (White B 0: $n = 1$, Kontrollgruppe: $n = 7$). Der höchste dokumentierte Grad eines Dammrisses war ein Riss zweiten Grades (Kontrollgruppe: $n = 5$). In der Kontrollgruppe wurden außerdem zwei Zervixrisse dokumentiert. Ausgewertet wurden nur Merkmalsträgerinnen, die vaginal entbunden wurden. Es wurde bei einer Geburtsverletzung jeweils nur die schwerste Verletzung gezählt. Bei einem dokumentierten Schleimhaut- als auch Labienriss wurde in der Statistik nur eine Verletzung ausgewertet.

Tabelle 21.

Maternale Geburtsverletzung: signifikante Häufung in der Kontrollgruppe

			Geburtsverletzung der Mutter		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	12	5	17
		% innerhalb von Gruppe	70,6%	29,4%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	4	20	24
		% innerhalb von Gruppe	16,7%	83,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	16	25	41
		% innerhalb von Gruppe	39,0%	61,0%	100,0%

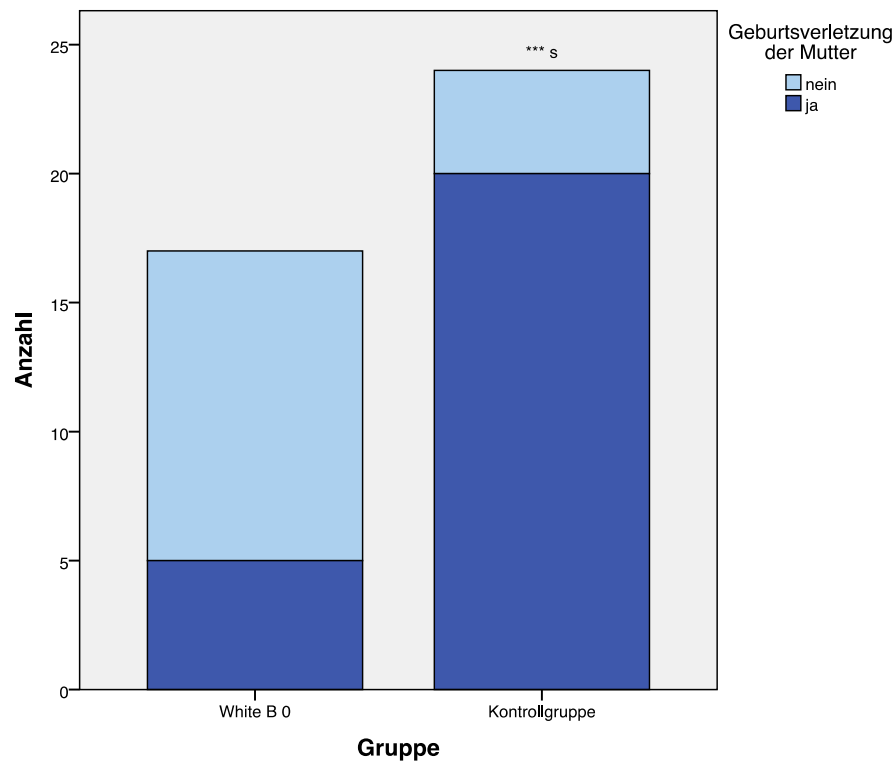


Abbildung 12: Verteilung von *Geburtsverletzung der Mutter*

3.3.1.13 Schulterdystokie

Der statistische Vergleich der Komplikation Schulterdystokie zeigte eine signifikante Erhöhung in der Studiengruppe (White B 0: n = 3, Kontrollgruppe: n = 0; $p=0.033$). Ausgewertet wurden nur Daten vaginaler Entbindungen.

Tabelle 22.

Schulterdystokie: signifikante Erhöhung in der Studiengruppe

			Schulterdystokie		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	14	3	17
		% innerhalb von Gruppe	82,4%	17,6%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	24	0	24
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	38	3	41
		% innerhalb von Gruppe	92,7%	7,3%	100,0%

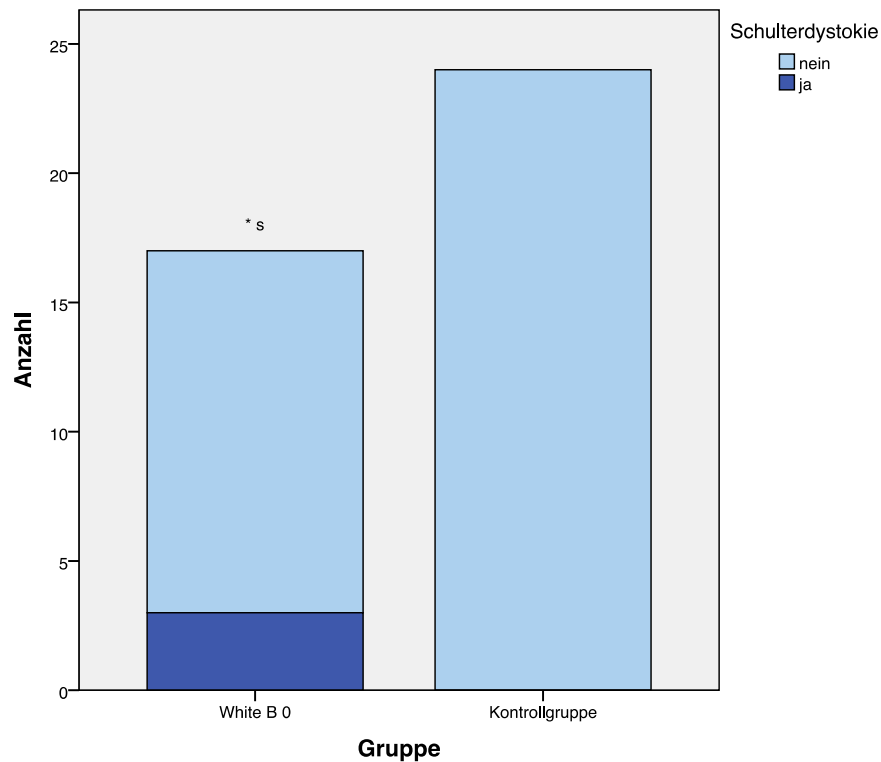


Abbildung 13: **Verteilung von *Schulterdystokien***

3.3.1.14 Komplikationen im Wochenbett

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Komplikationen im Wochenbett zwischen den beiden Gruppen ($p=0.039$).

Die Arten der Komplikationen können Tabelle 23 entnommen werden:

Tabelle 23.

Wochenbett-Komplikationen: Beobachtete Komplikationen

		Gruppe		Gesamt
		White B 0	Kontrollgruppe	
Komplikationen	Endometritis puerperalis	1	0	1
	Intraperitoneale Blutung nach Sectio	1	0	1
	Maternaler HWI	1	0	1
	p.s.-Heilung einer Sectionarbe	1	0	1
Gesamt	Anzahl	4	0	4

Tabelle 24.
Wochenbett-Komplikationen im Gruppen-Vergleich

			Komplikationen im Wochenbett		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	29	4	33
		% innerhalb von Gruppe	87,9%	12,1%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	33	0	33
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	62	4	66
		% innerhalb von Gruppe	93,9%	6,1%	100,0%

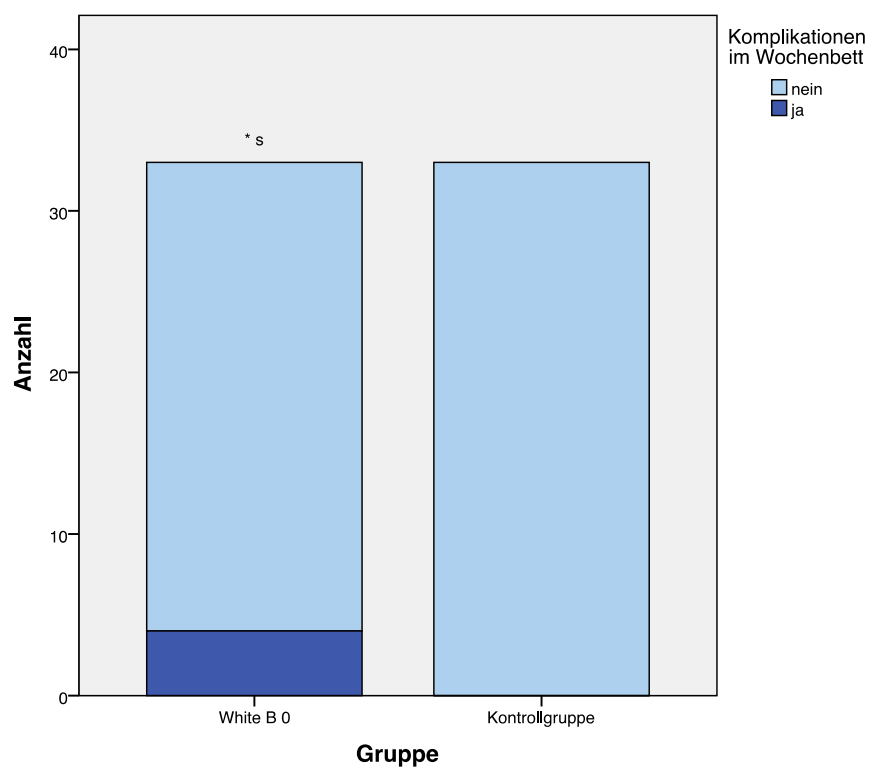


Abbildung 14: **Verteilung von *Komplikationen im Wochenbett***

3.3.2 Nebenzielgrößen

3.3.2.1 Maternaler BMI

In der Studiengruppe wurde eine signifikante Erhöhung des maternalen BMI im Vergleich mit der Kontrollgruppe beobachtet ($p < 0.001$).

Tabelle 25.
Statistische Kennzahlen des maternalen BMI

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
BMI	Gültige N	32	33
	Median	31,15	22,10
	Quartil 0,25	28,90	20,20
	Quartil 0,75	35,05	26,60
	Minimum	22,70	18,10
	Maximum	44,10	38,80

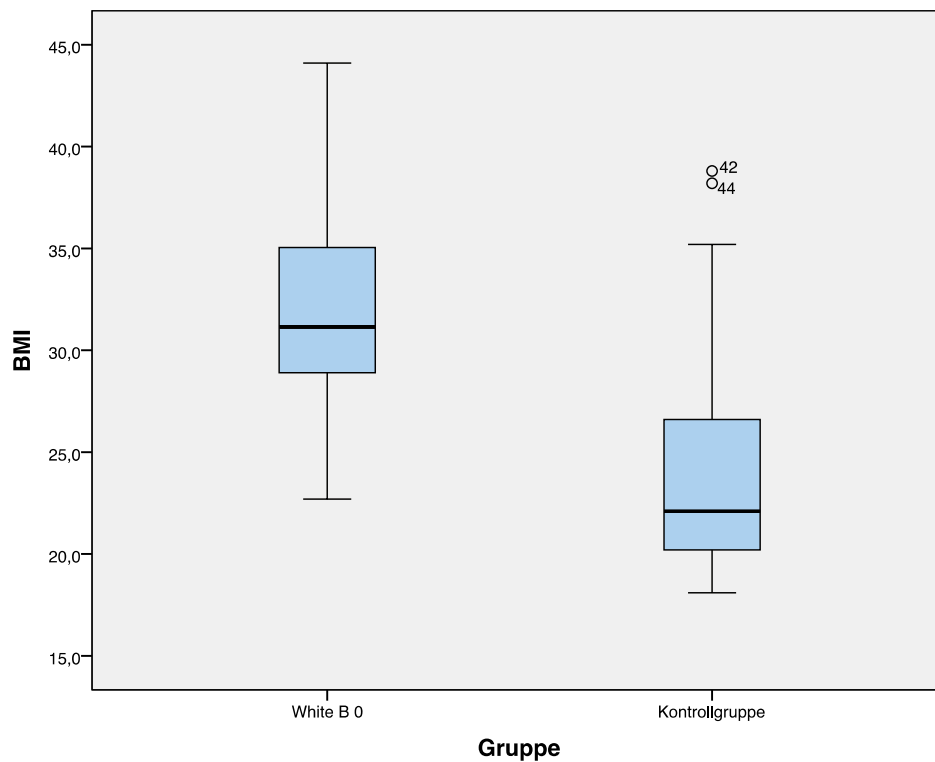


Abbildung 15: **Verteilung des maternalen BMI in den Gruppen**

3.3.2.2 Risikofaktor Adipositas

Das Merkmal Adipositas wurde auch als binomiales Merkmal analysiert. Bei dieser Analyse zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Gewichtes (White B 0: n = 21, Kontrollgruppe: n = 6; $p < 0.001$).

Tabelle 26.

Risikofaktor Adipositas: Verteilung in den Gruppen

			Risikofaktor Adipositas		Gesamt
			keine Adipositas	Adipositas	
Gruppe	White B 0	Anzahl	11	21	32
		% innerhalb von Gruppe	34,4%	65,6%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	27	6	33
		% innerhalb von Gruppe	81,8%	18,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	38	27	65
		% innerhalb von Gruppe	58,5%	41,5%	100,0%

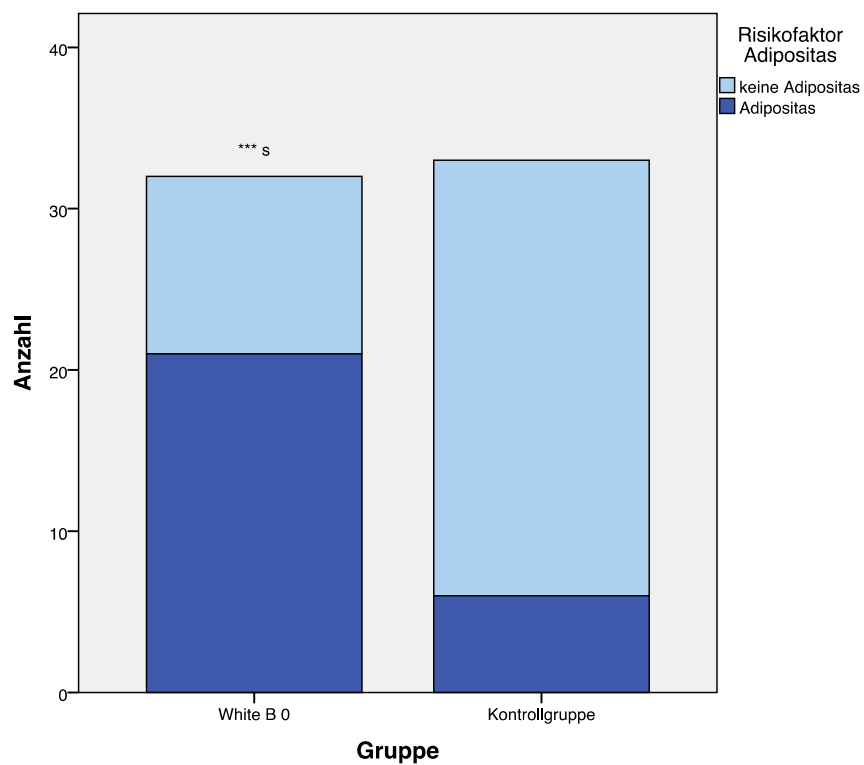


Abbildung 16: **Verteilung des Risikofaktors Adipositas**

3.3.2.3 Risikofaktor Alter

Für das binomiale Merkmal *Risikofaktor Alter* zeigte sich aufgrund des Matchings kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=1.000$).

Tabelle 27.

Risikofaktor Alter: Verteilung des Merkmals in den Gruppen

			Risikofaktor Alter		Gesamt
			Alter < 35	Alter ≥ 35	
Gruppe	White B 0	Anzahl	16	17	33
		% innerhalb von Gruppe	48,5%	51,5%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	16	17	33
		% innerhalb von Gruppe	48,5%	51,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	32	34	66
		% innerhalb von Gruppe	48,5%	51,5%	100,0%

3.3.2.4 Status post Sectio bzw. Vor-Operation des Uterus

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe wurde für das Merkmal *St. p. Sectio bzw. Vor-Operation des Uterus* festgestellt (White B 0: $n = 13$, Kontrollgruppe: $n = 4$; $p=0.011$).

Tabelle 28.

St. p. Sectio/OP des Uterus: signifikante Erhöhung der Voroperationen in der Studiengruppe

			St. p. Sectio oder OP am Uterus		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	20	13	33
		% innerhalb von Gruppe	60,6%	39,4%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	29	4	33
		% innerhalb von Gruppe	87,9%	12,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	49	17	66
		% innerhalb von Gruppe	74,2%	25,8%	100,0%

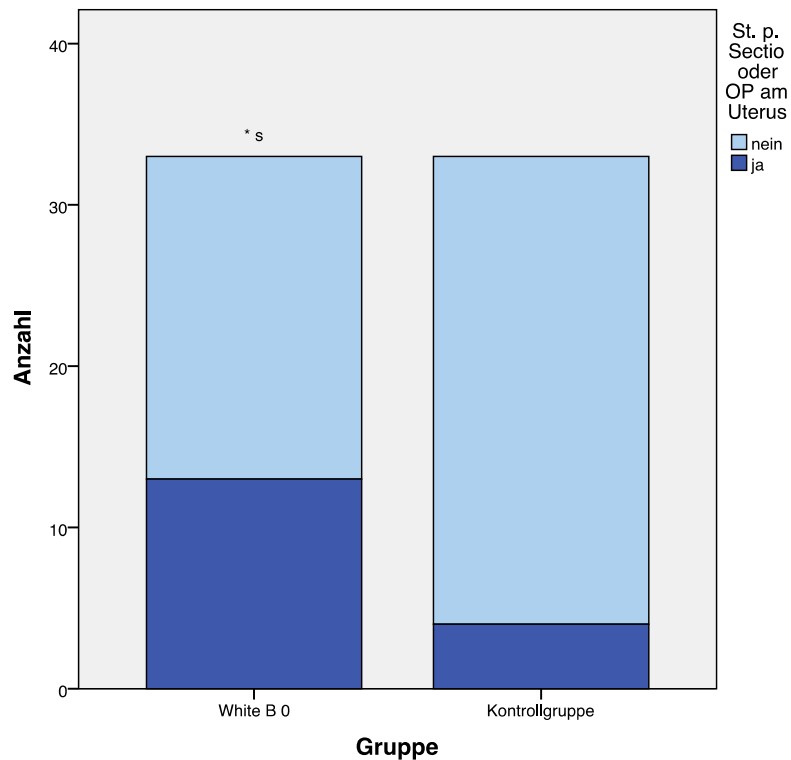


Abbildung 17: Verteilung des Merkmals *St. p. Sectio / OP des Uterus*

3.3.2.5 Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH)

Die gruppenbezogene Auswertung dieser Komplikation zeigte eine signifikante Erhöhung der SIH in der Studiengruppe (White B 0: n = 7, Kontrollgruppe: n = 1; p=0.024).

Tabelle 29.

SIH: Signifikante Erhöhung in der Studiengruppe (p=0.024)

			Schwangerschafts-induzierte Hypertonie		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	26	7	33
		% innerhalb von Gruppe	78,8%	21,2%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	32	1	33
		% innerhalb von Gruppe	97,0%	3,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	58	8	66
		% innerhalb von Gruppe	87,9%	12,1%	100,0%

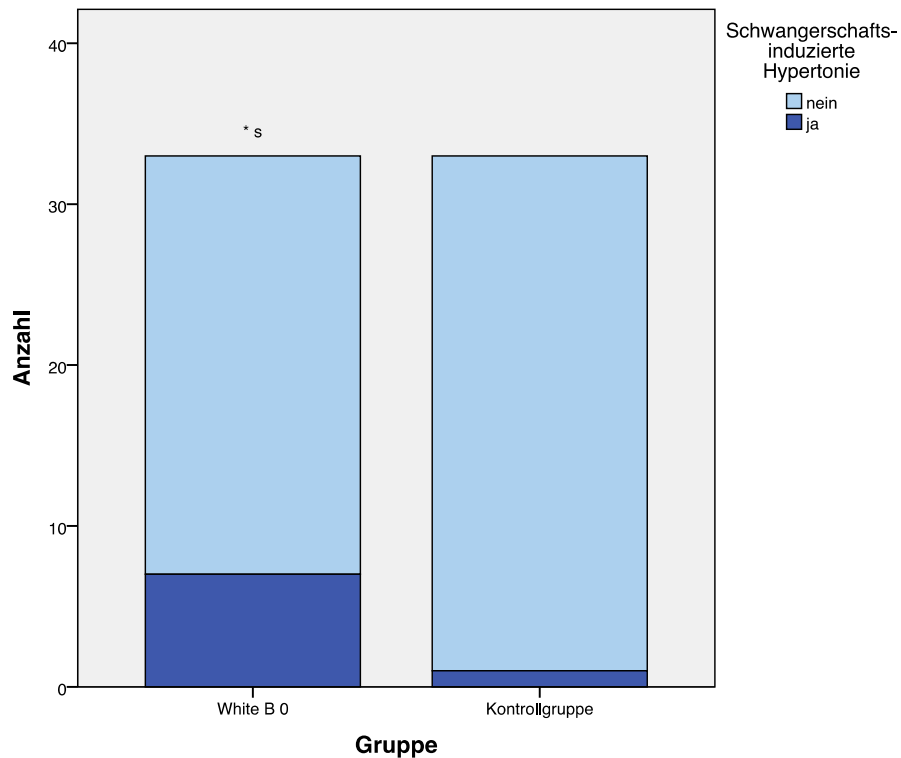


Abbildung 18: Verteilung von *SIH*

3.3.2.5.1 Präeklampsie/Eklampsie/HELLP

Eine Präeklampsie wurde in der Studiengruppe zweimal beobachtet, in der Kontrollgruppe kam es nicht zu einer solchen Komplikation. Statistisch gesehen stellt dies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar ($p=0.151$). Im gesamten Studienkollektiv traten weder eine Eklampsie noch ein HELLP-Syndrom auf.

3.3.2.6 Status post GDM

Eine signifikante höhere Anzahl an Patientinnen der Studiengruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, war in einer früheren Schwangerschaft an GDM erkrankt (White B 0: $n = 7$, Kontrollgruppe: $n = 0$; $p=0.005$).

Tabelle 30.

GDM in einer Schwangerschaft vor der Index-Schwangerschaft

			St. p. GDM		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	26	7	33
		% innerhalb von Gruppe	78,8%	21,2%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	33	0	33
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	59	7	66
		% innerhalb von Gruppe	89,4%	10,6%	100,0%

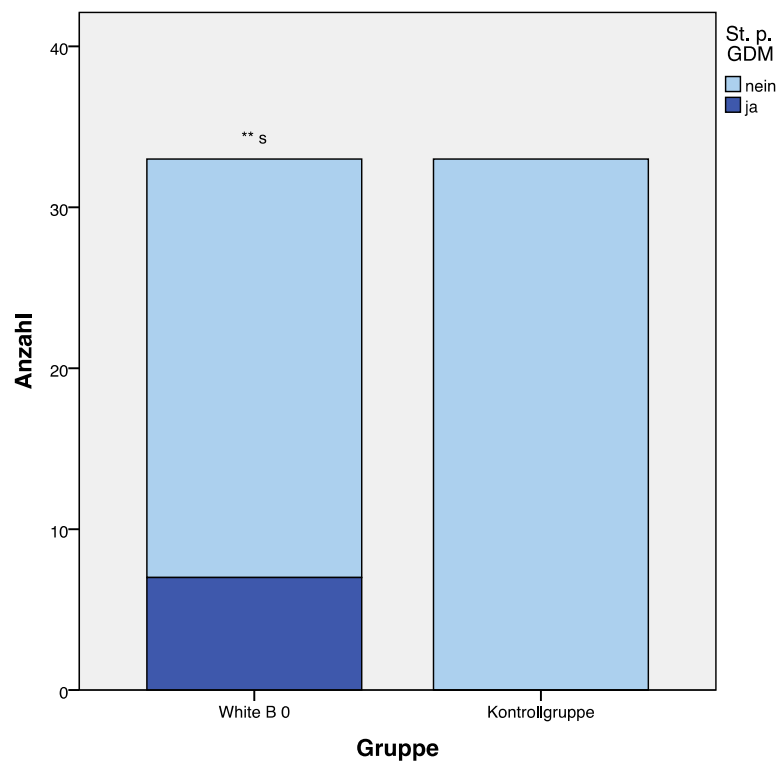


Abbildung 19: Verteilung des Merkmals *St. p. GDM*

3.3.2.7 Polyhydramnion

In der Studiengruppe wurde eine signifikante Erhöhung des Auftretens eines Polyhydramnions beobachtet (White B 0: n = 10, Kontrollgruppe: n = 3, p=0.030).

Tabelle 31.

Polyhydramnion: signifikante Erhöhung in der Studiengruppe

			Polyhydramnion		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	White B 0	Anzahl	23	10	33
		% innerhalb von Gruppe	69,7%	30,3%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	30	3	33
		% innerhalb von Gruppe	90,9%	9,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	53	13	66
		% innerhalb von Gruppe	80,3%	19,7%	100,0%

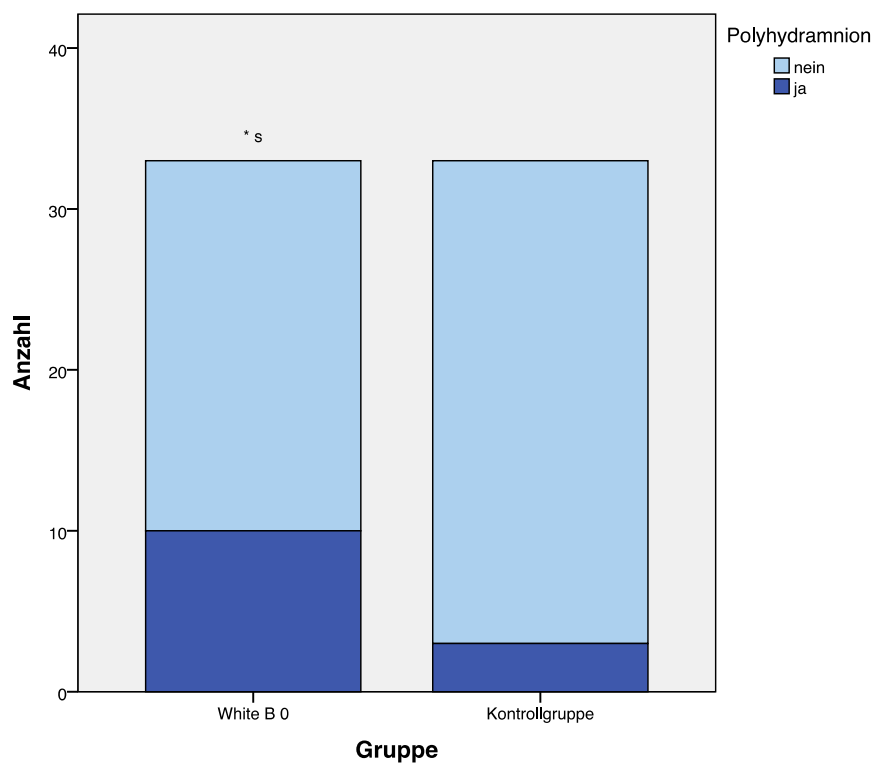


Abbildung 20: **Verteilung von Polyhydramnion**

3.3.2.8 Anzahl der vorherigen Schwangerschaften

Obwohl versucht wurde, die Anzahl der Schwangerschaften als auch der Geburten der beiden Gruppen zu matchen, ist es nicht eindeutig gelungen, optimale Daten für das Matching, die auch bezüglich des Alters der Patientinnen und des Diagnosezeitraumes, vergleichbar waren, zu akquirieren. Beim Vergleich

der Gruppen wurde eine Differenz der Anzahl an vorherigen Schwangerschaften zwischen den Gruppen festgestellt ($p=0.007$).

Tabelle 32.
Anzahl an Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Anzahl der vorherigen Schwangerschaften	Gültige N	33	33
	Median	3	2
	Quartil 0,25	2	1
	Quartil 0,75	4	3
	Minimum	1	1
	Maximum	7	5

Um die Aussagekraft als Risikofaktor für das Auftreten eines GDM zu testen, wurden zwei Gruppen gebildet, wobei der Median der Studiengruppe als *cut-off* für die Gruppenbildung gewählt wurde. Patientinnen der neuen Gruppe 1 waren vor der Index-Schwangerschaft ein- oder zweimal schwanger, Patientinnen der neuen Gruppe 2 mehr als zweimal. Die Analyse zeigte eine signifikante Erhöhung von zwei oder mehr Schwangerschaften in der Studiengruppe ($n = 22$) verglichen mit der Gruppe von 2 oder mehr Schwangerschaften in der Kontrollgruppe ($n = 12$) ($p=0.014$).

Tabelle 33.
Anzahl der Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft in Gruppen

			Anzahl der vorherigen Schwangerschaften (gruppiert)		Gesamt
			1 - 2 Schwangerschaften vor der Index-SS	> 2 Schwangerschaften vor der Index-SS	
			Gruppe	White B 0	
		% innerhalb von Gruppe	33,3%	66,7%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	21	12	33
		% innerhalb von Gruppe	63,6%	36,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	32	34	66
		% innerhalb von Gruppe	48,5%	51,5%	100,0%

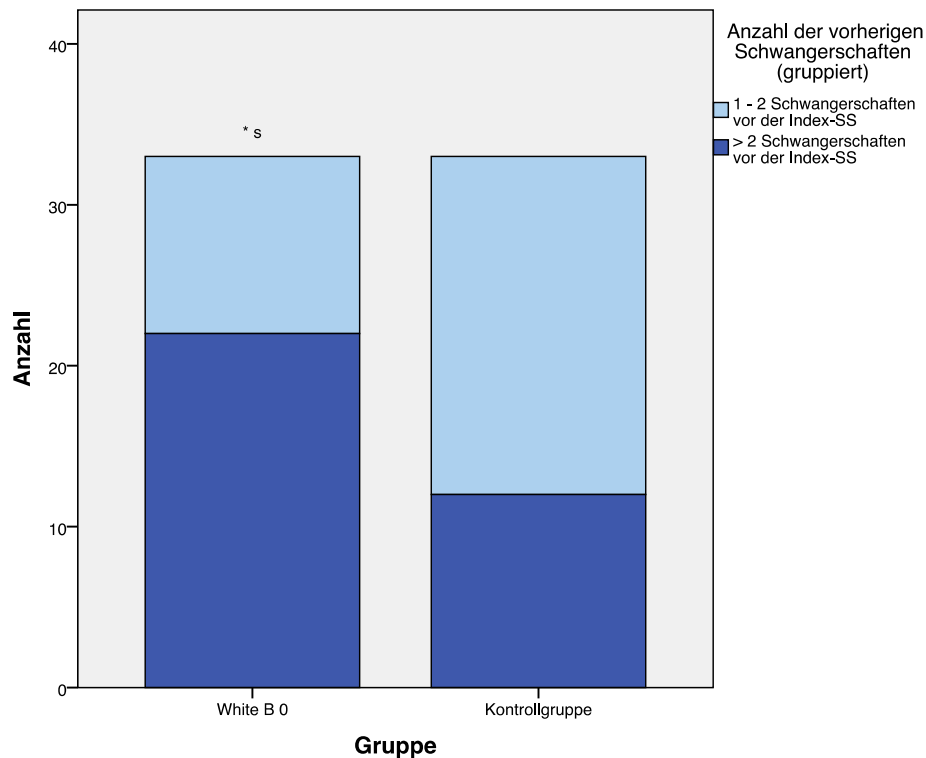


Abbildung 21: **Anzahl der Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft (gruppiert)**

3.3.2.9 Parität

Auch bei der Parität (Anzahl der Geburten vor der Index-Schwangerschaft) unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant ($p < 0.001$).

Tabelle 34.
Parität

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Parität	Gültige N	33	33
	Median	3	1
	Quartil 0,25	2	1
	Quartil 0,75	4	2
	Minimum	1	1
	Maximum	6	4

Die Gruppierung der Geburten nach der Anzahl zeigte ebenso eine signifikant höhere Zahl an zwei oder mehr Geburten in der Studiengruppe ($n = 20$) verglichen mit der Kontrollgruppe ($n = 5$) ($p < 0.001$).

Tabelle 35.

Parität vor der Index-Schwangerschaft in Gruppen

			Parität (gruppiert)		Gesamt
			1 - 2 Geburten vor der Index-SS	> 2 Geburten vor der Index-SS	
Gruppe	White B 0	Anzahl	13	20	33
		% innerhalb von Gruppe	39,4%	60,6%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	28	5	33
		% innerhalb von Gruppe	84,8%	15,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	41	25	66
		% innerhalb von Gruppe	62,1%	37,9%	100,0%

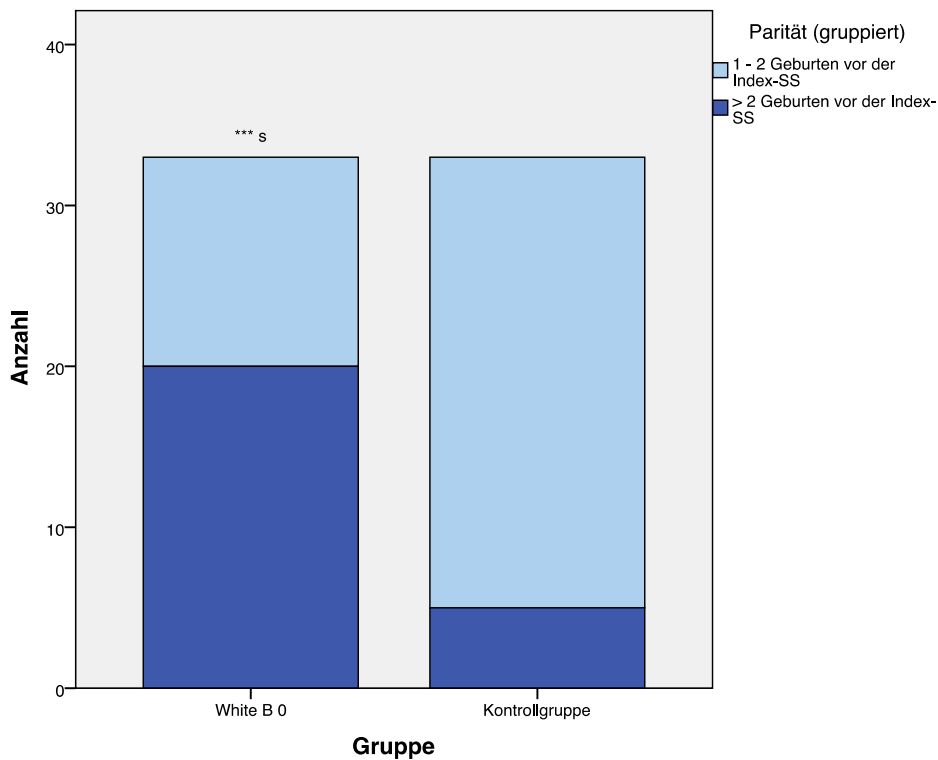


Abbildung 22: **Parität vor der Index-Schwangerschaft (gruppiert)**

3.3.2.10 Entbindung (SSW)

Für die Analyse des Entbindungszeitpunktes wurden die Daten aller Lebendgeburten ausgewertet (n = 64). Für den Zeitpunkt der Lebendgeburten zeigte sich in der Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

($p < 0.001$). In der Studiengruppe kam es zu zwei Todgeburten. Patientin 4 wurde in der 24. SSW (24+0) bei bekanntem, habituellem Abortgeschehen aufgrund eines pathologischen CTGs und kurze Zeit später fehlender Herzaktion und Abgang von blutigem Fruchtwasser im Kreissaal aufgenommen. Dort wurde sie von einem bereits toten Fetus (810g) entbunden. Es zeigte sich ein akzessorischer Finger als Fehlbildung, bei der Mutter bestand eine Placenta adhaerens, die postpartum eine Curettage erforderlich machte. Die Beeinträchtigung des Kohlehydratstoffwechsels der Patientin war bei der zum Zeitpunkt der Diagnose in der 23. SSW mit einem HbA_{1c}-Wert von 7.5% einer der höchsten innerhalb der gesamten Studienpopulation. Bei Patientin 25 wurde aufgrund einer multipler Organfehlbildungen des Fetus (Lungenhypoplasie, Zwerchfellhernie mit massiver Organverlagerung in den Thorax) in der 21. SSW eine medizinisch induzierte Interruptio vorgenommen. Der HbA_{1c}-Wert betrug bei der Diagnose in der 5. SSW 6.2%. Die Patientin war bei einem BMI von 44.1 außerdem als schwer adipös einzustufen.

Tabelle 36.
Statistische Kennzahlen des Zeitpunktes der Entbindung

		Gruppe	
		White B 0	Kontrolle
Entbindung [SSW]	Gültige N	33	33
	Median	39	40
	Quartil 0,25	38	40
	Quartil 0,75	40	41
	Minimum	22	36
	Maximum	41	42

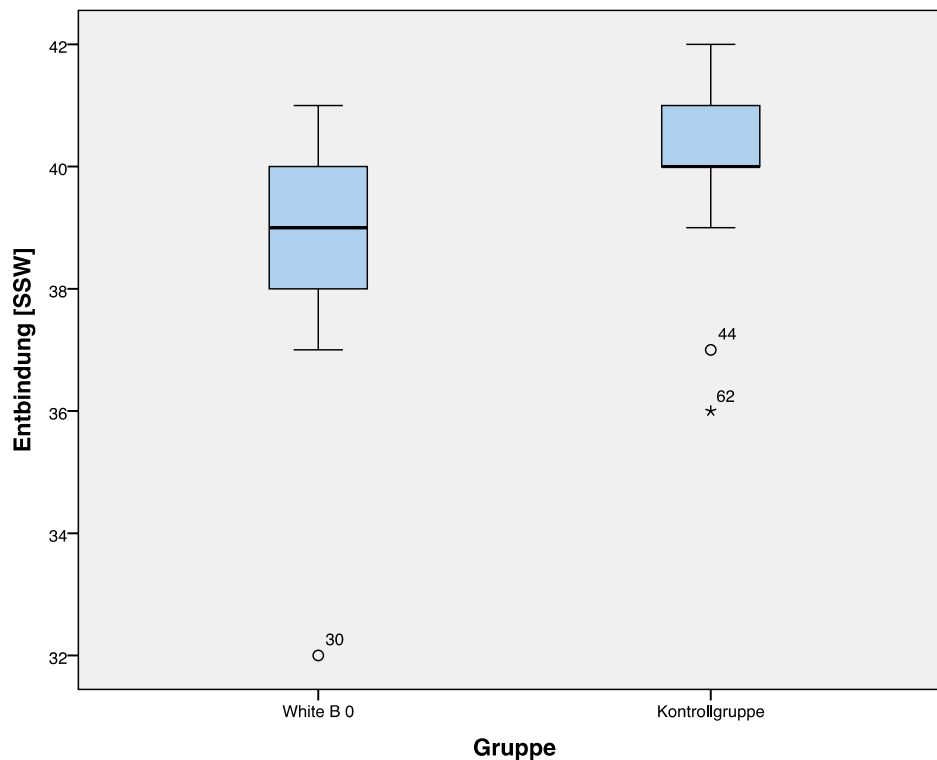


Abbildung 23: Verteilung des Entbindungszeitpunktes innerhalb der Gruppen

3.3.2.11 Apgar-Score

Die Apgar-Scores der Gruppen unterschieden sich weder im 1-Minuten-Wert noch im 5-Minuten-Wert oder 10-Minuten-Wert signifikant voneinander (Apgar 1: $p=0.417$, Apgar 5: $p=0.378$, Apgar 10: $p=0.324$).

3.3.3 Weitere untersuchte Parameter ohne statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen

Eine Reihe von Merkmalen, welche untersucht wurden, wiesen keine signifikanten Unterschiede in ihren Häufigkeiten in den beiden Gruppen auf. Trotz fehlender statistisch signifikanter Differenz der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sollen diese Merkmale angeführt werden, da beispielsweise Nikotinabusus auch in dieser Studienpopulation trotz gegensinnig lautender Empfehlungen zu beobachten war.

Tabelle 37.

Verteilung untersuchter Merkmale (Hauptzielgrößen, Nebenzielgrößen) ohne statistisch signifikante Unterschiede

	<i>n</i> (White B 0)	<i>n</i> (Kontrollgruppe)	<i>p</i> -Wert
Makrosomie	3	4	0.689
LGA	1	0	0.314
SGA	2	4	0.392
Notfalls-Sectio	0	2	0.151
Partus praematurus	6	3	0.131
vorzeit. Blasensprung	8	6	0.547
Präeklampsie	2	0	0.151
pathologisches CTG	2	10	0.070
Blutung	6	6	1.000
Placenta adhaerens	1	2	0.555
Intrauteriner Fruchttod	1	0	0.314
fetale Fehlbildung	2	1	0.555
Nikotinabusus	4	2	0.392
intern. Erkrankung	11	5	0.085
St. p. IFT	3	0	0.076
St. p. Abort	8	12	0.284
St. p. Curettage/IR	6	7	0.757
Oligohydramnion	2	0	0.151
Geburtseinleitung	10	6	0.251
Beckenendlage	1	4	0.163
Transfer ad NICU	3	0	0.076
Hyperbilirubinämie	0	1	0.314

3.3.4 Auswertung nach Geburtsmodi *primäre Sectio caesarea (PSC)* versus *primär vaginaler Entbindungsversuch (PVEV)*

Einige postnatal erhobenen Parameter wurden unter einem weiteren Gesichtspunkt, nämlich des Geburtsmodus, ausgewertet. Dafür wurden anhand der Variable Geburtsmodus zwei neue Gruppen gebildet: die Gruppe jener Patientinnen, die mittels primärer Sectio caesarea (PSC) entbunden wurden und eine zweite Gruppe von Frauen, bei welchen ein primär vaginaler Entbindungsversuch (PVEV) durchgeführt wurde. Die zweite Gruppe setzte sich aus den Geburtsmodi „spontane Entbindung“, „Vakuumentraktion“ und „sekundäre Schnittentbindung“ zusammen.

Bei der statistischen Auswertung innerhalb der beiden neuen Gruppen zeigten sich für einige Parameter statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der davor durchgeführten Analyse von *Studiengruppe versus Kontrollgruppe*.

Die zusätzliche Auswertung erfolgte aufgrund der Überlegung, dass während des physiologischen Geburtsvorganges andere Stoffwechselbedingungen herrschen bzw. –prozesse/-abläufe eingeleitet werden können, als bei einer PSC, durch die der Fötus praktisch keine Zeit hat, sich an die kommenden veränderten Umgebungsbedingungen anzupassen bzw. auch einer anderen Form von Stress ausgesetzt wird.

3.3.4.1 Nabelschnur-Insulin (NSI)

Entgegen der konventionellen Gruppen-Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Werte des Nabelschnur-Insulins in Abhängigkeit des Geburtsmodus ($p=0.004$).

Tabelle 38.

Statistische Kennzahlen des NSI abhängig vom Geburtsmodus

		Geburtsmodus	
		primäre Sectio	prim. vag. Entbindungsversuch
Insulin (Nabelschnur)	Gültige N	12	20
	Median	31,2	11,0
	Quartil 0,25	15,8	5,0
	Quartil 0,75	87,0	16,6
	Minimum	8,5	2,0
	Maximum	215,4	51,1

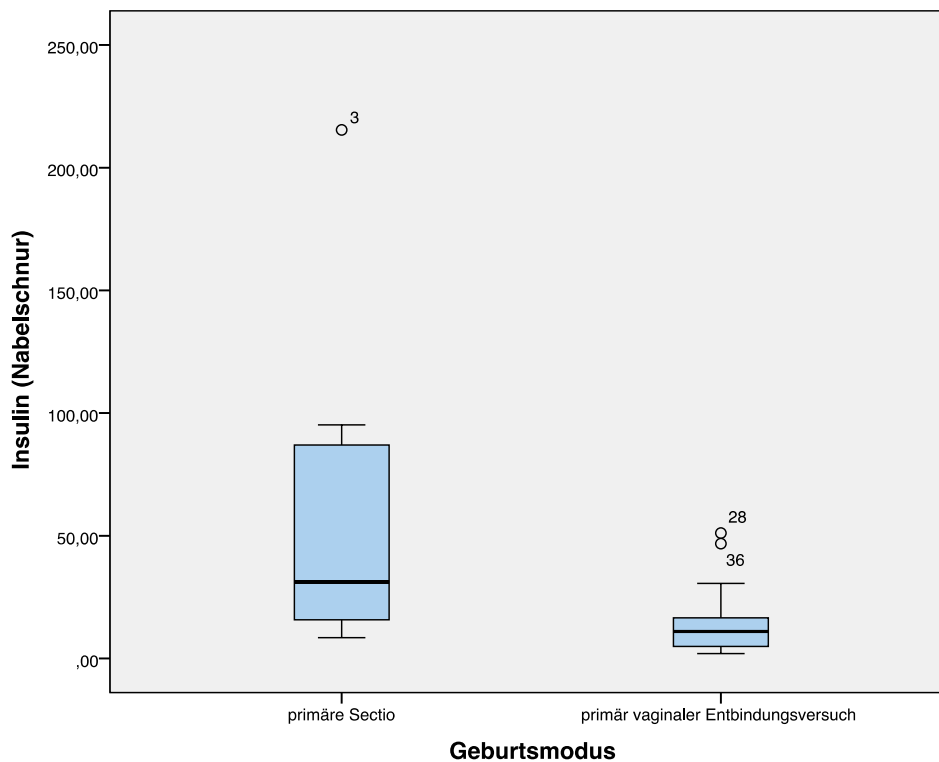


Abbildung 24: Verteilung des NSI abhängig vom Geburtsmodus

3.3.4.2 Nabelschnur-c-Peptid (NScP)

Analog zum Nabelschnur-Insulin zeigte auch das erhobene Nabelschnur-c-Peptid einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der PSC und dem PVEV (p=0.009).

Tabelle 39.

Statistische Kennzahlen des NScP abhängig vom Geburtsmodus

		Geburtsmodus	
		primäre Sectio	prim. vag. Entbindungsversuch
c-Peptid (Nabelschnur)	Gültige N	12	18
	Median	1,4	,8
	Quartil 0,25	1,1	,5
	Quartil 0,75	3,4	1,3
	Minimum	,5	,4
	Maximum	8,3	2,4

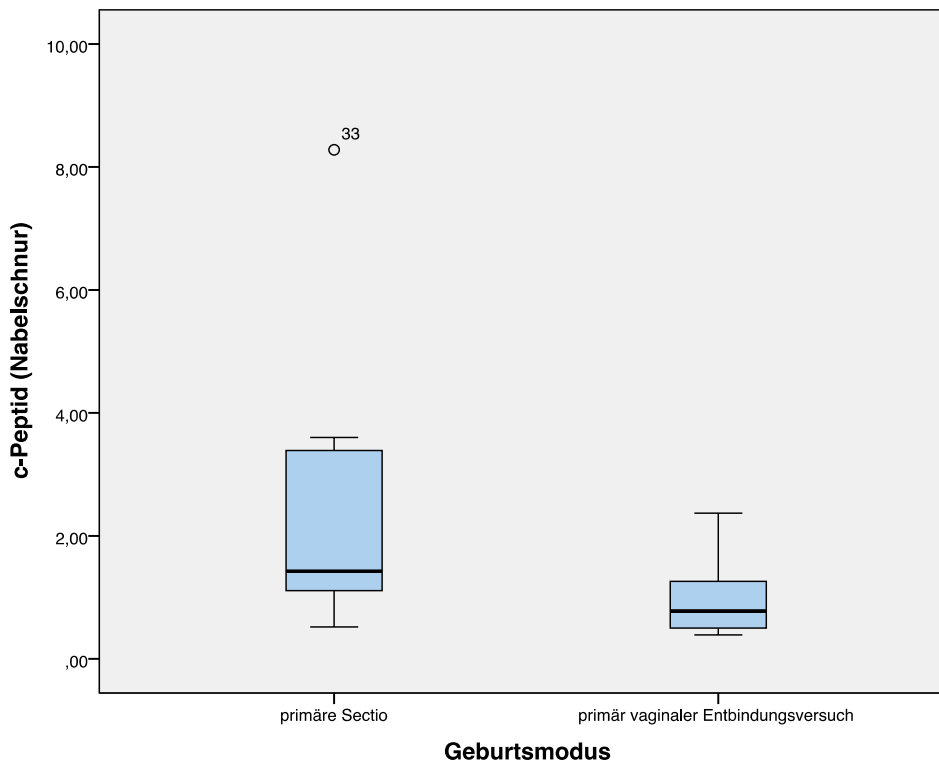


Abbildung 25: Verteilung des NScP abhängig vom Geburtsmodus

3.3.4.3 Base Excess (BE)

Der Base Excess unterschied sich statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen. Der Säure-Basen-Haushalt wurde in der Gruppe des PVEV stärker beeinflusst als in der Gruppe der PSC (-3.2 versus -0.2 mmol/l) (p=0.002).

Tabelle 40.

Statistische Kennzahlen des BE abhängig vom Geburtsmodus

		Geburtsmodus	
		primäre Sectio	prim. vag. Entbindungsversuch
Base Excess	Gültige N	11	38
	Median	-,2	-3,2
	Quartil 0,25	-1,4	-5,9
	Quartil 0,75	1,1	-1,2
	Minimum	-3,7	-8,8
	Maximum	3,4	2,6

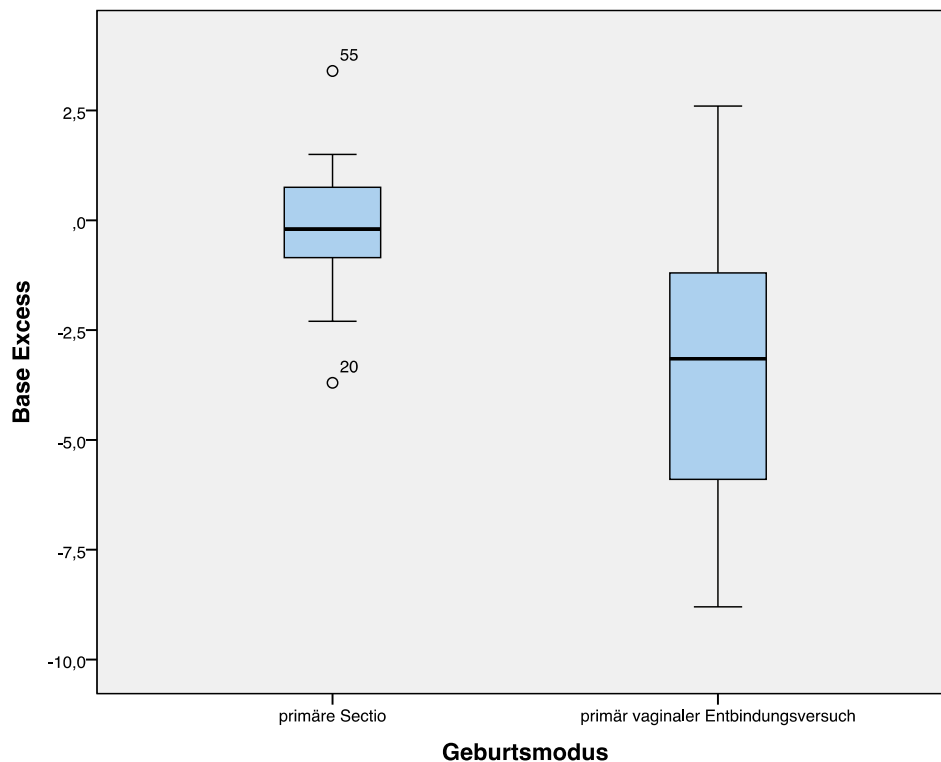


Abbildung 26: Verteilung des BE abhängig vom Geburtsmodus

3.3.4.4 Gewicht der Plazenta (g)

Das plazentare Gewicht unterschied sich auch bei der Analyse dieser beiden Gruppen signifikant voneinander, in der Gruppe der PSC betrug der Median des Gewichts der Plazenta 690 g im Vergleich zu 580 g in der Gruppe des PVEV (p=0.022).

Tabelle 41.

Statistische Kennzahlen des placentaren Gewichtes abhängig vom Geburtsmodus

		Geburtsmodus	
		primäre Sectio	prim. vag. Entbindungsversuch
Gewicht der Plazenta [g]	Gültige N	15	46
	Median	690	580
	Quartil 0,25	560	530
	Quartil 0,75	830	620
	Minimum	480	380
	Maximum	1050	870

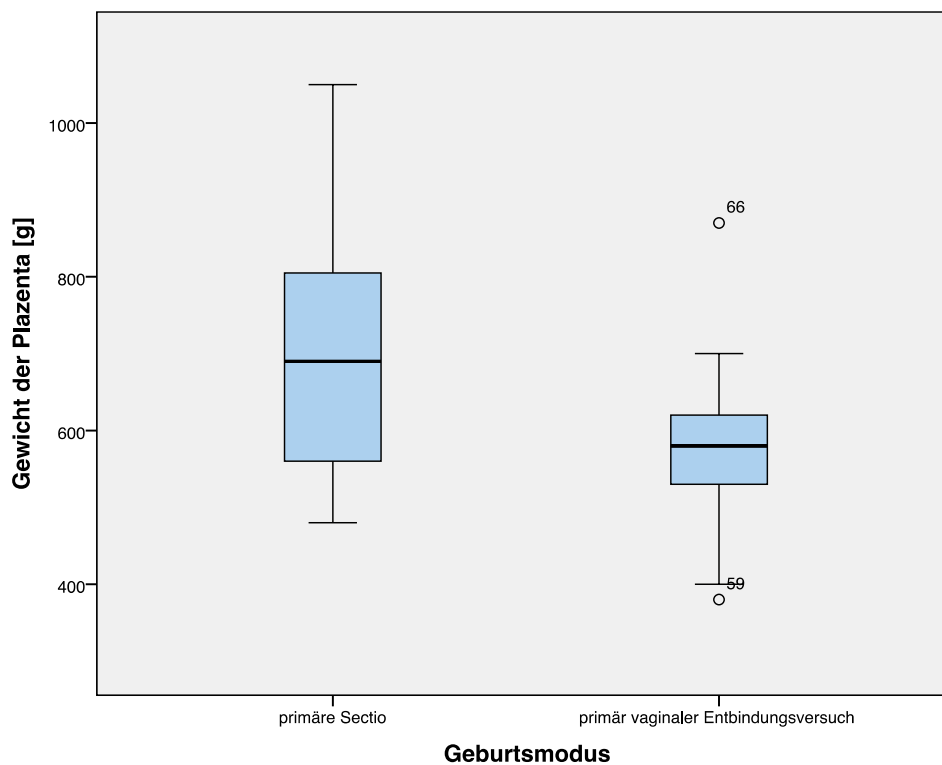


Abbildung 27: Verteilung des Gewichtes der Plazenten abhängig vom Geburtsmodus

3.3.4.5 Entbindung (SSW)

Entgegen der konventionellen Auswertung zeigte sich bei der Auswertung nach Geburtsmodus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Gruppen. Die Entbindung in der Gruppe der PSC erfolgte signifikant früher als in der Gruppe des PVEV ($p < 0.001$).

Tabelle 42.

Statistische Kennzahlen des Entbindungszeitpunktes abhängig vom Geburtsmodus

		Geburtsmodus	
		primäre Sectio	prim. vag. Entbindungsversuch
Entbindung [SSW]	Gültige N	16	48
	Median	38,5	40,0
	Quartil 0,25	37,0	39,5
	Quartil 0,75	39,0	41,0
	Minimum	32,0	36,0
	Maximum	41,0	42,0

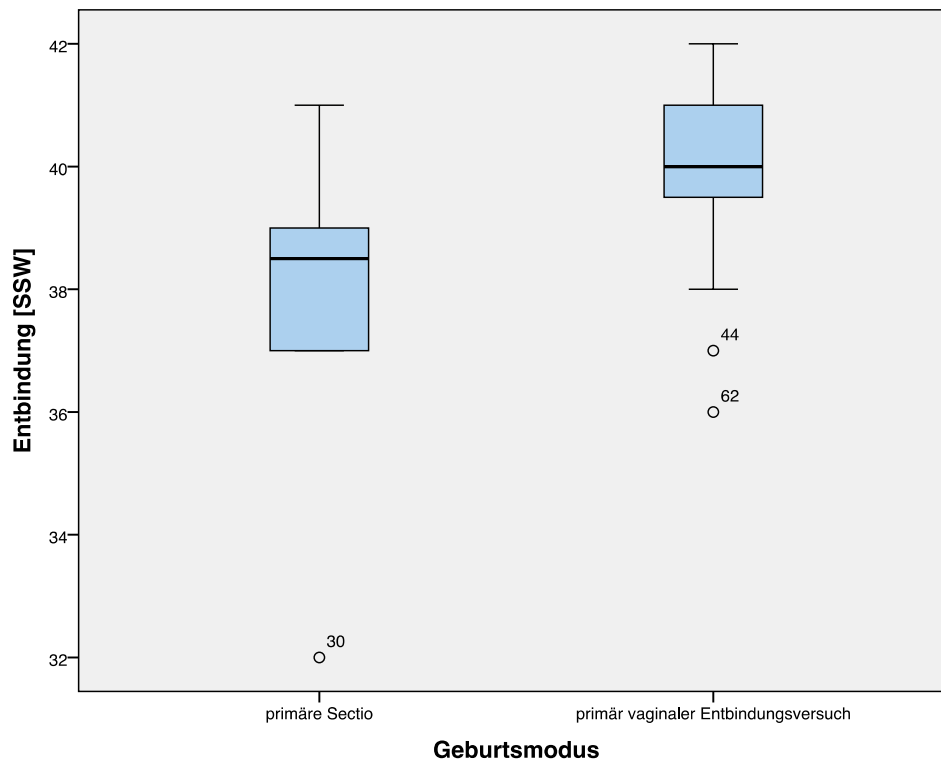


Abbildung 28: **Verteilung des Entbindungszeitpunktes abhängig vom Geburtsmodus**

4 Diskussion

Entsprechend der global als auch national steigenden Inzidenz von T2DM und GDM (1,2) ergeben sich auch in der Geburtshilfe immer öfter Situationen, in denen sich der behandelnde Arzt mit stoffwechselerkrankten, häufig auch jüngeren, Patientinnen konfrontiert sieht. Eine besondere Gefährdung wiesen von jeher Patientinnen auf, die schon vor der Schwangerschaft an DM erkrankten. (89,90) Im Vergleich zum Patientinnenkollektiv der vorliegenden Untersuchung haben diese Frauen allerdings einen Vorteil auf ihrer Seite: sobald ein Kinderwunsch besteht, gibt es die Möglichkeit, die Therapie zu evaluieren und sie, wenn nötig, zu optimieren, um einem ungeborenen Kind adäquate Entwicklungsbedingungen in utero zu ermöglichen. Nun gibt es allerdings eine besondere Risikogruppe innerhalb dieser stoffwechselerkrankten Frauen, nämlich jene, die bereits vor der Schwangerschaft an T2DM erkrankt waren, jedoch keine Symptome zeigten oder wahrnahmen. In diesem Fall ist der sich entwickelnde Fetus von Anfang an pathologischen Stoffwechselbedingungen ausgesetzt, was zu einer ständigen Überbelastung des kindlichen Pankreas mit vielfältigen potentiellen, prä- als auch postpartalen, Folgeerkrankungen führt. (1,17,18,28,89) Die vorliegende retrospektive Datenanalyse untersuchte anhand eines Gruppenvergleiches von Patientinnen, die an GDM vom sogenannten Typ White B 0 erkrankten, mit stoffwechselgesunden Schwangeren, ob die in der Literatur beschriebene Risikoerhöhung für Frauen mit präexistentem GDM im Vergleich zu Stoffwechselgesunden (89) auch für das White B 0-Kollektiv der Grazer Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe zutrifft.

Im Studiendesign wurde versucht, eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Confounder gering zu halten. Aufgrund der bekannten Risikoerhöhung (91,92) durch ein höheres **maternales Alter** wurde die Kontrollgruppe bezüglich des Alters zur Studiengruppe gematcht um einen Bias durch ein mögliches niedrigeres Alter der Kontrollgruppe zu vermeiden.

Die **Anzahl der Schwangerschaften** als auch die **Parität** vor der Index-Schwangerschaft wird üblicherweise bei jeder Schwangeren erhoben. Innerhalb

dieser Studienkohorte zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Anzahl an Schwangerschaften bei den White B 0-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Einen möglichen Aspekt der höheren Anzahl an Schwangerschaften in der Studiengruppe könnte eine kontinuierliche Erhöhung des BMI mit jeder durchgemachten Schwangerschaft darstellen, welcher wiederum als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung des GDM und anderer Schwangerschafts-assoziiertes Erkrankungen darstellt. (93-95) Einerseits fällt es Frauen oft schwer, das gesamte, während der Schwangerschaft zugenommene Gewicht wieder auf das Ausgangsgewicht zu reduzieren, andererseits kann in den Aufzeichnungen der Ambulanz auch beobachtet werden, dass auch immer mehr junge Schwangere vor ihrer ersten Schwangerschaft übergewichtig sind. Das erhöhte Körpergewicht, welches eventuell mit jeder weiteren Schwangerschaft noch einmal etwas steigt, könnte mitverantwortlich für die höhere Zahl an Schwangerschaften in der Studiengruppe, im Sinne einer Abhängigkeit zwischen Zahl der Schwangerschaften und dem BMI, sein.

Die Höhe des Risikos einer neuerlichen GDM-Episode steigt mit der Anzahl der Schwangerschaften vor der Index-Schwangerschaft. (96) Die Tatsache, dass bis zu 70% der Frauen, welche an GDM erkrankten, in einer Folgeschwangerschaft ebenfalls wieder dieselbe Stoffwechselstörung entwickeln (76), lässt vermuten, dass auch die Anzahl der kumulativen Monate einer Insulinresistenz und damit der Überlastung des Pankreas, einerseits für das Auftreten eines neuerlichen GDM als auch für das erhöhte Risiko, in der Folge an T2DM zu erkranken, verantwortlich sein könnte.

Das Vorhandensein einer **Schnittentbindung** oder anderen **Vor-Operation** des Uterus in der Anamnese wurde in der Studiengruppe signifikant häufiger beobachtet (White B 0: n = 13, Kontrollgruppe: n = 4; p=0.011). Ob diese Tatsache über einen direkten Mechanismus zur Entstehung eines GDM beitragen könnte, müsste in weiterführenden Studien untersucht werden. Eine Überlegung war, dass bei betroffenen Patientinnen in einer vorherigen Schwangerschaft bereits eine Schnittentbindung aufgrund von GDM durchgeführt wurde. Für dieses Kollektiv ist dies allerdings nicht der Fall.

Das Merkmal **Status post Abort** unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. In den meisten Fällen handelte es sich um ein Ereignis in der Anamnese (Studiengruppe: n = 5, Kontrollgruppe: n = 7), zwei Aborte kamen in der Studiengruppe einmal und in der Kontrollgruppe viermal, drei Aborte in der Studiengruppe zweimal und in der Kontrollgruppe einmal vor.

Ein **Status post IFT** wurde bei drei Patientinnen in der Studiengruppe erhoben. An sich sollten Frauen, bei denen anamnestisch ein solches Ereignis erhoben wurde, einem GDM-Frühscreening zugeführt werden, da die Möglichkeit eines okkulten GDM als Ursache des IFT in Betracht gezogen werden muss. Im Falle der drei betroffenen Patientinnen konnte die Notwendigkeit eines Frühscreenings aufgrund sprachlicher Barrieren bei Migrationshintergrund nicht vermittelt werden. Die Testung der Frauen erfolgte wie üblich zwischen der 24. und 26. SSW.

Das Auftreten einer **SIH** war in der Studiengruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe ($p=0.024$), die Anzahl an **Präeklampsien** unterschied sich hingegen zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0.151$), absolut gesehen wurde die Erkrankung in der Studiengruppe zweimal beobachtet. In keiner der beiden Gruppen wurde ein Ereignis einer **Eklampsie** oder eines **HELLP-Syndroms** dokumentiert. Die an sich passageren Erkrankungen SIH und Präeklampsie dürfen allerdings laut aktuellen Studienergebnissen auch aus einem weiteren Gesichtspunkt nicht unterschätzt werden. Darin wurde für beide Erkrankungen ein Potential als Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines Gestationsdiabetes beobachtet. *Feig et al. (97)* beobachtete eine Risikoerhöhung einer gestörten Glucosetoleranz in einer späteren Schwangerschaft nach einem SIH- oder Präeklampsie-Ereignis um das Zweifache.

Das Auftreten eines **Polyhydramnions** wurde häufiger in der Studiengruppe beobachtet (White B 0: n = 10, Kontrollgruppe: n = 3, $p=0.030$). Durch seine Eigenschaft als singulärer Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen wie GDM oder fetale Fehlbildungen als auch seine starke positive Korrelation mit dem mütterlichen Alter, (98) sollte die Diagnose eines Polyhydramnions immer zu einer erhöhten Überwachung der betroffenen Schwangerschaft führen. Grundsätzlich

sollte man natürlich auch bei einer GDM-Erkrankung andere Ursachen eines Polyhydramnions wie Virusinfektion oder fetale Fehlbildungen ausschließen.

Das Merkmal **pathologisches CTG** wurde abhängig vom Geburtsmodus ausgewertet, wobei die Gruppe PVEV mit der Gruppe PSC verglichen wurde. Bei dieser Analyse zeigte sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0.070$). Bei der konventionellen Auswertung abhängig von der Gruppenzugehörigkeit zeigte sich eine signifikante Differenz dieses Merkmals mit einer Erhöhung in der Kontrollgruppe ($p=0.016$) bei allerdings einer signifikant höheren Anzahl an PSC in der Studiengruppe ($p=0.002$).

Die Parameter **Körpergewicht** und **Körpergröße** zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Sowohl **Körpergewicht** als auch **-größe auf der Perzentilenkurve** unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Für beide Parameter findet sich der Großteil der Kinder in beiden Gruppen im 2. Rang, also zwischen der 11. und 50. Perzentile. Ein geringer Anteil der Kinder war als LGA (White B 0: $n = 1$, Kontrollgruppe: $n = 0$; $p=0.314$) / makrosom (White B 0: $n = 3$, Kontrollgruppe: $n = 3$; $p=0.689$) bzw. SGA (White B 0: $n = 2$, Kontrollgruppe: $n = 4$; $p=0.392$) einzuordnen.

Bei der Auswertung der gewichtsspezifischen Parameter zeigte sich in der Studiengruppe ein signifikanter Unterschied des **Plazentagewichtes**, jedoch nicht des Geburtsgewichtes der Feten. Dies entspricht in anderen Studien beschriebenen Resultaten, die ebenfalls ein erhöhtes plazentares Gewicht im Vergleich mit dem fetalen Geburtsgewicht bzw. eine erhöhte Plazentagewicht-zu-Geburtsgewicht-Ratio, und eine damit einhergehende erhöhte fetale Komplikationsrate, beobachteten. (99-101)

Mögliche Ursachen für das, verglichen mit dem Plazentagewicht, geringere **Geburtsgewicht** könnte einerseits die frühere Entbindung der White B 0-Gruppe sein, andererseits könnte es auch Ausdruck eines vaskulären Faktors im Sinne einer chronischen Plazentainsuffizienz im Rahmen des GDM sein. Ein weiterer möglicher Grund für das Plazenta-Geburtsgewicht-Missverhältnis könnte im besten Fall auch auf die therapeutische Intervention zurückzuführen sein. Diese Überlegung bezieht sich auf den Beginn der Therapie, der üblicherweise am Ende

des zweiten Trimenons erfolgt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Plazenta vollständig ausgebildet, der Großteil der Gewichtszunahme des Feten erfolgt in der Regel erst zu einem späteren Zeitpunkt. Durch die Insulinverabreichung könnte es nun zu einer Eindämmung des ansonsten vielleicht exzessiven Wachstums des Kindes kommen – mit der Folge, dass zwar das Plazentagewicht erhöht ist, das Körpergewicht des Kindes aber dem normalen Wachstum auf der Perzentilenkurve entsprechend des Gestationsalters folgt.

Die **Entbindung** erfolgte signifikant früher in der Gruppe der erkrankten Patientinnen ($p < 0.001$). Im Median wurden die Frauen mit präexistentem GDM in der 39. SSW entbunden, die Stoffwechselgesunden hingegen erst in der 40. SSW. Der **Geburtsmodus** wurde vor allem in Hinblick auf die Sectiorate innerhalb der beiden Gruppen analysiert. In der Studiengruppe wurde eine Gesamt-Sectorate (PSC und SSC) von 45.5% beobachtet, diese betrug 27.3% in der Kontrollgruppe, was auch mit der dokumentierten Sectorate der Grazer Universitätsklinik für Frauenheilkunde von 30% übereinstimmt. In der Studiengruppe überwog die PSC die SSC mit 13 zu 2 (39.4% vs. 6.1%), während in der Kontrollgruppe die SSC häufiger beobachtet wurde (PSC: $n = 3$ vs. SSC: $n = 6$ bzw. 9.1% vs. 18.2%). Insgesamt wurde die PSC in der gesamten Studienpopulation doppelt so häufig wie die SSC beobachtet (PSC: $n = 16$ vs. SSC: $n = 8$ bzw. 24.2% vs. 12.1%). Eine spontane Entbindung erfolgte in beiden Gruppen in etwa gleich oft (17 vs. 16). Insgesamt wurde die Hälfte der gesamten Studienpopulation spontan entbunden (33 von 66 Patientinnen). In der Kontrollgruppe entschied man sich in acht Fällen für eine vaginal-operative Entbindung. Dieser Geburtsmodus wurde in der Studiengruppe nicht angewendet. Dies ist am ehesten auf die höhere Rate an PSC und der damit vorgebeugten möglichen Größen-assozierten Komplikation einer vaginalen Geburt zurückzuführen. Im Fall einer Patientin aus der Studiengruppe wurde aufgrund einer Lungenhypoplasie sowie einer Zwerchfellhernie mit massiver Organverlagerung in den Thorax entschieden, eine medizinisch induzierte Interruptio in der 21. SSSW durchzuführen. Insgesamt wurden drei Fälle von **fetalen Fehlbildungen** beobachtet. Nach einem IFT in der 22. SSW wurde bei der Untersuchung des Fötus ein akzessorischer Finger festgestellt. Die Risikoerhöhung für fetale Fehlbildungen im Rahmen eines GDM ist hinlänglich bekannt, in diesem Fall dürften allerdings (auch) andere Faktoren

für den Verlauf der Schwangerschaft verantwortlich gewesen sein. In der Anamnese der Patientin fanden sich bereits drei frühere Aborte sowie ein weiterer IFT. Aufgrund einer wiederholten Cervixinsuffizienz wurden dreimalig Cerclagen gesetzt. Insgesamt hatte die Patientin vor der Index-Schwangerschaft zwei gesunde Kinder geboren.

Die beiden beschriebenen Fälle wurden in der Studiengruppe beobachtet. In der Kontrollgruppe wurde ein Fall von postpartal diagnostizierter Trisomie 21 dokumentiert.

Wie auch in der HAPO-Studie (17) kam es in der Gruppe der Erkrankten innerhalb dieser Untersuchung zu einer signifikant höheren Rate an **Schulterdystokien** verglichen mit den stoffwechselgesunden Frauen. Im Gegensatz zum HAPO-Kollektiv unterschieden sich die Kinder bezüglich des Geburtsgewichtes allerdings statistisch nicht signifikant voneinander. Die Kinder der drei Patientinnen, während derer Entbindung es zur Schulterdystokie kam, weisen trotz der fehlenden Signifikanz in der Gesamt-Statistik Gemeinsamkeiten auf. Alle drei Kinder wurden am Termin geboren, zwei der drei wiesen eine Makrosomie auf (4040g bzw. 4050 g), das dritte wog 3600 g. Wieder Erwarten ist die Parität der betroffenen Patientinnen mit II/2, VI/5 und IV/4 vergleichsweise hoch. Zwei der drei Patientinnen waren in einer früheren Schwangerschaft an GDM erkrankt.

Der **Apgar-Score** als Zeichen des klinischen Zustandes des Neugeborenen unterschied sich zu keinem der drei Messzeitpunkte signifikant zwischen den Gruppen (Apgar 1: $p=0.417$, Apgar 5: $p=0.378$, Apgar 10: $p=0.324$). Auch die Notwendigkeit eines Transfers auf eine **NICU** war in der White B 0-Gruppe statistisch nicht signifikant häufiger nötig als in der Kontrollgruppe (White B 0: $n = 3$, Kontrollgruppe: $n = 0$; $p=0.076$).

Geburtsverletzungen der Mutter wurden in der Kontrollgruppe wesentlich häufiger als in der Studiengruppe beobachtet. Hierbei dürfte die Parität der Frauen, die in der White B 0-Gruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, sowie die signifikant höhere Anzahl an PSC in der Studiengruppe eine wesentliche Rolle spielen. Trotz dieser Überlegungen scheint die Zahl der dokumentierten 20 Geburtsverletzungen bei 24 vaginalen Entbindungen in der

Kontrollgruppe außergewöhnlich hoch. Die Ursachen dafür konnten aus dieser Arbeit nicht erhoben werden und benötigen eine gesonderte Evaluierung.

Sowohl der **arterielle** als auch der **venös** gemessene fetale **pH-Wert** wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf ($p=0.372$ bzw. $p=0.243$). In keiner der Gruppen wurde der *cut-off* für potentielle Folgeerkrankungen von 7.00 (102) unterschritten (arterielle Messung: White B 0: Median 7.27, Minimum 7.08, Kontrollgruppe: Median 7.26, Min. 7.16; venöse Messung: White B 0: Median 7.34, Min. 7.26, Kontrollgruppe: Median 7.32, Min. 7.23). Der **Base Excess** wies sowohl in der Gruppen-abhängigen Auswertung als auch in der Auswertung abhängig vom Geburtsmodus signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. In der Gruppenauswertung wurden signifikant niedrigere Werte in der Kontrollgruppe beobachtet ($p=0.015$), übereinstimmend damit wurden bei der Auswertung in Abhängigkeit vom Geburtsmodus signifikant niedrigere BE-Werte im Rahmen eines PVEV dokumentiert ($p=0.002$). Aufgrund der signifikant höheren Anzahl an PSC in der White B 0-Gruppe kann daraus der logische Schluss gezogen werden, dass ein PVEV den peripartalen Metabolismus des Kindes stärker beeinflusst als eine PSC.

Der BE als Marker für den neonatalen Status praesens und eine potentielle „Azidose-Mortalität“ muss spätestens ab einem Wert von -16.00mmol/l als pathologisch und potentielle Gefährdung für das zerebrale Outcome des Kindes gewertet werden. (103)

Entgegen den Ergebnissen der HAPO-Studie (17) wiesen weder **NSI** noch **NScP** statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf ($p=0.602$ bzw. $p=0.795$). In der Studiengruppe wurden acht erhöhte NSI-Werte beobachtet, in der Kontrollgruppe einer. Im Gegensatz zum HAPO-Kollektiv wurden die Patientinnen dieser Untersuchung einer Therapie zugeführt. Die Normalisierung von NSI und NScP, neben anderen, nicht signifikanten Unterschieden im Outcome von Mutter und Kind, verglichen mit stoffwechselgesunden Patientinnen, im Rahmen der therapeutischen Intervention, wird als Rationale einer medikamentösen Therapie des GDM interpretiert.

Nabelschnur-Glucose/Fruktosamin: Beide Parameter werden nicht standardmäßig bestimmt, auch bei GDM-Patientinnen zählen sie nicht zum Routine-Labor. Aufgrund der dadurch bedingten geringen Anzahl an Messwerten ist über diese beiden Parameter keine sichere Aussage für dieses Studienkollektiv möglich. Generell gelten allerdings Insulin bzw. c-Peptid für die Charakterisierung der Schwere einer Beeinträchtigung des fetalen Stoffwechsels ohnehin als Goldstandard. (58,60)

In der Studiengruppe traten signifikant mehr **Komplikationen im Wochenbett** auf ($p=0.039$). Jeweils eine Patientin litt an einer Endometritis puerperalis, einer intraperitonealen Blutung nach einer PSC, einem HWI sowie einer per secundam-Heilung einer Sectio-Narbe. Diese Komplikationen erscheinen Diabetes-assoziiert, im Sinne einer Begünstigung von Infektionen und Wundheilungsstörungen durch eine hyperglykämische Stoffwechsellage. Bei keiner der Patientinnen kam es durch die aufgetretenen Komplikationen zu bleibenden Schäden.

Entgegen der Auswertung in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit zeigte sich in der **Auswertung nach Geburtsmodus** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einigen Parametern, unter anderem auch im postpartal gemessenen **NSI** und **NScP**. NSI und NScP waren bei PSC signifikant höher als bei PVEV ($p=0.004$ bzw. $p=0.009$). Dies dürfte mit der Tatsache einhergehen, dass eine PSC bei Risikoschwangerschaften, welche in diesem Fall durch eine schlechtere Stoffwechseleinstellung oder metabolisch bedingte Indikationen zur PSC charakterisiert sind, durchgeführt wird, und damit die Kinder dieser Schwangeren im Vergleich zu per PVEV entbundenen Kindern ungünstigeren Bedingungen in utero ausgesetzt waren und so auch höhere Werte als die Kinder der anderen Gruppe aufwiesen.

Da die PSC üblicherweise im Falle einer wie auch immer gearteten Risikoerhöhung, und in den meisten Fällen vor dem errechneten Geburtstermin, durchgeführt wird, zeigte sich wenig überraschend bei der Auswertung abhängig vom Geburtsmodus auch bezüglich des **Entbindungszeitpunktes** (SSW) ein signifikanter Unterschied ($p<0.001$) im Sinne einer im Mittel früheren Entbindung bei PSC.

Der weltweite Anstieg von T2DM und GDM sollte eigentlich zu einer generell erhöhten Wachsamkeit bezüglich Risikofaktoren und möglicher Vermeidungsstrategien führen. Dafür bedarf es auf jeden Fall der gezielten Weiterbildung von behandelndem Personal und in der Folge einer Aufklärung von potentiell Betroffenen. Der Anstieg von Übergewicht bei immer jüngeren Patienten und Patientinnen dürfte in den kommenden Jahren zu einer explosionsartigen Vermehrung der ohnehin schon hohen Zahlen an Erkrankungen aus dem metabolischen Formenkreis führen. Da im Falle einer Schwangerschaft allerdings auch immer die in früheren Kapiteln beschriebenen Folgen für den Fetus zu beachten sind, liegt der Gedanke nahe, in der Situation einer Erkrankung sämtliche sich bietende Möglichkeiten für den jeweils vorliegenden Fall auszuschöpfen, um Folgeerkrankungen beider Patienten – nämlich Mutter und Kind – zu vermeiden.

Neben den bekannten Interventionen im Kampf gegen Übergewicht und Insulinresistenz im Sinne einer Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität legen neue Studien nahe, dass Stillen eventuell einen protektiven Faktor gegenüber der Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen darstellen könnte. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Laktation eine Art „Reset“ für den Stoffwechsel darstellt, wodurch sich in der Schwangerschaft vermehrt gebildetes abdominales Fett, Insulinresistenz sowie erhöhte Lipid- und Triglyceridwerte schneller und vollständiger wieder normwertig zeigen. (104) Zukünftige randomisiert kontrollierte Studien zu dieser Hypothese werden zeigen, ob Stillen auch als Maßnahme gegen ein metabolisches Syndrom und im Speziellen gegen GDM wirksam sind.

Allgemein ist es möglich, dass Parameter, welche in dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede aufwiesen bei einer größeren Stichprobe signifikant werden. Generell wird eine Therapie in Qualität und Quantität natürlich individuell an die speziellen Bedürfnisse der jeweiligen Patientin angepasst, mit dem Ziel eine weitgehend normale Schwangerschaft und Entwicklung des Kindes zu ermöglichen. Die Resultate dieser Untersuchung legen nahe, dass therapeutische Maßnahmen einen positiven Einfluss auf den Verlauf einer, durch einen präexistenten DM belasteten, SS bewirken, verglichen mit Verläufen ohne Therapie der Erkrankung. (17) Nichtsdestotrotz sollten die Risiken aufgrund der fehlenden

Therapie der Hyperglykämie während der ersten zwei Drittel der SS einer solchen Schwangerschaft nicht unterschätzt werden, um den nachweislich erhöhten, möglichen Komplikationen früh genug entgegen wirken zu können und ein positives Outcome für Mutter und Kind zu ermöglichen. Eine intensivierete Betreuung der Schwangerschaft und Entbindung ist deshalb immer notwendig. Sollte kein Combined Test/Organscreening durchgeführt worden sein, ist es auch zu diesem späten Gestationsalter notwendig, die kindliche Morphologie – mit eingeschränkter Aussagekraft – zu beurteilen und eventuelle Fehlbildungen ehest möglich zu diagnostizieren.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60.
- (2) Kautzky-Willer A, Weitgasser R, Lechleitner M. Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy (Diabetes and Pregnancy Study Group of the Austrian Diabetes Association). *Wien Klin Wochenschr* 2012 Dec;124 Suppl 2:66-69.
- (3) Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Dec;50(4):938-948.
- (4) Jovanovic L PD. Gestational diabetes mellitus. *JAMA* 2001 November 28;286(20):2516-2518.
- (5) Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008 May;31(5):899-904.
- (6) Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med* 2012 Jul;29(7):844-854.
- (7) Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, et al. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 May;93(5):1689-1695.
- (8) Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S105-11.

- (9) Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Apr;180(4):903-916.
- (10) Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):568-573.
- (11) Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995 May;44(5):506-512.
- (12) Watanabe RM, Black MH, Xiang AH, Allayee H, Lawrence JM, Buchanan TA. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S134-40.
- (13) Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S112-9.
- (14) Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy* 2012;2012:179827.
- (15) Weiss PAM. *Diabetes und Schwangerschaft*. 1st ed. Wien, New York: Springer; 2002.
- (16) Springer Verlag GmbH. Gestationsdiabetes: Wie screenen, wie behandeln? 08/05/2005; Available at: <http://www.springermedizin.at/artikel/4678-gestationsdiabetes-wie-screenen-wie-behandeln>. Accessed 05/22, 2013.
- (17) HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002.
- (18) Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009 May 23;373(9677):1789-1797.

- (19) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010 Mar;33(3):676-682.
- (20) Visser GH, de Valk HW. Is the evidence strong enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now? *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct 24.
- (21) Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010 06/01;202(6):654.e1-654.e6.
- (22) Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B161-7.
- (23) Yogev Y, Metzger BE, Hod M. Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Apr;14(2):94-100.
- (24) Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011 Sep;28(9):1074-1077.
- (25) Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011 Mar;54(3):480-486.
- (26) Reece EA, Moore T. The diagnostic criteria for gestational diabetes: to change or not to change? *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct 31.

- (27) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 Jun 16;352(24):2477-2486.
- (28) Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Pollak A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R. Gestational diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2012 Dec;124 Suppl 2:58-65.
- (29) Cheung NW, Oats JJ, McIntyre HD. Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women: implications for the management of gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 Dec;45(6):484-485.
- (30) Athukorala C, Crowther CA, Willson K, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007 Feb;47(1):37-41.
- (31) White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949 Nov;7(5):609-616.
- (32) Sacks DA, Metzger BE. Classification of diabetes in pregnancy: time to reassess the alphabet. *Obstet Gynecol* 2013 Feb;121(2 Pt 1):345-348.
- (33) Pedersen J, Pedersen LM. Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. A new classification. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965 Sep;50(1):70-78.
- (34) Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011 Feb;34(2):518-523.
- (35) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999 Aug 21;354(9179):617-621.
- (36) Universitätsklinikum Ulm Klinische Chemie. Der orale Glucosetoleranztest (OGTT). 2012; Available at: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/umrechnungeninterpretation/oraler-glukosetoleranztest-ogtt.html>. Accessed 05/23, 2013.

- (37) Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012 Dec;35(12):2674-2680.
- (38) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1473-1478.
- (39) Claudi-Böhm S, Böhm BO. Labordiagnostik. Diabetes und Schwangerschaft: Prävention, Beratung, Betreuung vor, während und nach der Schwangerschaft. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. p. 171-180.
- (40) WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011; Available at: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html. Accessed 5/22, 2013.
- (41) Roden M. Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr* 2012 12/01;124(2):1-3.
- (42) Mayo Clinic staff. Glucose challenge test. 2013; Available at: <http://www.mayoclinic.com/health/glucose-challenge-test/MY00146>. Accessed 06/05, 2013.
- (43) Mayo Clinic staff. Glucose tolerance test - Results. 2013; Available at: <http://www.mayoclinic.com/health/glucose-tolerance-test/MY00145/DSECTION=results>. Accessed 06/05, 2013.
- (44) Hawdon JM, Aynsley-Green A, Alberti KG, Ward Platt MP. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. I. Healthy term and preterm infants. *Arch Dis Child* 1993 Mar;68(3 Spec No):274-279.
- (45) Hawdon JM, Aynsley-Green A, Bartlett K, Ward Platt MP. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. II. Infants with disordered blood glucose homeostasis. *Arch Dis Child* 1993 Mar;68(3 Spec No):280-285.

- (46) Sacks DA. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Dec;50(4):980-989.
- (47) Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001 Jul;24(7):1259-1263.
- (48) Vasic D, Walcher D. C-peptide: a new mediator of atherosclerosis in diabetes. *Mediators Inflamm* 2012;2012:858692.
- (49) Ohtomo Y, Bergman T, Johansson BL, Jornvall H, Wahren J. Differential effects of proinsulin C-peptide fragments on Na⁺, K⁺-ATPase activity of renal tubule segments. *Diabetologia* 1998 Mar;41(3):287-291.
- (50) Zhong Z, Kotova O, Davidescu A, Ehren I, Ekberg K, Jornvall H, et al. C-peptide stimulates Na⁺, K⁺-ATPase via activation of ERK1/2 MAP kinases in human renal tubular cells. *Cell Mol Life Sci* 2004 Nov;61(21):2782-2790.
- (51) Wahren J, Kallas A, Sima AA. The clinical potential of C-peptide replacement in type 1 diabetes. *Diabetes* 2012 Apr;61(4):761-772.
- (52) Wahren J, Shafqat J, Johansson J, Chibalin A, Ekberg K, Jornvall H. Molecular and cellular effects of C-peptide--new perspectives on an old peptide. *Exp Diabetes Res* 2004 Jan-Mar;5(1):15-23.
- (53) Nordquist L, Moe E, Sjoquist M. The C-peptide fragment EVARQ reduces glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2007 Jul;23(5):400-405.
- (54) Samnegard B, Jacobson SH, Johansson BL, Ekberg K, Isaksson B, Wahren J, et al. C-peptide and captopril are equally effective in lowering glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun;19(6):1385-1391.
- (55) Marx N, Walcher D, Raichle C, Aleksic M, Bach H, Grub M, et al. C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects

and induces monocyte chemotaxis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Mar;24(3):540-545.

(56) Walcher D, Babiak C, Polettek P, Rosenkranz S, Bach H, Betz S, et al. C-Peptide induces vascular smooth muscle cell proliferation: involvement of SRC-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Circ Res* 2006 Nov 24;99(11):1181-1187.

(57) Wilhelm B, Kann P, Pfutzner A. Influence of C-peptide on glucose utilisation. *Exp Diabetes Res* 2008;2008:769483.

(58) Dube MC, Morisset AS, Tchernof A, Weisnagel SJ. Cord blood C-peptide levels relate to the metabolic profile of women with and without gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Dec;91(12):1469-1473.

(59) Akinbi HT, Gerdes JS. Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. *J Pediatr* 1995 Sep;127(3):481-484.

(60) Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2011 Apr;117(4):819-827.

(61) Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012 Mar;35(3):574-580.

(62) Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics* 2010 Dec;126(6):e1545-52.

(63) Kunkel S, Briese V, Kluge K, Friese K, Koepcke E. Determination of reference ranges and effect of maternal and fetal factors on insulin and C-peptide level in umbilical cord blood. *Zentralbl Gynakol* 1999;121(10):488-494.

(64) Franz MJ, Horton ES S, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994 May;17(5):490-518.

(65) American Diabetes Association Task Force for Writing Nutrition Principles and Recommendations for the Management of Diabetes and Related Complications. American Diabetes Association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc* 2002 Jan;102(1):109-118.

(66) Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998 Apr;91(4):600-604.

(67) American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90.

(68) Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Dec;24(6):387-394.

(69) Gavard JA, Artal R. Effect of exercise on pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2008 Jun;51(2):467-480.

(70) Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 Jan;113(1):193-205.

(71) Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013 May 27;8(5):e64585.

(72) Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 Feb;25(1):51-63.

(73) Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):457.e1-457.e9.

- (74) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343(16):1134-1138.
- (75) Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):2003-2015.
- (76) Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol* 2007 Jun;31(3):176-184.
- (77) Gottlieb AG, Galan HL. Shoulder dystocia: an update. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 Sep;34(3):501-31, xii.
- (78) Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):134-145.
- (79) Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989 Sep;161(3):646-653.
- (80) Salvesen DR, Brudenell JM, Proudler AJ, Crook D, Nicolaides KH. Fetal pancreatic beta-cell function in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus: relationship to fetal acidemia and macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1993 May;168(5):1363-1369.
- (81) Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Netw* 2001 Sep;20(6):17-23.
- (82) Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Rejou MC, Biauxque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008 Jan;25(1):58-64.
- (83) Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003 Nov 1;68(9):1767-1772.

- (84) Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1668-1669.
- (85) Golbidi S, Laher I. Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes. *J Nutr Metab* 2013;2013:285948.
- (86) Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR, Jr. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993 Sep;82(3):451-455.
- (87) Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, et al. Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 May;29(5):1105-1107.
- (88) White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Jan 15;130(2):228-230.
- (89) Negrato C, Mattar R, Gomes M. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):41.
- (90) Cheung NW, McElduff A, Ross GP. Type 2 diabetes in pregnancy: a wolf in sheep's clothing. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 Dec;45(6):479-483.
- (91) Koo YJ, Ryu HM, Yang JH, Lim JH, Lee JE, Kim MY, et al. Pregnancy outcomes according to increasing maternal age. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012 Mar;51(1):60-65.
- (92) Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000 Nov;15(11):2433-2437.
- (93) Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001 Mar;91(3):436-440.

- (94) Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004 Feb;103(2):219-224.
- (95) Ehrental DB, Jurkowitz C, Hoffman M, Jiang X, Weintraub WS. Prepregnancy body mass index as an independent risk factor for pregnancy-induced hypertension. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 Jan;20(1):67-72.
- (96) Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):467.e1-467.e6.
- (97) Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2013;10(4):e1001425.
- (98) Tashfeen K, Hamdi IM. Polyhydramnios as a predictor of adverse pregnancy outcomes. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013 Feb;13(1):57-62.
- (99) Strom-Roum EM, Haavaldsen C, Tanbo TG, Eskild A. Placental weight relative to birthweight in pregnancies with maternal diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013 Jul;92(7):783-789.
- (100) Strom-Roum EM, Haavaldsen C, Tanbo TG, Eskild A. Paternal age, placental weight and placental to birthweight ratio: a population-based study of 590 835 pregnancies. *Hum Reprod* 2013 Jul 19.
- (101) Haavaldsen C, Samuelsen SO, Eskild A. Fetal death and placental weight/birthweight ratio: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013 May;92(5):583-590.
- (102) Roemer VM, Beyer B. Outcome measures in perinatal medicine - pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008 Aug;212(4):136-146.
- (103) Roemer VM. Base excess in obstetrics. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002 Jun;37(6):349-352.

(104) Stuebe AM, Rich-Edwards JW. The reset hypothesis: lactation and maternal metabolism. *Am J Perinatol* 2009 Jan;26(1):81-88.

