

Diplomarbeit

**Insulin im Nabelschnurblut
bei diabetischer Schwangerschaft –
ein Parameter für die mütterliche Stoffwechsellage.**

**Maternales und neonatales Outcome
in einer Retrospektive von 2003 - 2013**

eingereicht von

Anja Aldrian

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, 05.05.2015

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 05.05.2015

Anja Aldrian eh

Danksagungen

Ganz besonderer Dank gilt meiner Hauptbetreuerin Frau Dr. med. univ. Eva Magnet, die mich beim Verfassen meiner Diplomarbeit mit ihrem fachlichen Wissen unterstützte und wertvolle Verbesserungsvorschläge einbrachte. Weiters möchte ich mich bei Frau Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic für die Bereitstellung des Themas und ihre Unterstützung in der Betreuung danken.

Besonders bedanke ich mich an dieser Stelle bei meiner Familie, die mich in meinem Studium in jeder erdenklichen Weise unterstützt hat und mir auch jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso danke ich Max, ohne dessen Stütze ich sicher häufiger ins Schleudern geraten wäre und der mich immer wieder motiviert und vorangetrieben hat. Besonderer Dank gebührt Alexia und Max für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Zusammenfassung

Einleitung: Gestationsdiabetes und präexistenter Diabetes mellitus sowie deren Auswirkungen auf Mutter und Kind gewinnen vor allem durch massiv steigende Zahlen in den letzten Jahren zunehmend an Relevanz in der geburtshilflichen Betreuung. Der zugrunde liegende Pathomechanismus der Erkrankung erlaubt postpartal eine direkte Kontrolle der Stoffwechsellage während der letzten Wochen der Schwangerschaft von Mutter und Kind. Die maternale Hyperglykämie wird an den Fetus weitergegeben, Insulin jedoch ist nicht plazentagängig. Daher muss der Fetus selbst vermehrt Insulin produzieren, um eine Normoglykämie zu erreichen.

Methoden: Im Zeitraum 2003 – 2013 in der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz betreute Patientinnen mit Gestationsdiabetes, präexistentem Diabetes mellitus sowie Mütter von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile wurden in die Arbeit miteinbezogen. Die retrospektive Analyse untersucht Nabelschnurinsulin (NSI), welches das im kindlichen Pankreas produzierte Insulin darstellt, in Hinblick auf unerwünschtes neonatales und maternales Outcome. Relevante fetale sowie maternale Parameter wurden aus den Systemen PIA und Medocs entnommen und mittels deskriptiver Statistik sowie Korrelationsanalysen ausgewertet.

Ergebnisse: Im gesamten Datenkollektiv entspricht das NSI durchschnittlich $17,81 \pm 25,67 \mu\text{E/ml}$ ($n = 1305$). Es unterscheidet sich signifikant zwischen den einzelnen Gruppen von Diabetes ($p < 0,001$). Der höchste Durchschnittswert wird bei präexistentem Diabetes ($43,20 \mu\text{E/ml}$) erzielt. Das Geburtsgewicht sowie das Plazentagewicht korrelieren signifikant positiv mit den dazugehörigen NSI-Werten ($p < 0,001$). Unreife Neugeborene haben ein signifikant höheres NSI als Reifgeborene ($p = 0,002$). Das NSI unterscheidet sich ebenso signifikant zwischen den unterschiedlichen Geburtsmodi ($p < 0,001$). Der venöse Nabelschnur-pH-Wert weist, anders als Apgar 1, Apgar 5 und der arterielle Nabelschnur-pH, eine signifikante negative Korrelation mit dem NSI auf ($p = 0,033$). Geburtsstillstand ($p = 0,034$) sowie fetale Hypoglykämie ($p = 0,014$) zeigen im Gegensatz zu anderen untersuchten Komplikationen einen Zusammenhang mit erhöhtem NSI.

Diskussion: Feten werden in Hinblick auf das NSI stärker bei präexistentem Diabetes als bei Gestationsdiabetes beeinflusst. Auch makrosome Kinder weisen ein hohes NSI auf, was darauf hindeutet, dass fetales Insulin Einfluss auf das kindliche Wachstum nimmt. Keine Beziehung scheint es zwischen fetalem Short-Term-Outcome und weiteren Schwangerschaftskomplikationen mit dem NSI zu geben. Ausnahmen bilden die fetale Hypoglykämie sowie der Geburtsstillstand.

Abstract

Background: Gestational and pregestational diabetes mellitus as well as their negative effects on both mother and fetus are, since numbers have been rapidly increasing over the past years, becoming more relevant in obstetric care. On the basis of the underlying pathological mechanism of this disease, the metabolic state of both mother and child over the last weeks of pregnancy can be controlled postpartum. Maternal hyperglycaemia is passed on to the fetus, yet Insulin cannot pass through the placenta. Therefore, the fetus himself must produce increased amounts of Insulin to achieve normoglycaemia.

Methods: Patients with gestational or pregestational diabetes as well as mothers of neonates with a birth weight larger than the 90th percentile, who all were treated in the period of 2003 to 2013 at the diabetes outpatient clinic at the University Clinic of Gynaecology and Obstetrics in Graz, met the inclusion criteria for this study. This retrospective analysis examines cord blood insulin (CBI), which represents exclusively the fetal insulin, in relation to negative neonatal and maternal outcomes. Relevant fetal and maternal parameters were extracted from the software systems PIA and Medocs and then analysed, using descriptive statistics as well as correlation analyses.

Results: The mean CBI was found to be $17.81 \pm 25.67 \mu\text{E/ml}$ ($n = 1305$). There is a significant difference in CBI levels found between different groups of diabetes ($p < 0.001$). The highest average number is achieved by patients with pregestational diabetes ($43.20 \mu\text{E/ml}$). Birth weight as well as placental weight correlate significantly positive with CBI values ($p < 0.001$). Preterm neonates present with significant higher CBI than term neonates ($p = 0.002$). CBI also differs significantly between the different modes of delivery ($p < 0.001$). Venous cord blood pH correlates significantly negative with CBI ($p = 0.033$) in contrast to Apgar 1, Apgar 5 and arterial cord blood pH. Obstructed labour ($p = 0.034$) as well as fetal hypoglycaemia ($p = 0.014$) are also associated with high CBI values, other evaluated complications did not show a connection.

Conclusion: With regard to CBI, fetuses are more strongly affected by pregestational than gestational diabetes. Macrosomia in children is also associated with high levels of CBI, which suggests that fetal Insulin has an influence on fetal growth. There seems to be no correlation between fetal short term outcome and other pregnancy complications with CBI levels. Exceptions are fetal hypoglycaemia as well as obstructed labour.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	X
TABELLENVERZEICHNIS.....	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 HINTERGRUND DER ARBEIT	1
1.2 SCHWANGERSCHAFT UND GLUKOSESTOFFWECHSEL.....	1
1.2.1 Auswirkungen auf das Kind	3
1.2.1.1 Nachweis einer kindlichen Reaktion in utero	4
1.2.1.2 Diabetische Embryopathie.....	5
1.2.1.3 Diabetische Fetopathie.....	5
1.2.1.4 Frühgeburt und IUFT.....	7
1.2.2 Auswirkungen auf die Mutter	7
1.2.3 Plazentare Veränderungen.....	9
1.3 EINTEILUNG DER HYPERGLYKÄMIE	9
1.4 GESTATIONSDIABETES	11
1.4.1 Definition	11
1.4.2 Epidemiologie	12
1.4.3 Risikofaktoren.....	12
1.4.4 Diagnostik	12
1.4.5 75 g oraler Glukosetoleranztest	13
1.4.6 Therapiemöglichkeiten	14
1.5 PRÄEXISTENTER DIABETES MELLITUS	16
1.5.1 Definition	16
1.5.1.1 DM Typ 1.....	16
1.5.1.2 DM Typ 2.....	16
1.5.2 Epidemiologie	17
1.5.3 Management in der Schwangerschaft	17
1.6 NABELSCHNURINSULIN	19
1.7 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	20
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 STUDIENDESIGN	22
2.2 DATENERHEBUNG.....	23
2.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
2.4 UNTERSUCHTE PARAMETER	24

2.4.1	Hauptzielgröße (Nabelschnurinsulin)	24
2.4.2	Nebenzielgrößen	25
2.4.2.1	Geburtsgewicht.....	25
2.4.2.2	SSW bei der Entbindung	25
2.4.2.3	Apgar 1 und 5.....	26
2.4.2.4	Nabelschnur-pH-Wert.....	27
2.4.2.5	Geburtsmodus	28
2.4.2.6	Plazentagewicht.....	28
2.4.2.7	Schwangerschaftskomplikationen, Fehlbildungen	29
2.5	LIMITATIONEN	29
2.6	DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
3	ERGEBNISSE.....	31
3.1	HÄUFIGKEITEN UND VERTEILUNG DER ZIELGRÖßEN	32
3.1.1	Allgemeine Charakteristika der untersuchten Studienpopulation	32
3.1.2	Nabelschnurinsulin	37
3.1.3	Häufigkeiten der Nebenzielgrößen	38
3.1.3.1	Geburtsgewicht.....	38
3.1.3.2	Apgar 1 und Apgar 5	39
3.1.3.3	Nabelschnur-pH arteriell und venös.....	40
3.1.3.4	Plazentagewicht.....	41
3.1.3.5	Schwangerschaftskomplikationen.....	42
3.2	ZUSAMMENHÄNGE UND UNTERSCHIEDE BEZOGEN AUF DAS NABELSCHNURINSULIN	43
3.2.1	GDM/DM-Gruppen.....	43
3.2.2	Geburtsgewicht	45
3.2.3	SSW bei der Entbindung	46
3.2.4	Geburtsmodus	48
3.2.5	Apgar 1 und Apgar 5	49
3.2.6	Arterieller Nabelschnur-pH-Wert.....	50
3.2.7	Venöser Nabelschnur-pH-Wert	52
3.2.8	Plazentagewicht.....	52
3.2.9	Schwangerschaftskomplikationen.....	53
3.2.9.1	Schulterdystokie	53
3.2.9.2	Geburtsstillstand.....	54
3.2.9.3	Präeklampsie/HELLP	54
3.2.9.4	Polyhydramnion/Oligohydramnion	55
3.2.9.5	Fehlbildungen	55
3.2.9.6	SIH.....	55
3.2.9.7	Fetale Hypoglykämie.....	55
3.2.9.8	Weitere Schwangerschaftskomplikationen	56
3.2.10	Übersicht der erfassten Ergebnisse.....	57
4	DISKUSSION.....	58
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	66

Glossar und Abkürzungen

<i>μIE/ml</i>	Mikro-Internationale Einheiten pro Milliliter
<i>μU/ml</i>	Mikrounits pro Milliliter
<i>ACE-Hemmer</i>	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
<i>AIS</i>	Amnioninfektionssyndrom
<i>AT1-Antagonisten</i>	Angiotensin-1-Antagonisten
<i>BMI</i>	Body Mass Index
<i>CBI</i>	Cord blood insulin
<i>CTG</i>	Cardiotokogramm
<i>DM</i>	Diabetes mellitus
<i>FA</i>	Familienanamnese
<i>FWI</i>	Fruchtwasserinsulin
<i>g</i>	Gramm
<i>GDM</i>	Gestationsdiabetes
<i>GLUT-1</i>	Glukose-Transporter 1
<i>HAPO</i>	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
<i>HbA_{1c}</i>	Glykosyliertes Hämoglobin
<i>IADPSG</i>	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
<i>IUFT</i>	intrauteriner Fruchttod
<i>kcal/kg</i>	Kilokalorien pro Kilogramm
<i>kg</i>	Kilogramm
<i>KG</i>	Körpergewicht
<i>kg/m²</i>	Kilogramm pro Quadratmeter
<i>MBG</i>	mittlere Blutglukose
<i>mg/dl</i>	Milligramm pro Deziliter
<i>mmol/mol</i>	Millimol pro Mol
<i>NS-pH</i>	Nabelschnur-pH
<i>OAD</i>	orale Antidiabetika
<i>oGTT</i>	oraler Glukosetoleranztest
<i>PCOS</i>	Polyzystisches Ovarialsyndrom

<i>SGA</i>	Small-for-gestational-age
<i>SIH</i>	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie
<i>SSW</i>	Schwangerschaftswoche(n)
<i>St.p.</i>	Status post
<i>TNF-alpha</i>	Tumornekrosefaktor-alpha
<i>UFK</i>	Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
<i>WHO</i>	World Health Organization
β -HCG	β -Anteil des Humanen Choriongonadotropin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswirkungen der mütterlichen Hyperglykämie auf Fetus und Plazenta (8,10).....	3
Abbildung 2: Überblick über durchgeführte Schritte in der Datenauswertung.....	31
Abbildung 3: Verteilung des mütterlichen Alters in der Studienpopulation	32
Abbildung 4: Verteilung der Parität der Mütter	33
Abbildung 5: SSW bei Entbindung in der untersuchten Population	34
Abbildung 6: Verteilung des Geburtsmodus im Patientinnenkollektiv.....	34
Abbildung 7: Verteilung des Diabetes in der Studienpopulation.....	36
Abbildung 8: Boxplot-Darstellung des Geburtsgewichts.....	38
Abbildung 9: Apgar-1-Werte aller untersuchten Geburten	39
Abbildung 10: Apgar-5-Werte aller untersuchten Geburten	40
Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der Nabelschnur-pH-Werte	41
Abbildung 12: Diabetes-Gruppen und dazugehöriges NSI.....	44
Abbildung 13: Grobe Gruppeneinteilung des Diabetes und dazugehöriges NSI	45
Abbildung 14: Geburtsgewicht und NSI im Gruppenvergleich	46
Abbildung 15: Reife des Neugeborenen und NSI im Gruppenvergleich	47
Abbildung 16: Geburtsmodus und NSI im Gruppenvergleich	48
Abbildung 17: Apgar 1 und NSI im Gruppenvergleich.....	50
Abbildung 18: Apgar 5 und NSI im Gruppenvergleich.....	50
Abbildung 19: Arterieller NS-pH und NSI im Gruppenvergleich	51
Abbildung 20: Plazentagewicht und NSI.....	52
Abbildung 21: Schulterdystokie und NSI	53
Abbildung 22: Geburtsstillstand und NSI	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: White-Schema (Grazer Modifikation) (18)	10
Tabelle 2: Kriterien zur Risikoeinschätzung eines GDM zu Beginn der Schwangerschaft (48)	13
Tabelle 3: Grenzwerte im 75 g oGTT (42)	14
Tabelle 4: Empfohlene Grenzwerte bei der Blutzuckerselbstkontrolle bei präexistentem DM (56)	18
Tabelle 5: Geburtsgewicht in Kategorien	25
Tabelle 6: SSW in Kategorien	25
Tabelle 7: Apgar-Score (18)	26
Tabelle 8: Einteilung des Apgar-Scores	27
Tabelle 9: Arterieller NS-pH in Kategorien	28
Tabelle 10: Einteilung der Reife des Neugeborenen in der Studienpopulation	33
Tabelle 11: Einteilung des Diabetes in der Studienpopulation	35
Tabelle 12: Grobe Einteilung des Diabetes in der Studienpopulation	36
Tabelle 13: Statistik des NSI	37
Tabelle 14: Statistik des Geburtsgewichts	38
Tabelle 15: Statistik der Apgar-1-Werte	39
Tabelle 16: Statistik der Apgar-5-Werte	40
Tabelle 17: Statistik des NS-pH arteriell und venös	40
Tabelle 18: Statistik des Plazentagewichts	41
Tabelle 19: Schwangerschaftskomplikationen in der untersuchten Population	42
Tabelle 20: Diabetes-Gruppen und NSI	43
Tabelle 21: Diabetes-Formen und NSI	44
Tabelle 22: Geburtsgewicht und NSI	46
Tabelle 23: Reife des Neugeborenen und NSI	47
Tabelle 24: Geburtsmodus und NSI	48
Tabelle 25: Korrelation von Apgar 1 sowie Apgar 5 mit NSI	49
Tabelle 26: Apgar-Ausprägung und NSI	49
Tabelle 27: Arterieller NS-pH und NSI	51
Tabelle 28: Schwangerschaftskomplikationen und NSI Nicht signifikante Ergebnisse	56
Tabelle 29: Übersicht über die für diese Studie durchgeführten statistischen Verfahren	57

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Mit dem Wohlstand des 21. Jahrhunderts gehen in den industrialisierten Ländern auch gravierende gesundheitliche Probleme einher. Als eine der so genannten „Wohlstandserkrankungen“ ist Diabetes mellitus heutzutage ein beträchtlicher Kostenfaktor im österreichischen Gesundheitssystem. In der aktuellsten repräsentativen Umfrage aus den Jahren 2006/07 gaben 5,9 Prozent der in Österreich lebenden Personen an, an irgendeiner Form des Diabetes zu leiden (1). Zum heutigen Zeitpunkt kann von einem bereits höheren Prozentsatz ausgegangen werden. Diese Erkrankung betrifft zwar vorwiegend ältere Menschen, ist jedoch durch zunehmende Adipositas sowie einem vermehrten Mangel an Bewegung auch bei Jugendlichen im Steigen begriffen.

Dies führt dazu, dass Störungen des Glukosestoffwechsels, die in der Schwangerschaft auftreten, zunehmend Gegenstand von Untersuchungen in der Wissenschaft sind und daraus auch grundlegend neue Erkenntnisse wie im Fall der Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO)-Studie 2008 (2) geschlossen werden können.

Untersuchungsergebnisse in den Vereinigten Staaten legen nahe (3,4), dass diese Störungen ein in Zukunft immer größeres Problem darstellen könnten und zeigen, wie wichtig es daher ist, Forschung auf diesem Gebiet zu betreiben.

Grundsätzlich wird unterschieden zwischen Schwangeren mit einem präexistenten Diabetes mellitus (DM) Typ 1 oder 2, und Frauen, deren Metabolismus den veränderten Anforderungen während der Schwangerschaft unzureichend gerecht wird, und welche dadurch einen Gestationsdiabetes (GDM) entwickeln.

1.2 Schwangerschaft und Glukosestoffwechsel

Um den Fetus bestmöglich mit Nährstoffen zu versorgen, verändert sich der maternale Metabolismus im Laufe der Schwangerschaft. Im 1. Trimenon kommt es zu einer erhöhten Insulinsensitivität, was durch die in der Frühschwangerschaft stark erhöhte Ausschüttung des insulinanalogen β -Anteil des Humanen Choriongonadotropins (β -HCG)

bedingt ist. Dies verändert sich ab Mitte des 2. Trimenons, da die Plazenta nun Hormone produziert, die einen antiinsulinären Effekt aufweisen. Dazu gehören das humane plazentare Lactogen, Progesteron, Prolaktin, das plazentare Wachstumshormon und Cortison. Es kommt zu einer erhöhten Insulinresistenz, die der mütterliche Pankreas mit einer vermehrten Insulinproduktion ausgleichen muss. Im 3. Trimenon ist diese Entwicklung am deutlichsten spürbar. Nach der Geburt kommt es zu einer schlagartigen Verbesserung, respektive Normalisierung des Insulinmetabolismus (5,6).

In den letzten Jahren wird zunehmend diskutiert, inwieweit verschiedene Adipozytokine, als Beispiel sei der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha) genannt, eine Rolle in der verminderten Insulinsensitivität während der Schwangerschaft spielen (7).

Der Fetus profitiert von diesem veränderten Stoffwechsel, da infolgedessen höhere Glukose- und Lipidspiegel im mütterlichen Blut vorhanden sind und somit eine bessere Versorgung mit Nährstoffen gewährleistet ist (5).

Wenn der mütterliche Metabolismus nun im Falle von Gestations- oder präexistentem Diabetes mellitus über das physiologische Maß hinaus verändert ist, führt dies zu einer Hyperglykämie, die konsekutiv den fetalen Kreislauf mit einer erhöhten Glukosezufuhr belastet. Im Gegensatz zu Glukose ist Insulin nicht plazentagängig, weswegen der Fetus die eigene Insulinproduktion steigern muss, um der Hyperglykämie entgegenzuwirken, siehe dazu Abbildung 1. Als Resultat entwickelt das Kind einen Hyperinsulinismus, der postpartal eine Hypoglykämie nach sich ziehen kann. (8)

Bereits 1954 wurde von Jorgen Pedersen eine Hypothese (9) aufgestellt, in der die Auswirkungen der maternalen Hyperglykämie auf den Fetus zur Darstellung gebracht werden. 1980 wurde diese Hypothese von Norbert Freinkel (10) überarbeitet.

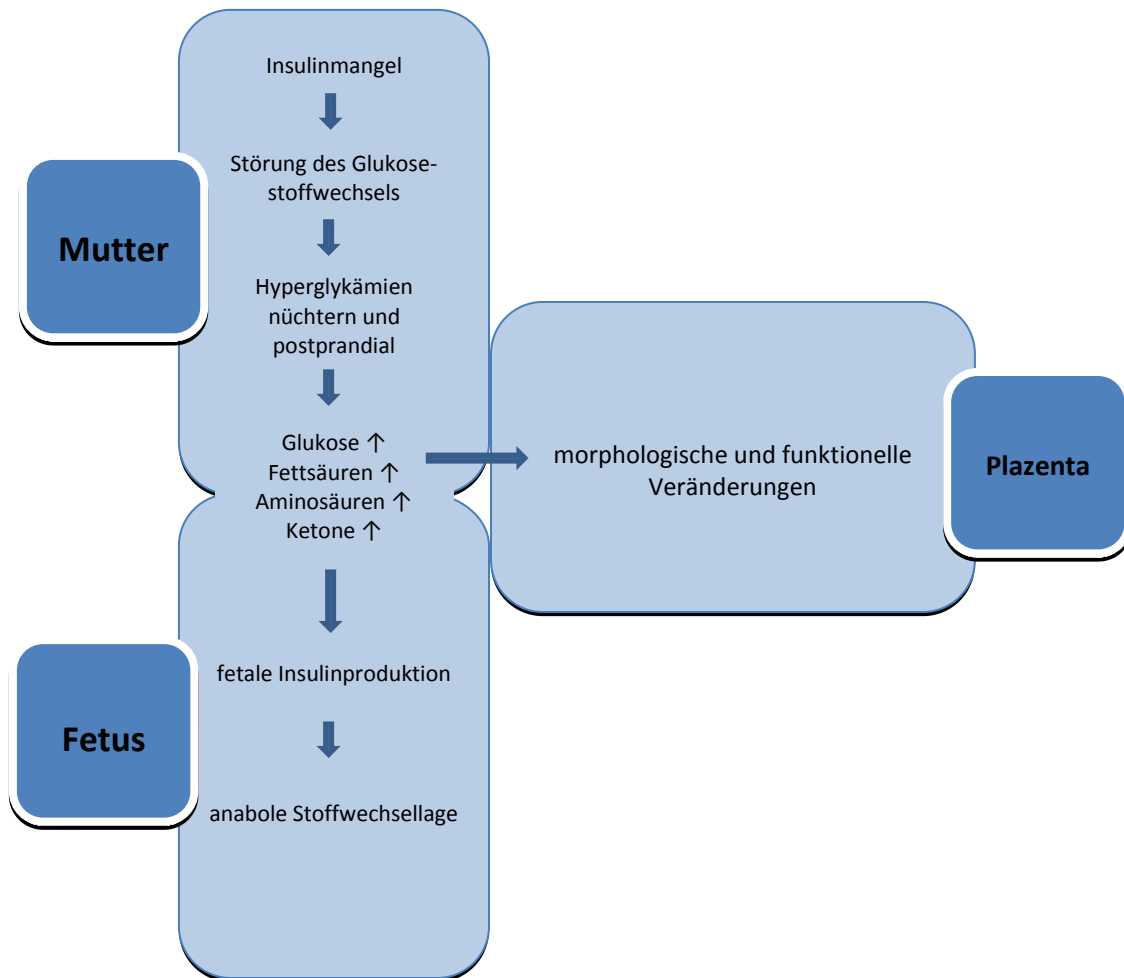


Abbildung 1: Auswirkungen der mütterlichen Hyperglykämie auf Fetus und Plazenta (8,10)

1.2.1 Auswirkungen auf das Kind

Die Art und das Ausmaß der Auswirkungen eines mütterlichen Diabetes auf das Kind hängen, wie in (5) dargelegt, von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen von der Schwere und dem möglicherweise präkonzeptionellen Vorbestehen der Hyperglykämie, zum anderen muss ebenso beachtet werden, dass die Plazenta als zwischen geschaltetes Organ, wie der Fetus selbst, unterschiedlich auf einen veränderten Glukosestoffwechsel reagiert.

Patientinnen mit bereits bekanntem Diabetes mellitus, gleich welchen Typs, haben, nebst der Hyperglykämie, eine veränderte Nährstoffzusammensetzung im Blut. Diese nimmt bereits zu Beginn der Schwangerschaft Einfluss auf den Embryo. Über die Plazenta können mithilfe verschiedener Transportmechanismen erhöhte Konzentrationen von Aminosäuren, Cholesterin, Triglyzeriden und Ketonkörpern zum Kind gelangen, welches dadurch in einem gestörten metabolischen intrauterinen Milieu gedeiht. (5)

1.2.1.1 Nachweis einer kindlichen Reaktion in utero

Durch die unterschiedliche Reaktion jedes einzelnen Fetus auf die entsprechende Stoffwechsellage seiner Mutter kann man Aussagen über die Schwere möglicher fetaler diabetischer Komplikationen durch Laborparameter, die bei der Mutter gemessen werden, nur mit Bedacht treffen. Das heißt, wird mittels oralem Glukosetoleranztest (oGTT) ein Gestationsdiabetes Typ A (siehe Abschnitt 1.3) festgestellt, die mildeste Form des Diabetes in der Schwangerschaft, so ist das Risiko für ein negatives Outcome zwar gering. Es ist jedoch nicht völlig auszuschließen, dass die Hyperglykämie zu schwereren prä- und postnatalen Komplikationen beim Kind führt, wie sie eher bei präexistentem DM vorkommen.

Während der Schwangerschaft gibt es wenig Möglichkeiten, die kindliche Hyperglykämie und deren Folgen zu beobachten. Die Amniozentese mit konsekutiver Fruchtwasserinsulinbestimmung galt lange als beste Möglichkeit, das kindliche Risiko für diabetische Komplikationen einzuschätzen. Eine an der Universitätsfrauenklinik (UFK) Graz durchgeführte Studie (11) legt jedoch den Schluss nahe, dass die Bestimmung der mittleren Blutglukose (MBG) der schwangeren Frau ein ebenso probates Mittel in der Einschätzung des Gestationsdiabetes und der Therapiewahl ist, da keine Unterschiede im neonatalen und geburtshilflichen Outcome bei Vergleich der beiden Möglichkeiten gefunden werden konnten. Ebenso belegte eine weitere Grazer Studie (12) zwar die Sicherheit der Amniozentese in Hinblick auf Schwangerschaftskomplikationen, nichtsdestotrotz wird in (11) auf die Invasivität dieser Untersuchung hingewiesen und geraten, sie deshalb mit Bedacht einzusetzen.

1.2.1.2 Diabetische Embryopathie

Ein gestörtes intrauterines metabolisches Milieu führt, verglichen mit einer normoglykäm verlaufenden Frühschwangerschaft, zu einer drei- bis fünffachen Erhöhung der Prävalenz von kongenitalen Fehlbildungen (5). Die Gründe dafür sind bis dato noch nicht vollständig geklärt, jedoch wurde erforscht, dass auf molekularer Ebene Stressantworten des endoplasmatischen Retikulums, oxidativer sowie nitrosativer Stress Einfluss auf die Entstehung von Fehlbildungen haben (13). In den letzten Jahren wurde versucht, mit Hilfe experimenteller Tierstudien die darunterliegenden Mechanismen und Verknüpfungen zu erforschen, die letztendlich zu hyperglykämisch verursachter Apoptose und damit zur diabetischen Embryopathie führen (14-16). Es gibt keine für Diabetes spezifische Embryopathie, jedoch kommt es häufig zu Fehlbildungen des Herzens, zu Neuralrohrdefekten und zu Nierenanomalien. Das kaudale Regressionssyndrom, insgesamt eine sehr seltene kongenitale Fehlbildung, tritt, relativ betrachtet, bei Feten diabetischer Mütter häufiger auf (5).

1.2.1.3 Diabetische Fetopathie

Ab dem 2. Trimenon ist das Ausmaß des fetalen Hyperinsulinismus dafür entscheidend, welche Auswirkungen und Komplikationen am Fetus zu bemerken sind. Da mehrere Faktoren in das Entstehen des Hyperinsulinismus hineinspielen, ist die Beziehung zwischen mütterlicher Hyperglykämie und der neonatalen Morbidität nicht streng linear. Klinisch fasst man die Symptome der physiologischen Reaktion des fetalen Pankreas auf ein Überangebot an Glukose als diabetische Fetopathie zusammen. (5)

Schon Pedersen (17) postulierte, dass Gewicht und Größe direkt und indirekt bei diabetischen Schwangerschaften beeinflusst werden. Zum einen führen hohe mütterliche Glukoselevel zu einem ebenso hohen Angebot an Glukose für den Fetus, wodurch dieser dementsprechend überdurchschnittlich wächst. Zum anderen produziert der Fetus aufgrund dieser Hyperglykämie auch mehr Insulin, sodass dieses Hormon als wachstumsstimulierender Faktor fungiert.

Diese Hyperinsulinämie macht sich beim Fetus durch vermehrtes Fettgewebe und vergrößerte innere Organe bemerkbar. Bei der Geburt sind diese Kinder geprägt durch eine stammbetonte Adipositas (5).

Eine im Mutterleib entstandene hypertrophe Kardiomyopathie bildet sich postpartal üblicherweise spontan zurück (5). Je höher auch das Geburtsgewicht, desto eher ist eine Schulterdystokie als geburtshilflicher Notfall möglich (18).

Das Wachstum des Kindes kann jedoch auch in die Gegenrichtung beeinflusst werden, wenn diabetisch verursachte plazentare Durchblutungsstörungen eine Mangelversorgung des Fetus hervorrufen und es dadurch zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung kommt. Dies wiederum ist ein klarer Risikofaktor für den intrauterinen Fruchttod (IUFT). (19)

Der Metabolismus des Kindes wird gleichermaßen durch den Diabetes der Mutter beeinflusst. Der Sauerstoffbedarf ist erhöht, was in einer gesteigerten Erythropoese und weiters Polyzythämie sichtbar wird. Diese Polyzythämie führt bei Leberunreife zu einer gesteigerten Prävalenz von neonataler Hyperbilirubinämie. Weiters greift Insulin in die enzymatischen Vorgänge bei der Surfactantbildung ein, wodurch das Vorkommen des fetalen Atemnotsyndroms bei unzureichend eingestelltem DM der Mutter vielfach erhöht ist. Daher muss eine Entbindung nahe dem Geburtstermin angestrebt werden. (5)

Neonatale Hypoglykämie ist eine besonders häufige Folge diabetischer Schwangerschaften. Sie entsteht, da der fetale Pankreas aufgrund der Überversorgung an Glukose in der Schwangerschaft zwar noch eine β -Zellhypertrophie aufweist, es postpartal jedoch zu einem Abfall der Glukosezufuhr kommt. Ebenso sind neonatale Hypokalzämien und Hypomagnesiämien keine Seltenheit bei diabetischen Schwangerschaften. (5)

1.2.1.4 Frühgeburt und IUFT

In den meisten Forschungsarbeiten, die Schwangerschaftskomplikationen und Outcomes in diabetischen Schwangerschaften untersucht haben, ist eine signifikant höhere Anzahl an Frühgeburten beobachtet worden (20-22), wobei in manchen Studien bis zu 24 % aller Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) stattfanden (23,24). Eine schwedische Studie (25) hat ein erhöhtes Risiko für Kinder von Müttern mit DM Typ 1, als unreifes Frühgeborenes < 32. SSW auf die Welt zu kommen, nachgewiesen.

Als schlimmste Folge der Hyperglykämie der Mutter präsentiert sich der intrauterine Fruchttod. Er kann akut eintreten, ohne sich vorher mittels pathologischen Befunden angekündigt zu haben und ist multifaktoriell bedingt. Über eine akute Hypoxie kommt es zum Tod des Fetus. (5)

Mögliche Wahrzeichen sind jedoch ein makrosomes oder mangelentwickeltes Kind, pathologische Blutflussgeschwindigkeiten in den Doppler-Untersuchungen, geringe fetale Bewegungen oder Veränderungen im Cardiotokogramm (CTG). (19)

Vor allem Schwangere mit präexistentem Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für den IUFT, wobei es keinen Unterschied macht, ob die betroffene Frau an DM Typ 1 oder Typ 2 leidet (25,26). Patientinnen mit GDM hingegen haben, bei adäquater Diagnose und Therapie, kein erhöhtes Risiko für eine Totgeburt gegenüber Schwangeren ohne Vorerkrankungen (5).

1.2.2 Auswirkungen auf die Mutter

Hyperglykämie während der Schwangerschaft kann ein ganzes Spektrum an unterschiedlichen Komplikationen bei der Mutter hervorrufen. Typ-1-Diabetikerinnen neigen im 1. Trimenon dazu, in eine Hypoglykämie zu rutschen, da β -HCG zu einer besseren Insulinsensitivität führt, und somit die präkonzeptionell verabreichten Insulindosen in dieser Phase der Schwangerschaft häufig zu hoch sind (6,19).

Wie groß angelegte Studien aus unterschiedlichen Ländern verdeutlichen (20, 22, 25, 27), ist das Risiko, eine Präeklampsie zu entwickeln, deutlich erhöht. Dies gilt nicht nur für Typ-1-Diabetikerinnen, sondern kann auch Frauen mit Gestationsdiabetes oder DM Typ 2 treffen. Ebenso tritt Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) in dieser Patientinnengruppe häufiger auf als bei gesunden Schwangeren (5,18).

Das Risiko für Harnwegsinfektionen ist einerseits durch die bei Diabetes vorhandene Glukosurie (19), andererseits infolge verminderter Infektionsabwehr (18) stark erhöht und kann in weiterer Fortsetzung zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt führen (5). Auch wird bei Frauen mit GDM oder präexistentem DM häufiger ein vorzeitiger Blasensprung als in stoffwechselgesunden schwangeren Frauen beobachtet (18,20).

Aufgrund der unterschiedlichen Komplikationen, die Hyperglykämie bei Mutter als auch Kind hervorrufen kann, ist häufig die Indikation zu einer Entbindung mittels Sectio Caesarea gegeben. Dies spiegelt sich in praktisch allen Studien zum Thema Diabetes und Schwangerschaftsoutcome wider, da die Sectio-Rate in den untersuchten Schwangeren mit GDM oder DM durchwegs hoch ist (20, 22, 27, 28). Bei Gestationsdiabetikerinnen bleibt dieser Anteil laut einer 2005 veröffentlichten Studie (29) derselbe, völlig gleich, ob eine Diabetes-spezifische Therapie stattfindet oder die Patientinnen nur routineversorgt werden.

Schwangere mit diabetischer Stoffwechsellage weisen häufig typische Charakteristika auf, wie beispielsweise einen erhöhten Body Mass Index (BMI) (30,31), höheres Alter, Multiparität sowie ein häufigeres Auftreten von arterieller Hypertonie (22). Diese Faktoren für sich können nun schon weitere Schwangerschaftskomplikationen begünstigen. Frauen, die bereits präkonzeptionell einen BMI > 30 kg/m² aufwiesen, haben allein durch diesen Umstand ein signifikant höheres Risiko für ein makrosomes Kind, das Auftreten einer Präeklampsie oder die Notwendigkeit einer Entbindung per sectionem. Kommt es nun aber zu einer Kombination von DM oder GDM und Adipositas, so steigt das jeweilige Risiko für diese Schwangerschaftskomplikationen bedeutend an (32,33).

1.2.3 Plazentare Veränderungen

Als Verbindungsglied zwischen Mutter und Fetus wird die Plazenta gleichermaßen von Stoffwechselstörungen beeinflusst und passt sich an einen hyperglykämischen Metabolismus durch Veränderungen der Morphologie und Funktion an. Makroskopisch imponiert in den meisten Fällen eine größere und schwerere Plazenta als bei unauffälligen Schwangerschaften (5, 34, 35). Ebenso können unterschiedliche pathologische Veränderungen an der Plazenta bemerkt werden, diese reichen von Kalzifikationen über Infarzierung von Teilen des Organs bis hin zu Fibrineinlagerungen (36).

Histomorphologisch ist eine Zottenreifungsstörung auffällig, die auch bei fast optimaler Therapie häufig auftritt (37, 38). Eine weitere Pathologie ist die fokale vermehrte Einlagerung von Flüssigkeit in den Zotten, die in weiterer Folge zu fetaler Ischämie führen kann (37).

Ist der Diabetes schlecht kontrolliert, kann in den Plazenten dieser Frauen eine Verdickung der Basalmembran des Synzytiotrophoblasten festgestellt werden. Bei guter Stoffwechseleinstellung ist diese Pathologie nicht mehr nachzuweisen (37).

1.3 Einteilung der Hyperglykämie

Priscilla White veröffentlichte im Laufe ihrer Karriere mehrere Versionen einer Klassifikation des Diabetes in der Schwangerschaft, wobei sie 1978 ihre endgültige Version publizierte (39). Diese kann eine prognostische Aussage über das fetale Überleben geben. Hierbei wurde die Überlebenschance bei White-A-Diabetes mit 100 Prozent beziffert, hingegen haben White-B-Feten nur noch eine 67-prozentige Überlebenschance. Mit aufsteigenden Buchstaben werden schwerwiegendere Diabetesfälle bezeichnet, die mit geringerer Überlebensrate des Fetus einhergehen.

In der Frauenklinik Graz kommt eine abgeänderte Form dieser Klassifikation zur Anwendung. Mithilfe des so genannten White-Schemas (Grazer Modifikation) (18) wird die hyperglykämische Stoffwechsellage in der Schwangerschaft eingeteilt, um so eine

Prognose hinsichtlich Verlauf der Schwangerschaft sowie maternalem und fetalem Risiko zu erhalten. Ebenso wie in der ursprünglichen Klassifikation ist das beste Outcome bei White A-Diabetes anzunehmen und Komplikationen kommen bei anderen Diabetesformen gehäuft vor. In Tabelle 1 werden das Schema und die Bedingungen für die jeweilige Gruppe näher erläutert.

Tabelle 1.

White-Schema (Grazer Modifikation) (18)

White A	Begrenzte Glukosetoleranz MBG < 100 mg/dl Fruchtwasserinsulin (FWI) < 7 µU/ml
White A/B	Begrenzte Glukosetoleranz MBG 100-130 mg/dl FWI 7 µU/ml
White B0	MBG > 130 mg/dl oder Nüchtern glukose mehrfach 110 mg/dl oder orale Antidiabetika (OAD) vor Schwangerschaft
White B	Manifestationsalter > 20 Jahre und/oder Dauer < 10 Jahre
White C	Manifestationsalter und/oder Dauer 10-19 Jahre
White D	Manifestationsalter < 10 Jahre und/oder Dauer > 20 Jahre Gefäßverkalkungen oder Hypertonie oder benigne Retinopathie
White E	Kalzifikation der Beckenarterien
White F	Nephropathie
White R	Proliferative Retinopathie

Vereinfacht werden Patientinnen mit Diabetes in der Schwangerschaft häufig einer von zwei Gruppen zugeordnet, entweder zu den Gestationsdiabetikerinnen oder zur Gruppe der Patientinnen mit präexistentem DM.

Nur Frauen mit White A oder White A/B sind, laut aktuellsten Empfehlungen (40,41), in die Gruppe mit GDM einzubeziehen. Der Rest der White-Klassifikation entfällt auf Patientinnen mit präkonzeptionell bestehendem Diabetes.

1.4 Gestationsdiabetes

1.4.1 Definition

Unter Gestationsdiabetes versteht man eine Glukosetoleranzstörung, die zum ersten Mal während der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Dies erfolgt üblicherweise mithilfe eines oGTT unter Verwendung von 75 g Glukose (40).

Gestationsdiabetes entspricht in seiner Pathophysiologie der eines Typ 2 Diabetes mellitus. Kann die in der Schwangerschaft physiologisch zunehmende Insulinresistenz nicht mit einer gesteigerten Insulinproduktion kompensiert werden, so führt dies zu einem relativen Insulinmangel wie er auch bei Typ-2-DiabetikerInnen vorkommt (5,40).

Bis vor wenigen Jahren wurden in dieser Gruppe Patientinnen zusammengefasst, die bereits vor der Schwangerschaft an einem nicht diagnostizierten Diabetes litten sowie Frauen, bei denen eine Glukosetoleranzstörung erst ab der 20. SSW auftritt (5). Aufgrund neuer Erkenntnisse der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) (42) wurden Leitlinien der World Health Organization (WHO) und auch der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe dahingehend angepasst, dass Patientinnen mit einer Erstdiagnose eines präexistenten manifesten Diabetes mellitus in der Schwangerschaft nicht mehr unter die Definition eines Gestationsdiabetes fallen (40,41).

1.4.2 Epidemiologie

In Österreich selbst liegen keine zuverlässigen Daten zur Prävalenz des GDM in der Schwangerschaft vor, jedoch kann aufgrund von Daten aus unterschiedlichen Teilen Europas auf eine Prävalenz zwischen 2 und 6 Prozent aller Schwangeren geschlossen werden (43).

1.4.3 Risikofaktoren

Großen Einfluss auf die Entstehung eines GDM haben vor allem das Alter der Mutter sowie ein erhöhter BMI vor der Schwangerschaft (30, 31, 44, 45). Je nach Literatur werden andere Risikofaktoren unterschieden, beziehungsweise sind die Ergebnisse nicht ganz eindeutig. Multiparität, eine positive Familienanamnese (FA) betreffend Diabetes mellitus sowie GDM, ein bereits zuvor aufgetretener GDM der Schwangeren ebenso wie eine starke Gewichtszunahme sind jedoch deutlich mit dem Auftreten von Gestationsdiabetes assoziiert (30, 44). In einigen Arbeiten wird eine klare Zunahme des Risikos mit einem niedrigen Geburtsgewicht in früheren Schwangerschaften beobachtet (44,46). Weitere Faktoren, die zum Entstehen eines GDM beitragen können beziehungsweise häufig in der Anamnese der Patientinnen zu finden sind, sind ein Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), fetale Komplikationen wie Makrosomie, kongenitale Malformationen sowie ein vermehrtes Auftreten des IUFT. Als protektive Faktoren präsentieren sich ein jugendliches Alter sowie Alkoholabusus (31, 44).

1.4.4 Diagnostik

Seit 2010 ist der oGTT bei allen schwangeren Frauen in Österreich fest im Mutter-Kind-Pass verankert und Voraussetzung zum Erhalt etwaiger monetärer Unterstützungen. Das bedeutet, dass jede Schwangere, egal welchen Risikoprofils, auf das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage untersucht wird. Dieses Screening sollte in der 25.-28. SSW erfolgen (47). Dies gilt für Frauen mit einem mittleren beziehungsweise

niedrigen Risiko für Gestationsdiabetes. Wird bei Erstvorstellung der Frau zu Beginn der Schwangerschaft jedoch ein hohes Risiko festgestellt, so hat ein oGTT bereits im 1. Trimenon zu erfolgen (48). Die Kriterien für die Risikoeinschätzung sind in Tabelle 2 dargelegt.

Tabelle 2.

Kriterien zur Risikoeinschätzung eines GDM zu Beginn der Schwangerschaft (48)

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
<ul style="list-style-type: none"> • vorangegangener GDM • Prädiabetes – gestörte Glukosetoleranz und/oder Nüchtern glukose > 100 mg/dl – in der Anamnese • kongenitale Fehlbildung in einer vorangegangenen Schwangerschaft • St. p. Geburtsgewicht > 4500 g • IUFT • habitueller Abortus 	<ul style="list-style-type: none"> • Geburt eines Kindes > 4000 g • St. p. Frühgeburt unklarer Ätiologie • BMI ≥ 27 kg/m² • Alter der Frau ≥ 30 Jahre • positive FA auf DM • Zugehörigkeit zu ethnischer Gruppe mit hoher Prävalenz • Gewichtszunahme > 10 kg während des 1. Trimenons • Hypertonie oder Dyslipoproteinämie 	<ul style="list-style-type: none"> • keiner der angeführten Risikofaktoren vorhanden

1.4.5 75 g oraler Glukosetoleranztest

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (40) geben klare Anweisungen, wie der 75 g-oGTT zu erfolgen hat. Der oGTT sollte zwischen den Schwangerschaftswochen 24 bis 28 unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden.

Das bedeutet, dass die schwangere Frau vor dem Test für mindestens acht Stunden nüchtern bleiben soll, eine übliche, kohlenhydratreiche Diät während der letzten Tage zu sich genommen hat, keine akuten Erkrankungen, Voroperationen am Magen-Darm-Trakt oder die Einnahme von kontrainsulinär wirkenden Medikamenten vorliegen und es zu

keiner besonderen körperlichen Belastung gekommen ist. Der Test hat aufgrund der tageszeitlichen Schwankung der Glukosetoleranz zwischen 06:00 und 09:00 Uhr morgens zu erfolgen. Die Schwangere soll während des Tests sitzen, sich nicht hinlegen oder unnötig bewegen und darf weder vor dem Test noch während des Tests rauchen, um ein vergleichbares Ergebnis zu erhalten.

Die erste Messung erfolgt unmittelbar vor Zufuhr der Glukoselösung. Danach hat die Einnahme von 75 g Glukose, gelöst in 300 ml Wasser, zu erfolgen. Diese Lösung soll innerhalb von fünf Minuten schluckweise getrunken werden. Eine zweite und dritte Messung des Blutglukosespiegels erfolgen eine sowie zwei Stunden nach Testbeginn.

Tabelle 3.

Grenzwerte im 75 g oGTT (42)

Zeitpunkt	Glukosespiegel im venösen Plasma
Nüchtern	> 92 mg/dl
1 Stunde	> 180 mg/dl
2 Stunden	> 153 mg/dl

1.4.6 Therapiemöglichkeiten

Ein GDM kann in den meisten Fällen ohne Insulingabe kontrolliert und therapiert werden. Die Therapie beruht in erster Linie auf einer Ernährungsumstellung, einem Ausweiten der körperlichen Aktivität sowie einer konstanten Überwachung mittels Blutzuckerkontrollen, die nicht nur in der Klinik stattzufinden haben, sondern auch von der schwangeren Frau selbstständig regelmäßig durchgeführt werden sollen.

Eine Ernährungsberatung stellt die Basis jeder GDM-Therapie dar. Die empfohlene Diät in der Schwangerschaft entspricht der einer gesunden Ernährungsweise im Erwachsenenalter mit Berücksichtigung der Bedürfnisse einer Schwangeren. Die empfohlene Kalorienzufuhr beträgt 30 kcal/kg Körpergewicht (KG). Frauen mit einem erhöhten BMI > 27 kg/m² sollten von einer Zufuhr von 25 kcal/kg KG ausgehen, jedoch ist eine gezielte Gewichtsabnahme auf alle Fälle zu vermeiden (5). Die Nahrung sollte auf ungefähr fünf bis sieben Mahlzeiten pro Tag verteilt zugeführt werden und einen Kohlenhydratanteil von 40-50 % beinhalten (19).

Körperliche Aktivität im Sinne von Ausdauersportarten kann ebenso zu einer Reduktion der Blutzuckerwerte postprandial beitragen (5). Mehrere Studien (49-52) lassen darauf schließen, dass körperliche Aktivität nicht nur im Management, sondern auch bei der Prävention von GDM eine Rolle spielt.

Die Blutzuckerselbstkontrollen sind ein weiterer wichtiger Pfeiler der Therapie des GDM. Bei Patientinnen, die diätetisch therapiert werden, sind Messungen mehrmals wöchentlich ausreichend, wohingegen Insulin-bedürftige Patientinnen unbedingt mehrmals täglich Kontrollen vorzunehmen haben (5,19).

Werden die Zielwerte der Blutzuckermessungen nun mehrfach überschritten, muss die bisherige Therapie intensiviert werden. Das heißt, bei Patientinnen, die anfänglich mittels Diät eingestellt wurden, ist nun eine Insulintherapie indiziert. Weitere Indikationen sind auf Seiten des Fetus zu finden. Liegt aufgrund von Ultraschallmessungen der Verdacht auf eine fetale Makrosomie vor oder werden bei der Fruchtwasserinsulinbestimmung Werte gemessen, die auf einen fetalen Hyperinsulinismus schließen lassen, so hat eine Einleitung der Insulintherapie zu erfolgen. (5)

Diese wird als intensivierte Insulintherapie durchgeführt. Für die schwangere Frau bedeutet das, zumindest 3, eher 4 bis 5 Insulingaben über den Tag verteilt zu erhalten, wobei Verzögerungsinsulin als Basis dient und Normalinsulin präprandial verabreicht wird. Je nach den Bedürfnissen der Schwangeren sind individuelle Therapieanpassungen möglich. Kann mit der klassischen Verabreichung der gewünschte Erfolg nicht erzielt werden, so ist das Setzen einer Insulinpumpe eine probate Alternative. (18,19)

1.5 Präexistenter Diabetes mellitus

1.5.1 Definition

Unter dem Terminus Präexistenter Diabetes mellitus (oder präkonzeptioneller DM) werden alle bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Kohlenhydratstoffwechselstörungen zusammengefasst. Frauen mit bereits seit frühester Kindheit bestehendem DM Typ 1 sind gleichermaßen Teil dieser heterogenen Patientengruppe wie Schwangere, die kurz vor Konzeption einen insulinunabhängigen DM Typ 2 entwickelt haben.

1.5.1.1 DM Typ 1

Typ 1-Diabetiker und -Diabetikerinnen entwickeln häufig bereits in Kindheit und Jugend einen nahezu absoluten Mangel an Insulin. Aufgrund von Autoimmunprozessen kommt es zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Sind nur mehr 20 % oder weniger dieser Zellen funktionsfähig, so resultiert daraus eine Hyperglykämie. (53)

Bei DM Typ 1 ist es überlebenswichtig, ausreichend Insulin von außen zuzuführen, da ansonsten bei Hyperglykämie das Risiko einer vital gefährdenden diabetischen Ketoazidose droht (54).

1.5.1.2 DM Typ 2

Im Falle eines DM Typ 2 finden sich pathophysiologisch mehrere genetische und nichtgenetische Ursachen, weshalb es zu einem sogenannten relativen Insulinmangel kommt. Einerseits kommt es zu einer Insulinresistenz, das heißt, die Wirkung des Insulin ist im jeweiligen Zielgewebe herabgesetzt. Auf der anderen Seite findet sich bereits in den β -Zellen des Pankreas eine Störung der Insulinsekretion. (54)

Ungefähr 80 Prozent aller Patienten und Patientinnen mit Typ-2-Diabetes leiden an Übergewicht. Dies macht Adipositas zum entscheidenden Faktor bei der Entstehung des DM Typ 2. Durch die Überernährung werden hohe Insulinspiegel ausgeschüttet, die die Empfänglichkeit und Dichte der Insulinrezeptoren an den Zielgeweben vermindern. Dies wiederum fördert weitere Insulinausschüttung. (53)

1.5.2 Epidemiologie

Je nach Literatur beträgt der Anteil Schwangerer mit einem präexistenten DM 0,8 - 2 % der gesamten schwangeren Bevölkerung, wobei hier nicht zwischen Typ 1 oder Typ 2 unterschieden wird (4, 5, 18, 19). Prinzipiell steigt die Anzahl der Diabetikerinnen mit dem Ausmaß der Überernährung in einem Land, da wie in Punkt 1.5.1.2 beschrieben, Adipositas einer der Hauptfaktoren zur Entwicklung eines Typ 2-Diabetes ist. In der Gesamtbevölkerung sind über 90 Prozent der Diabetes-Fälle dem DM Typ 2 zuzuschreiben, jedoch entwickelt sich dieser häufig erst in späteren Lebensjahren (53). Hingegen finden sich unter schwangeren Frauen hauptsächlich Patientinnen mit DM Typ 1. Da Adipositas jedoch ein fortschreitendes Problem der industrialisierten Länder ist, stieg der prozentuelle Anteil der Typ-2-Diabetikerinnen und damit auch allgemein die Fallzahl von präkonzeptionellem Diabetes in der Gesamtheit der Schwangeren in den letzten Jahrzehnten stark an. (4,55)

1.5.3 Management in der Schwangerschaft

Bei Schwangeren mit bestehendem Diabetes ist es besonders wichtig, bereits präkonzeptionell Schritte zu setzen, um eine gute glykämische Kontrolle zu erreichen. Im Klartext bedeutet das für Diabetikerinnen, dass sie von ungeplanten Schwangerschaften unbedingt absehen sollten. Leitlinien (56,57) schlagen eine Kontrolle des HbA_{1c} mit einem Idealwert von <6,5 % (laut neuem Standard 48 mmol/mol), unbedingt aber unter 7 % (53 mmol/mol), vor. Weiters sollten bei allen Diabetikerinnen und besonders bei bereits bestehenden Diabeteskomplikationen wie renalen Schäden oder einer

Retinopathie, Kontrollen vom jeweiligen Spezialisten durchgeführt werden (57). Vor allem Patientinnen mit DM Typ 2 leiden häufig an zusätzlichen Erkrankungen wie beispielsweise an arterieller Hypertonie. In diesem Fall empfehlen die Leitlinien ein Absetzen von etwaigen ACE-Hemmern sowie AT1-Antagonisten (56,57).

Der Einsatz von Folsäure bereits vor Konzeption sowie bis zum Ende des 1. Trimesters ist essentiell (56,57).

Typ-2-Diabetikerinnen, die nicht insulinpflichtig sind und präkonzeptionell OAD eingenommen haben, sind vor Schwangerschaftsbeginn auf Insulin umzustellen. Bei ungeplanten Schwangerschaften und OAD-Einnahme im ersten Trimester ist jedoch mit keinem erhöhten Missbildungsrisiko für den Embryo zu rechnen (56). Es gibt sogar Studien, die beispielsweise Metformin als probate Alternative beziehungsweise Ergänzung zur Insulintherapie in der Schwangerschaft sehen (58).

Während der Schwangerschaft ist eine straffe glykämische Einstellung unverzichtbar. Die Patientinnen sollten sich kurz vor dem Essen, eine oder zwei Stunden nach dem Essen sowie vor dem Zubettgehen und nachts selbst messen und sollten dementsprechend eingeschult sein (56).

Die empfohlenen Grenzwerte bei der täglichen Selbstmessung werden in Tabelle 4 aufgezählt, sie sollten jedoch immer mit dem individuellen Hypoglykämierisiko abgewogen werden.

Tabelle 4.

Empfohlene Grenzwerte bei der Blutzuckerselbstkontrolle bei präexistentem DM (56)

Zeitpunkt	Grenzwerte in mg/dl
Präprandial	60-90 mg/dl
1 Stunde postprandial	< 140 mg/dl
2 Stunden postprandial	< 120 mg/dl
Vor dem Schlafengehen	90-120 mg/dl
Nachts	> 60 mg/dl

Bei der Wahl des Insulins sollte man den schnellwirksamen Insulinanaloga Insulin-Lispro und Insulin-Aspartat gegenüber anderen Insulinpräparaten wie Altinsulin den Vorzug geben. Bei den Verzögerungsinsulinen werden Insulin detemir sowie Insulin glargin nicht empfohlen, sondern es sollte auf NPH-Insuline zurückgegriffen werden (56).

1.6 Nabelschnurinsulin

Die Plazenta lässt nur selektiv Stoffe von der Mutter zum Kind übertreten. Glukose ist für den Fetus als Hauptenergielieferant überlebenswichtig und wird mithilfe des Glukose-Transporters-1 (GLUT-1) durch die Plazenta transportiert. Dieser Transporter ist insulinunabhängig und erlaubt, dass große Mengen an Glukose via Plazenta an den Fetus übermittelt werden. (59)

Hormone schaffen es hingegen nicht in wirksamen Mengen durch die Plazenta. Ausnahmen hierbei stellen Steroidhormone sowie die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin dar. Ab der 8. SSW kann der Fetus selbst die für den Glukosestoffwechsel wichtigen Hormone Insulin und Glukagon produzieren, jedoch kommt es noch zu keinen regulativen raschen Anpassungen des Hormonlevels seitens des Fetus. Dies ist zu diesem Entwicklungszeitpunkt auch nicht notwendig, denn die Glukosespiegel werden im Fall einer physiologischen Regulation über die Mutter konstant gehalten. (59)

Eine hyperglykämische Stoffwechsellage bedeutet nun, dass die Glukosespiegel der Frau fortwährend oder postprandial zu hoch sind und dieses metabolische Ungleichgewicht an den Fetus weitergegeben wird. Wie bereits in Abschnitt 1.2.1.3 erwähnt, beeinflusst dies nun über zwei Wege das Wachstum des Feten. Die Glukose wird als Energielieferant genutzt und es kommt zur vermehrten Produktion von fetalem Insulin, welches wiederum als Wachstumshormon fungiert. (17)

Diese Überproduktion kann nun postpartal im Nabelschnurblut des Kindes nachgewiesen werden. Da Insulin nicht plazentagängig ist (59), repräsentiert dieser Messwert nur die Insulinproduktion des Fetus selbst. Dies kann Aufschluss darüber geben, wie viel an Glukose aufgrund der diabetischen Stoffwechsellage der Mutter wirklich beim Fetus angekommen ist.

Neuere Studien legen relativ ähnliche Werte als Normalwert für den Gehalt an Insulin im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt bei voll ausgetragenen Neugeborenen fest. In einer Studie mit 107 Neugeborenen (60), deren Mütter weder an einer vorbestehenden Erkrankung noch an einer Gestose leiden durften, wurde der Durchschnittswert für Nabelschnurinsulin (NSI) mit $7,1 \pm 4,3 \mu\text{U/ml}$ angegeben. Dies entspricht den Ergebnissen einer bereits im Jahre 2000 durchgeführten Studie (61), die mit nahezu deckungsgleichen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer einen Durchschnittswert von $7,4 \pm 4,3 \mu\text{U/ml}$ erhielt. Eine indische Studie (62) kam zu einem etwas niedrigeren Ergebnis. Das NSI von 89 reifen, in unauffälligen Schwangerschaften ausgetragenen Neugeborenen betrug im Mittel $6,75 \pm 2,96 \mu\text{U/ml}$.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die steigende Prävalenz von diabetischen Stoffwechsellagen, die hauptsächlich, aber nicht nur, Industriestaaten wie Österreich trifft, hat wesentlichen Einfluss auf die veränderten Anforderungen an die Betreuung schwangerer Frauen im heutigen klinischen Alltag. 2010 wurde daher der in Österreich im Mutter-Kind-Pass fest verankerte oGTT für alle Schwangeren eingeführt (47).

Diabetes verursacht eine Vielzahl an negativen Auswirkungen während der Schwangerschaft, die mit dem Ausmaß an Insulinmangel zunehmen. Auch peri- und postpartal finden sich bei Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes oder präexistentem DM häufiger Komplikationen wie ein hohes Geburtsgewicht, eine damit in Zusammenhang stehende Schulterdystokie, oder Hypoglykämien.

Als für die fetale Stoffwechsellage repräsentativer Parameter kann das fetale Insulin, gemessen im Nabelschnurblut, gelten, da Insulin die Plazentaschranke nicht überwinden kann.

Das bei der Geburt gemessene Nabelschnurinsulin ist Hauptgegenstand der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten retrospektiven Datenanalyse. Ziel dieser Arbeit war, einen Zusammenhang, so er vorhanden sein sollte, zwischen negativem fetalen und in zweiter Linie negativem maternalen Outcome in der untersuchten Studienpopulation darzustellen. Weiters sollte geprüft werden, ob etwaige bestehende Korrelationen im signifikanten Bereich liegen. Für diese Studie wurden Daten aus dem Zeitraum 2003 bis 2013 akquiriert und statistisch verarbeitet.

Als relevante Outcome-Parameter dienen in erster Linie das Geburtsgewicht des Kindes, die 1- und 5-Minuten-Apgar-Werte, der Nabelschnur-pH-Wert und die SSW bei der Entbindung. Weitere Parameter sind das Plazentagewicht, der Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Für diese Diplomarbeit wurden Komplikationen, die eine diabetische Stoffwechsellage mit sich bringen, näher analysiert und ihr Zusammenhang mit den metabolischen Auswirkungen auf den Fetus, repräsentiert durch das Nabelschnurinsulin, eingehend betrachtet. Dazu wurden Daten von Patientinnen, die im Zeitraum 2003 bis 2013 an der UFK Graz entbunden haben, erfasst und statistisch ausgewertet. In die Studie wurden Frauen mit Gestationsdiabetes oder präexistentem DM eingeschlossen. Ebenso wurden Datensätze von Geburten inkludiert, bei denen Kinder mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile zur Welt kamen. Diese Gruppe wurde eingeschlossen, um eine mögliche unerkannte diabetische Stoffwechsellage der Mutter während der Schwangerschaft auszuschließen.

Das Ziel dieser Arbeit lag darin, einen Zusammenhang zwischen dem Insulinspiegel im Nabelschnurblut und dem fetalen beziehungsweise maternalen Outcome zu zeigen. Als kindliches Outcome wurden das Geburtsgewicht, der arterielle und venöse Nabelschnur-pH-Wert, der 1- und 5-Minuten-Apgar-Score sowie Fehlbildungen des Kindes erfasst. Weitere Parameter stellen der Geburtsmodus (spontan, primäre oder sekundäre Sectio), Schwangerschaftskomplikationen, die Unterscheidung von Reifgeburten und Frühgeburten sowie das Plazentagewicht dar.

Die Hypothese dieser Diplomarbeit bestand darin, dass der Nachweis eines hohen NSI-Wertes mit dem Vorhandensein eines negativen Outcomes, repräsentiert durch die oben beschriebenen fetalen und maternalen Parameter, korreliert.

2.2 Datenerhebung

Die Datenakquisition erfolgte mit zwei an der UFK Graz eingesetzten elektronischen Dokumentationssystemen. Medocs ist ein in allen Spitälern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft implementiertes ärztliches und pflegerisches Dokumentationssystem, in dem die Patientinnen allgemein betreffende Daten, Laborparameter und Arztbriefe zu finden sind. Mithilfe des Geburtendokumentationssystems PIA hingegen werden Daten hinsichtlich Schwangerschafts-, Geburts- und Wochenbettverlauf auf maternaler und fetaler Seite dokumentiert.

Für diese retrospektive Studie wurden Daten von Geburten, die zwischen 2003 bis 2013 an der UFK Graz stattfanden, gesammelt. Patientinnen, die eines der Kriterien Gestationsdiabetes, präexistenter DM oder Kind mit einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile erfüllten, wurden in die Studie miteinbezogen. Im Rahmen der geburtshilflichen Betreuung wurde Nabelschnurblut entnommen und im Labor auf Insulin untersucht. Laborergebnisse und andere relevante Nebenzielgrößen wurden aus den Programmen Medocs und PIA entnommen.

In der Erhebung konnten Daten zu 1505 verschiedenen Geburtsfällen gefunden werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Diese wurden in eine Microsoft-Excel-Datei eingetragen.

In einem weiteren Schritt wurden alle aufgezeichneten Daten mit fortlaufender Nummerierung pseudoanonymisiert, um bei der Datenauswertung die Identität der an der Studie beteiligten Personen zu schützen.

2.3 Ausschlusskriterien

Für die weitere Auswertung der Daten wurden Kriterien festgelegt, die gesamte Datensätze aus dieser Studie ausschließen:

- fehlender NSI-Wert,
- Mehrlingsgeburten,
- Alter < 18 Jahre oder > 50 Jahre und
- Alter unbekannt.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien stand ein Datenkollektiv von insgesamt 1305 Datensätzen zur Auswertung.

In einem weiteren Schritt wurden die Zielgrößen auf Plausibilitätsfehler untersucht, wobei hier nicht ganze Fälle von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden, sondern nur Einzeldaten. Als Aufzeichnungsfehler klassifiziert und damit von einer weiteren Analyse ausgeschlossen wurden ein Plazentagewicht von 4 g sowie 5890 g, ein arterieller Nabelschnur-pH-Wert von 0,23 bei einem ansonsten völlig gesunden Kind sowie eine Geburt in der 49. SSW.

2.4 Untersuchte Parameter

2.4.1 Hauptzielgröße (Nabelschnurinsulin)

Untersuchte Hauptzielgröße dieser Studie ist das Nabelschnurinsulin, welches im klinikeigenen Labor analysiert und in Medocs protokolliert wurde. Als Maßeinheit dient $\mu\text{IE/ml}$ (entspricht $\mu\text{U/ml}$).

2.4.2 Nebenzielgrößen

2.4.2.1 Geburtsgewicht

In 1304 der 1305 Fälle konnte auch das Geburtsgewicht des Kindes erhoben werden. Für eine übersichtlichere Berechnung wurde dieser Parameter zusätzlich in 5 Kategorien (siehe Tabelle 5) eingeteilt.

Tabelle 5.

Geburtsgewicht in Kategorien

Gewicht in g	Kategorie
< 1000 g	Extrem niedriges Geburtsgewicht
1000 – 1499 g	Sehr niedriges Geburtsgewicht
1500 – 2499 g	Niedriges Geburtsgewicht
2500 – 3999 g	Normales Geburtsgewicht
≥ 4000 g	Hohes Geburtsgewicht

2.4.2.2 SSW bei der Entbindung

Für 1300 Fälle konnte eine SSW ermittelt werden. Als für die statistische Auswertung relevant ist die Unterscheidung von Frühgeburt und terminnaher Geburt, daher wurde auch diese Nebenzielgröße in Kategorien unterteilt (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6.

SSW in Kategorien

SSW	Kategorie
< 28. SSW	Extrem unreifes Neugeborenes
28. SSW – 31. SSW	Sehr unreifes Neugeborenes
32. SSW – 36. SSW	Unreifes Neugeborenes
37. – 42. SSW	Reifes Neugeborenes
> 42. SSW	Übertragenes Neugeborenes

2.4.2.3 Apgar 1 und 5

Apgar-Werte repräsentieren das fetale Short-Term-Outcome. Sie können Werte von 1 bis 10 annehmen und werden eine, fünf und zehn Minuten (per Stoppuhr gemessen) postpartal aufgezeichnet. Für diese Studie standen der 1- sowie 5-Minuten Apgar-Wert von 1299 der 1305 Geburten zur Verfügung.

Der nach der Anästhesistin Virginia Apgar benannte Score besteht aus fünf verschiedenen Parametern, die am Kind beurteilt werden. Dazu gehören Herzfrequenz, Atmung, Reflexe, Muskeltonus und Hautturgor (siehe Tabelle 7). Für jede einzelne Kategorie können 0 bis 2 Punkte vergeben werden, wobei 10 Punkte das Optimum sind.

Tabelle 7.

Apgar-Score (18)

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Hautfarbe	Blau/weiß	Akrozyanose	Rosig
Atmung	Keine	Langsam, unregelmäßig	Ungestört
Herzfrequenz	Keine	< 100	> 100
Muskeltonus	Schlaff	Träge Flexion	Aktive Bewegung
Reflexe beim Absaugen	Keine	Herabgesetzt	Schreien

Gesamtpunkte von 7-10 werden als normal angesehen, bei Werten von 4 bis 6 wird von einer leichten Depression gesprochen. Sinkt der Score unter 4, bedeutet dies eine schwere Depression des Neugeborenen (vgl. Tabelle 8). Dies macht verstärkte Maßnahmen in der Reanimation für den behandelnden Arzt nötig. Mit dem 5-Minuten-Wert kann die beste prognostische Aussage gemacht werden. (18)

Tabelle 8.

Einteilung des Apgar-Scores

Gesamtpunkte	Kategorie
7 bis 10 Punkte	Normale fetale Adaptation
4 bis 6 Punkte	Leichte fetale Depression
< 4 Punkte	Schwere fetale Depression

2.4.2.4 Nabelschnur-pH-Wert

Der Nabelschnur-pH-Wert (NS-pH) als weiterer Parameter kann Informationen über vorhergehende fetale Stressreaktionen, die zu Hypoxie führen, geben. Auch ist es unter Umständen möglich, damit den weiteren postpartalen Verlauf abschätzen zu können. Im NS-pH präsentieren sich diese Veränderungen als Azidose.

Mehrere Studien untersuchten bereits große Populationen, um einen Normwert für einerseits den arteriellen als auch den venösen NS-pH zu erhalten. Durchschnittswerte in unterschiedlichen Studien variieren von arteriell 7,24 bis 7,27 und venös 7,32 bis 7,34. (63)

Für diese Arbeit ist speziell der arterielle NS-pH interessant, da die A. umbilicalis vom Fetus kommend die fetale Säure-Basen-Situation reflektiert. Die V. umbilicalis hingegen repräsentiert, weil von der Plazenta zum Fetus führend, den maternalen Säure-Basen-Haushalt sowie die plazentare Funktion (64). Das Augenmerk liegt auf der Veränderung des NS-pH in Richtung Azidose.

Insgesamt standen 1153 venöse NS-pH-Werte sowie 1234 arterielle Werte zur weiteren Ausarbeitung zur Verfügung.

Um den Zusammenhang Nabelschnur-pH und NSI besser darzustellen, wurden die arteriellen NS-pH-Werte, je nach Ausprägung, eine der in Tabelle 9 aufgeführten Kategorien zugeteilt.

Tabelle 9.

Arterieller NS-pH in Kategorien

Arterieller NS-pH-Wert	Kategorie
≥ 7,20	Physiologischer pH
7,10 bis < 7,20	Leichte Azidose
7,00 bis < 7,10	Mittelgradige Azidose
< 7,00	Schwere Azidose

2.4.2.5 Geburtsmodus

In der Datenerhebung wurde zwischen vier verschiedenen Geburtsmodi unterschieden, und zwar vaginaler Geburt, vaginal-operativer Geburt, welche einen Sammelbegriff für Vakuumextraktionen und Forceps-Entbindungen darstellt, sowie als operative Optionen die primäre Sectio caesarea und die sekundäre Sectio caesarea.

Insgesamt konnte für 1301 der 1305 Fälle ein Geburtsmodus erhoben werden.

2.4.2.6 Plazentagewicht

Die Plazenta wiegt bei unkomplizierter Schwangerschaft 500 bis 700 g (18). Bei GDM und DM sind jedoch größere und schwerere Plazenten zu erwarten (34,35). In 1200 Fällen konnte in dieser retrospektiven Datenanalyse ein Plazentagewicht erhoben werden.

2.4.2.7 Schwangerschaftskomplikationen, Fehlbildungen

Folgende Daten von Schwangerschaftskomplikationen wurden erhoben:

- Präeklampsie,/HELLP,
- SIH,
- vorzeitiger Blasensprung,
- pathologisches CTG,
- Polyhydramnion,
- Oligohydramnion,
- Schulterdystokie,
- Fehlbildungen des Kindes,
- Small-for-gestational-age (SGA),
- Amnioninfektionssyndrom (AIS),
- Fetale Hypoglykämie,
- Atemnotsyndrom des Neugeborenen und
- Geburtsstillstand.

2.5 Limitationen

Die Datenakquisition stellte sich vor allem bei nicht metrischen Parametern als besonders schwierig dar. Einerseits wurden die für die Studie relevanten Patientinnendaten in vielen Fällen lückenhaft elektronisch dokumentiert beziehungsweise fanden sich Ungereimtheiten in den unterschiedlichen Aufzeichnungssystemen PIA und Medocs. Andererseits konnte auf einen beträchtlichen Teil der Patientenakten nicht oder nicht vollständig zugegriffen werden. Besondere Probleme bereiteten hierbei die Jahre 2003 und 2004, da es in diesem Zeitraum zur Einführung der oben genannten Programme kam und in dieser Umstellungsphase ein Großteil der Daten nicht zurückverfolgt werden konnte.

Daher sind durch den retrospektiven Studiencharakter und die teilweise eingeschränkte Datenqualität allgemeine Aussagen nur beschränkt möglich.

2.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die Daten wurden mithilfe *SPSS (IBM SPSS Statistics 22)* statistisch ausgewertet. Für numerische Daten wurden je nach Verteilung Mittelwerte und Standardabweichung und/oder Median und Quartile bestimmt.

Haupt- und Nebenzielgrößen wurden mittels *Kolmogorov-Smirnov-Test* sowie *Shapiro-Wilk-Test* auf Normalverteilung überprüft. In allen Fällen war eine Normalverteilung der Daten nicht gegeben, daher konnten in der nachfolgenden statistischen Auswertung keine parametrischen Tests durchgeführt werden.

Des Weiteren sollte ein Zusammenhang zwischen dem Nabelschnurinsulin und anderen Parametern überprüft werden. Für kategorische Daten wurden der *Mann-Whitney-U-Test* beziehungsweise der *Kruskal-Wallis-Test* als passende statistische Verfahren gewählt. Um bei metrischen Daten eine Korrelationsanalyse durchzuführen, wurde der *Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman* bestimmt.

Das Signifikanzniveau wurde für die gesamte Auswertung mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die grafische Darstellung der Häufigkeiten und der Zusammenhänge erfolgte mittels Balkendiagrammen und teilweise mithilfe von Boxplots und Kreisdiagrammen. Statistisch signifikante Unterschiede werden, wo möglich, in den Balkendiagrammen mit Stern (*) gekennzeichnet. Um die Signifikanzniveaus besser darzustellen, werden p-Werte $< 0,05$ mit einem Stern (*), p-Werte $< 0,001$ mit zwei Sternen (**) gekennzeichnet. Eine fehlende Signifikanz kommt mit „nicht signifikant“ (ns) zum Ausdruck.

3 Ergebnisse – Resultate

Abbildung 2 schafft einen Überblick über die Schritte der für diese Diplomarbeit durchgeführten retrospektiven Datenanalyse.

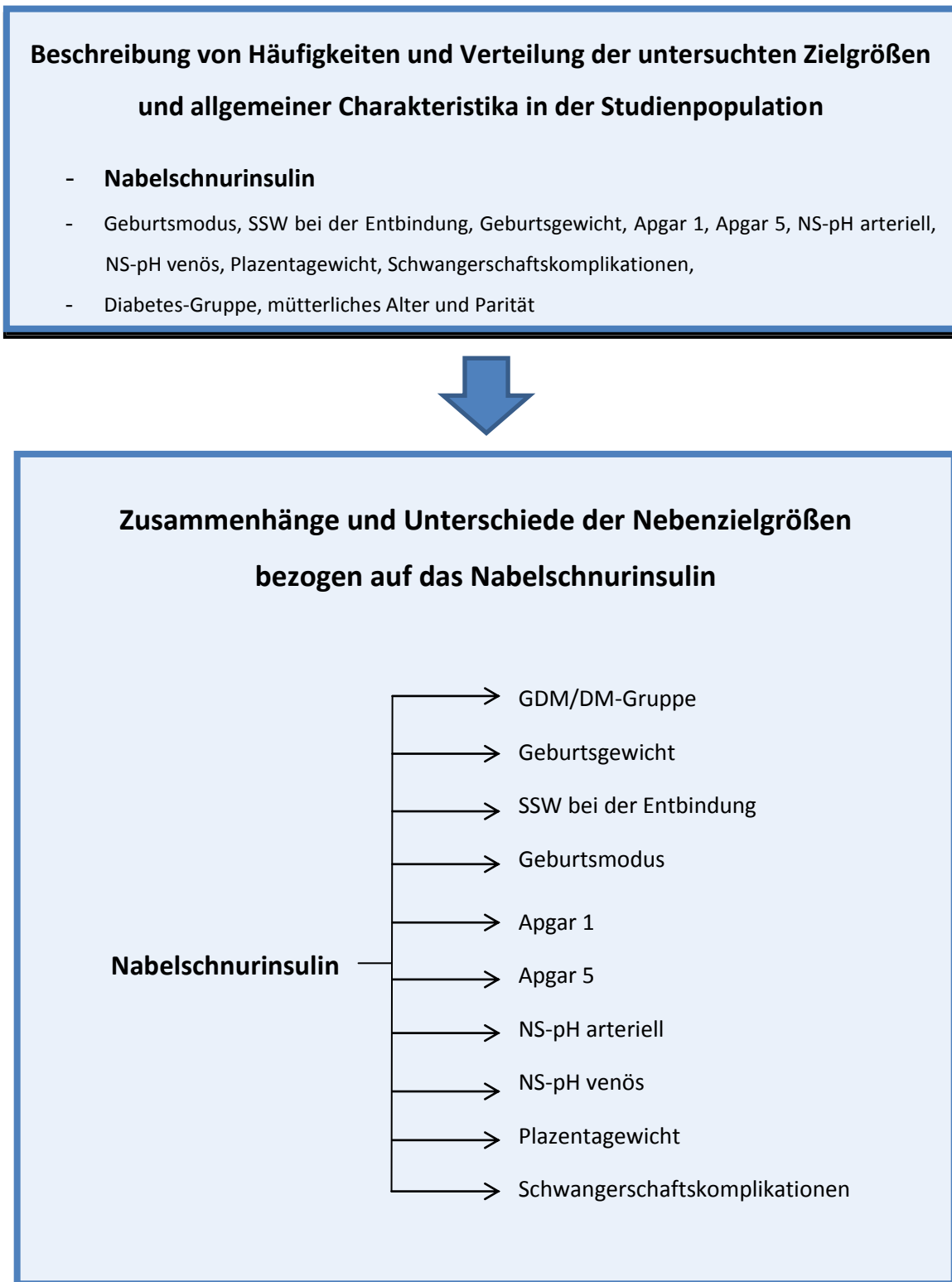


Abbildung 2: Überblick über durchgeführte Schritte in der Datenauswertung

3.1 Häufigkeiten und Verteilung der Zielgrößen

3.1.1 Allgemeine Charakteristika der untersuchten Studienpopulation

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien standen 1305 Geburtsfälle zur statistischen Auswertung zur Verfügung. Die Patientinnen hatten bei der Geburt ein mittleres Alter von $31,11 \pm 5,69$ Jahren (vgl. Abbildung 3) und gebären im Durchschnitt das zweite Kind. Der größte Anteil der untersuchten Fälle fällt mit 43,1 % jedoch auf Erstlingschwangerschaften ($n = 562$), siehe dazu Abbildung 4.

700 (53,6 %) Neugeborene waren männlichen Geschlechts, während 605 (46,4 %) Mädchen auf die Welt kamen.

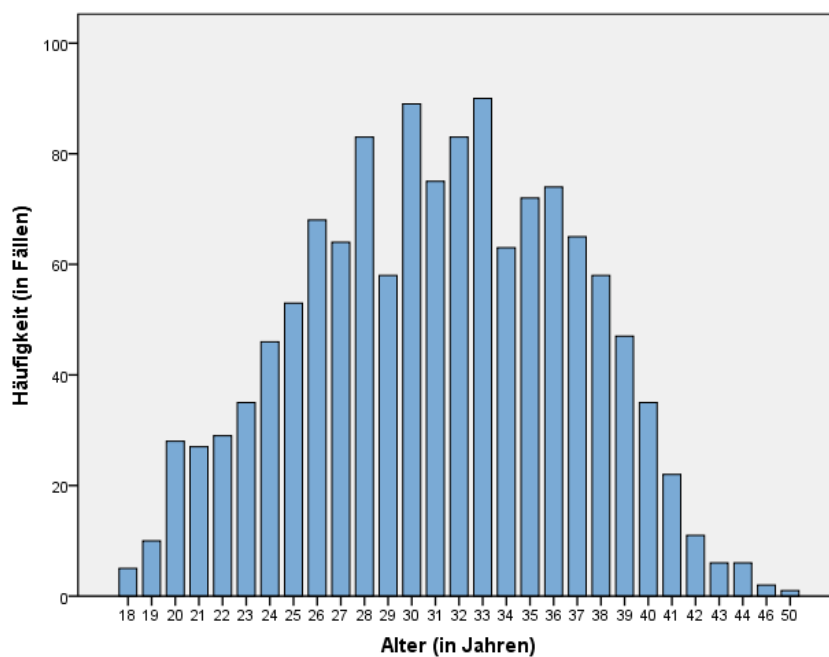


Abbildung 3: Verteilung des mütterlichen Alters in der Studienpopulation

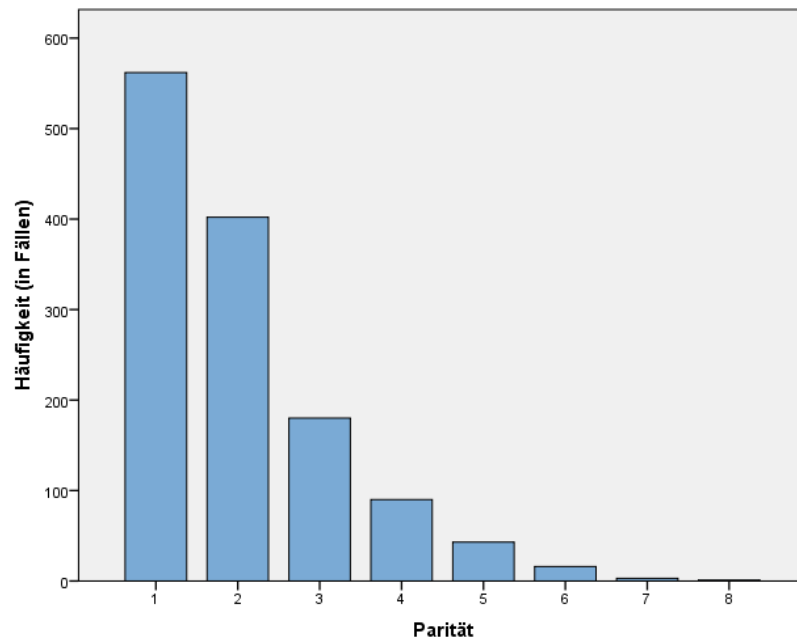


Abbildung 4: Verteilung der Parität der Mütter

Die Entbindung erfolgte im Durchschnitt in der 40. SSW, wobei 89,4 % aller erfassten Geburten terminnah zwischen der 37. und 42. SSW stattfanden (siehe Tabelle 10, Abbildung 5). Ein Kind wurde bereits in der 27. SSW zur Welt gebracht, drei Geburten erfolgten erst in der 43. SSW.

Tabelle 10.

Einteilung der Reife des Neugeborenen in der Studienpopulation

Reife des Neugeborenen	Häufigkeit <i>n</i>	Häufigkeit <i>in %</i>
Extrem unreifes Neugeborenes ($< 28.$ SSW)	1	0,08
Sehr unreifes Neugeborenes ($28. - 31.$ SSW)	11	0,85
Unreifes Neugeborenes ($32. - 36.$ SSW)	123	9,46
Reifes Neugeborenes ($37. - 42.$ SSW)	1162	89,38
Übertragenes Neugeborenes ($> 42.$ SSW)	3	0,23

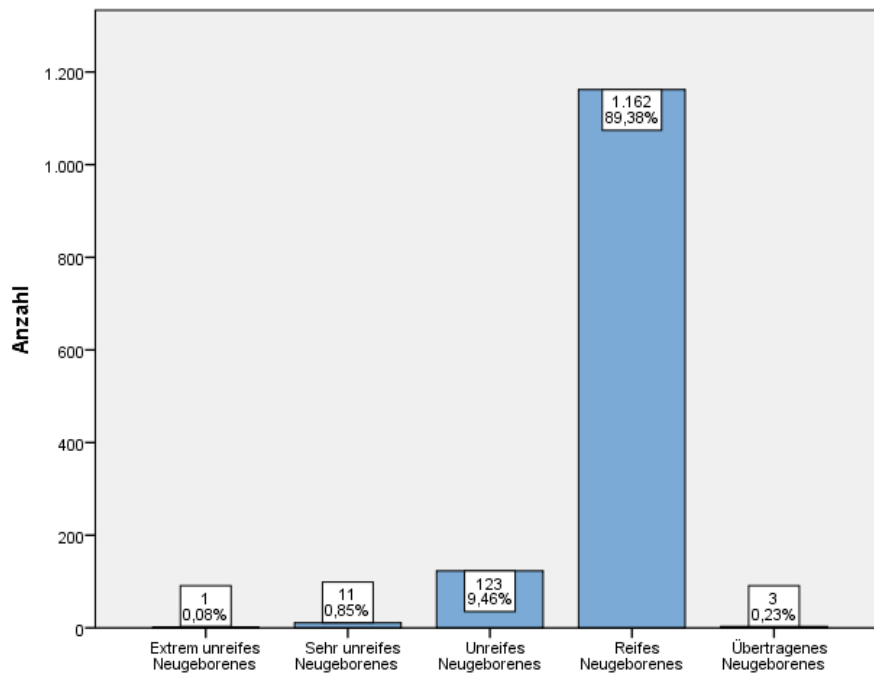


Abbildung 5: **SSW bei Entbindung in der untersuchten Population**

732 Neugeborene (56,3 %) wurden vaginal zur Welt gebracht, bei 131 (10,1 %) erfolgte die Entbindung per Vakuumextraktion oder Forceps. In 214 Fällen (16,5 %) war eine primäre Sectio geplant und wurde auch durchgeführt, in 224 Fällen (17,2 %) erfolgte eine sekundäre Sectio im Geburtsverlauf. Für vier Fälle standen keine Daten bezüglich Geburtsmodus zur Verfügung, diese wurden in Abbildung 6 nicht berücksichtigt.

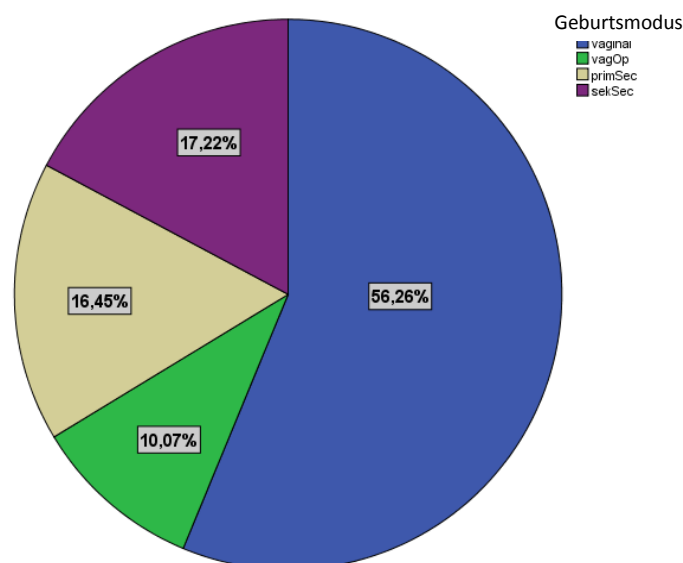


Abbildung 6: **Verteilung des Geburtsmodus im Patientinnenkollektiv**

In 1128 Fällen gab es Angaben zu einer diabetischen Erkrankung der schwangeren Frau. Der überwiegende Teil, nämlich 42,9 % ($n = 560$), entfielen dabei auf GDM White A. 7,4 % ($n = 97$) waren als auffälliger oGTT ohne weitere Information klassifiziert und in 4,1 % ($n = 54$) fanden sich keine genauen Angaben über die Art des DM oder GDM. Die weitere Aufteilung ist in Tabelle 11 sowie Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 11.

Einteilung des Diabetes in der Studienpopulation

Art des Diabetes	Häufigkeit n	Häufigkeit $in\ %$
Auffälliger oGTT	97	7,4
White A	560	42,9
White A/B	249	19,1
White B	25	1,9
White B/O	80	6,1
White C	38	2,9
White D	8	0,6
DM Typ 1	8	0,6
DM Typ 2	8	0,6
Nicht klassifizierter DM oder GDM	54	4,1
White R	1	0,1
keine Angabe	177	13,6

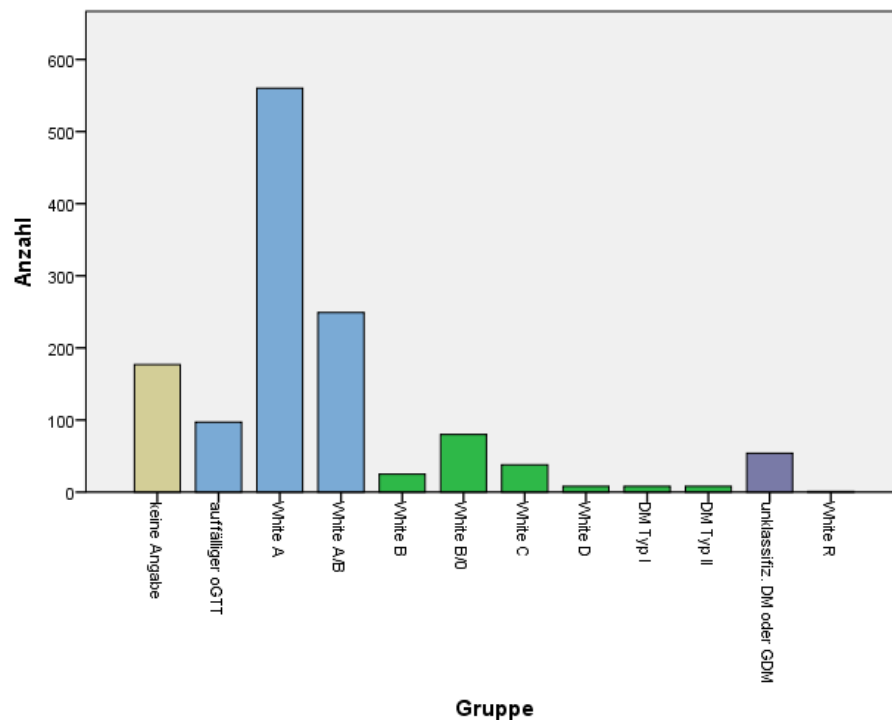


Abbildung 7: Verteilung des Diabetes in der Studienpopulation

Da die Unterscheidung zwischen präexistentem DM und GDM eine große Rolle spielt, wurden die Patientinnen einer dieser Gruppen zugeteilt, wobei White-A- und White-A/B-Diabetikerinnen in die GDM-Gruppe fallen (40,41). Alle anderen Diabetesformen sind als präexistenter DM anzusehen. Da nicht immer Informationen über die Art der Stoffwechselerkrankung in der Studienpopulation vorlagen, wurde weiters die Gruppe „keine Angabe“ erstellt, sowie bei wenig Informationen wurden Patientinnen der Gruppe „Diabetische Stoffwechsellage unbestimmter Art“ zugeteilt. Tabelle 12 gibt Aufschluss über die Häufigkeiten bei dieser Gruppenzuteilung.

Tabelle 12.

Grobe Einteilung des Diabetes in der Studienpopulation

Art des Diabetes	Häufigkeit in <i>n</i>	Häufigkeit in %
GDM/auffälliger oGTT	906	69,4
Präexistenter DM	168	12,9
Diabetische Stoffwechsellage unbestimmter Art	54	4,1
Keine Angabe	177	13,6

192 Patientinnen (14,7 %) des Kollektivs litten zum Zeitpunkt der Schwangerschaft an einer nicht mit der Schwangerschaft in Zusammenhang stehenden, zumeist internistischen Erkrankung. Die Art der Erkrankung reichte von Asthma bronchiale oder einem präexistenten Hypertonus über Cystische Fibrose bis hin zu chronischer Hepatitis C. In 1,5 % ($n = 20$) wurde in einer vorausgegangenen Schwangerschaft der Patientinnen ein GDM dokumentiert. 11 Patientinnen litten zum Zeitpunkt der Schwangerschaft an PCOS.

3.1.2 Nabelschnurinsulin

Das NSI im gesamten untersuchten Studienkollektiv beträgt im Durchschnitt 17,81 $\mu\text{E/ml}$ mit einer Standardabweichung von 25,67 $\mu\text{E/ml}$, der Median liegt hingegen bei 11,73 $\mu\text{E/ml}$. Der tiefste gemessene Wert findet sich bei 1 $\mu\text{E/ml}$, der höchste Wert bei 310 $\mu\text{E/ml}$ (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13.

Statistik des NSI

Nabelschnurinsulin $n = 1305$		
Mittelwert	17,81	$\mu\text{E/ml}$
Standardabweichung	25,67	$\mu\text{E/ml}$
Median	11,73	$\mu\text{E/ml}$
Quartil 0,25	7,50	$\mu\text{E/ml}$
Quartil 0,75	18,35	$\mu\text{E/ml}$
Minimum	1,00	$\mu\text{E/ml}$
Maximum	310,00	$\mu\text{E/ml}$

3.1.3 Häufigkeiten der Nebenzielgrößen

3.1.3.1 Geburtsgewicht

Im Mittel lag das Geburtsgewicht des Datenkollektivs bei $3270,41 \pm 600,96$ g. Weitere statistische Parameter sind in Tabelle 14 und Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 14.

Statistik des Geburtsgewichts

Geburtsgewicht $n = 1304$	
Mittelwert	3270,41 g
Standardabweichung	600,96 g
Minimum	860,00 g
Maximum	5190,00 g

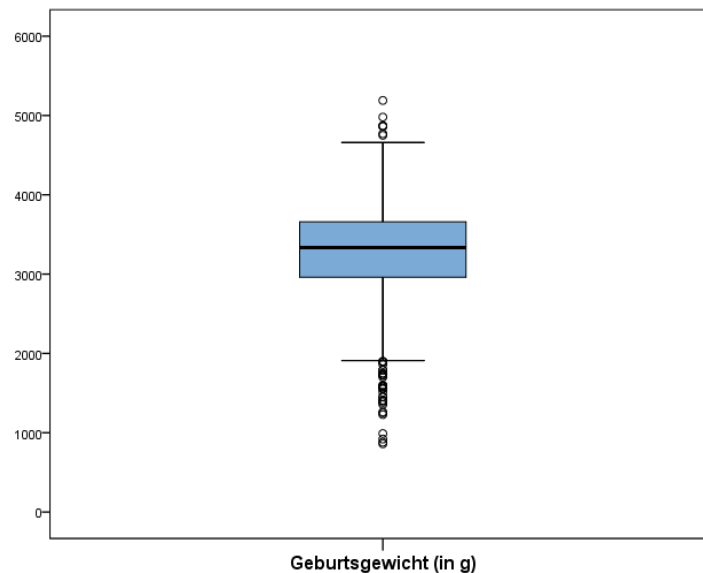


Abbildung 8: **Boxplot-Darstellung des Geburtsgewichts**

3.1.3.2 Apgar 1 und Apgar 5

In 1232 Fällen wies der Apgar 1 einen Wert ≥ 7 , also im Normbereich liegend, auf. Nur in 8 Fällen (0,6 %) fand sich ein Apgar 1 ≤ 3 , vereinbar mit einer schweren fetalen Depression (vgl. Tabelle 15, Abbildung 9).

Tabelle 15.

Statistik der Apgar-1-Werte

1-Minuten-Apgar	$n = 1299$
Normal	$n = 1232$ (94,84 %)
Leichte Depression	$n = 59$ (4,54 %)
Schwere Depression	$n = 8$ (0,62 %)

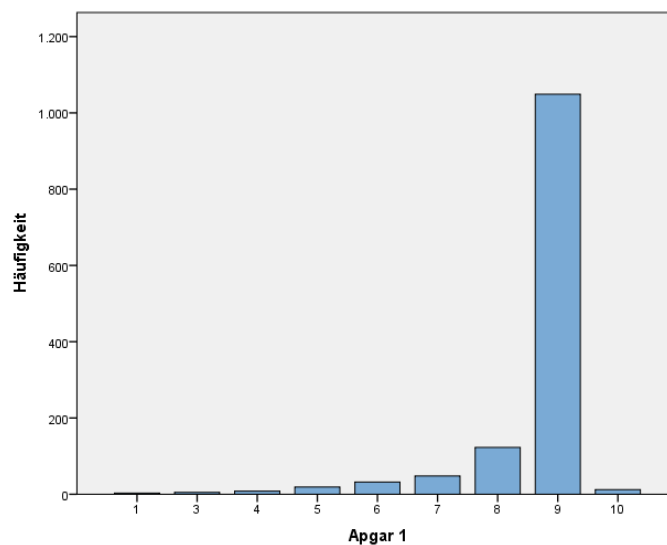


Abbildung 9: Apgar-1-Werte aller untersuchten Geburten

Apgar-5-Werte lagen in nahezu allen Fällen im Normbereich ($n = 1296$). In 3 Fällen fand sich ein Apgar 5 vereinbar mit einer milden Depression. Werte ≤ 4 sind, wie in Tabelle 16 sowie Abbildung 10 ersichtlich, nicht vertreten.

Tabelle 16.

Statistik der Apgar-5-Werte

5-Minuten-Apgar	<i>n</i> = 1299
Normal	<i>n</i> = 1296 (99,77 %)
Leichte Depression	<i>n</i> = 3 (0,23 %)
Schwere Depression	<i>n</i> = 0

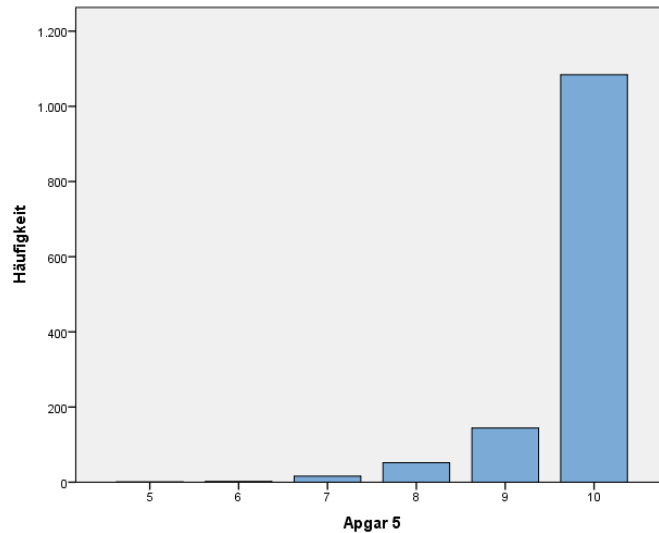


Abbildung 10: Apgar-5-Werte aller untersuchten Geburten

3.1.3.3 Nabelschnur-pH arteriell und venös

Der arterielle NS-pH, der in 1234 Fällen zur Verfügung stand, betrug im Durchschnitt $7,27 \pm 0,08$, der venöse pH, vorhanden in 1153 Geburten, lag etwas höher mit $7,34 \pm 0,07$ (siehe Tabelle 17, Abbildung 11).

Tabelle 17.

Statistik des NS-pH arteriell und venös

	NS-pH arteriell (<i>n</i> = 1234)	NS-pH venös (<i>n</i> = 1153)
Mittelwert	7,27	7,34
Standardabweichung	0,08	0,07
Median	7,28	7,35
Quartil 0,25	7,22	7,31
Quartil 0,75	7,32	7,38

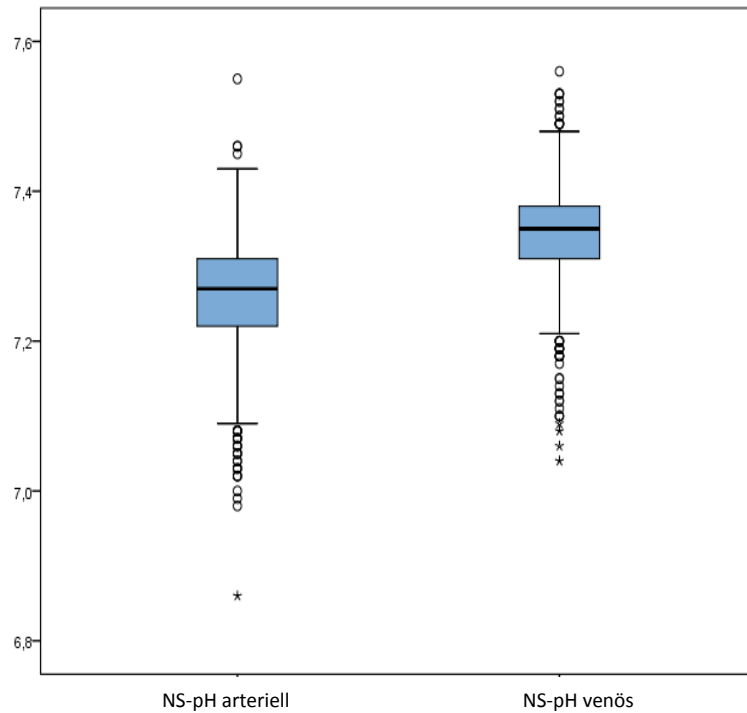


Abbildung 11: **Boxplot-Darstellung der Nabelschnur-pH-Werte**

3.1.3.4 Plazentagewicht

In 1200 Fällen wurde ein Plazentagewicht protokolliert, welches im Mittel bei $585,24 \pm 136,53$ g lag, über weitere statistische Charakteristika gibt Tabelle 18 Aufschluss.

Tabelle 18.

Statistik des Plazentagewichts

Plazentagewicht $n = 1200$	
Mittelwert	585,24 g
Standardabweichung	136,53 g
Median	571 g
Quartil 0,25	500 g
Quartil 0,75	660 g

3.1.3.5 Schwangerschaftskomplikationen

Tabelle 19 schafft einen Überblick über vermehrt aufgetretene Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie ihre Häufigkeit in der untersuchten Population. Diese wurden in einem weiteren Schritt auf einen durch die Komplikation beeinflussten NSI-Wert untersucht. Totgeburten sind in dieser Aufzählung insofern nicht vertreten, als die Inklusion in die Studienpopulation mit dem Vorhandensein eines NSI-Wertes verbunden ist und dieser beim IUFT nicht erhoben werden kann. In zwei Geburtsfällen ist der Tod des Neugeborenen im postpartalen Verlauf dokumentiert. Eines der Kinder wurde in der 35. SSW geboren und starb aufgrund einer Lungenhypoplasie, das gemessene NSI betrug 5,8 $\mu\text{E/ml}$. Das zweite, reif geborene Kind wies bei der Geburt ein NSI von 9,5 $\mu\text{E/ml}$ auf und verstarb nach Late-onset-Sepsis an einer zentralen Pneumonie.

Tabelle 19.

Schwangerschaftskomplikationen in der untersuchten Population

	Häufigkeit <i>n</i>	Häufigkeit <i>(in %)</i>
Präeklampsie/HELLP	47	3,6
SIH	37	2,8
Polyhydramnion	99	7,6
Oligohydramnion	36	2,8
Fetale Fehlbildung	24	1,8
Pathologisches CTG	154	11,8
Schulterdystokie	15	1,1
Vorzeitiger Blasensprung	267	20,5
Missfärbiges Fruchtwasser	137	10,5
SGA	35	2,7
AIS	11	0,8
Fetale Hypoglykämie	3	0,2
Atemnotsyndrom des Neugeborenen	12	1,0
Geburtsstillstand	37	2,8

3.2 Zusammenhänge und Unterschiede bezogen auf das Nabelschnurinsulin

3.2.1 GDM/DM-Gruppen

Die NSI-Mittelwerte unterscheiden sich in den einzelnen Diabetes-Gruppen signifikant ($p < 0,001$) voneinander, zu beachten ist die geringe Fallzahl von White-R-Diabetes ($n = 1$), vgl. dazu Tabelle 20 und Abbildung 12.

Tabelle 20.

Diabetes-Gruppen und NSI

Art des Diabetes	Häufigkeit n	NSI Mittelwert (in $\mu\text{E/ml}$)
Keine Angabe	177	14,04
Auffälliger oGTT	97	13,09
White A	560	12,91
White A/B	249	16,17
White B	25	29,14
White B/0	80	30,48
White C	38	57,16
White D	8	94,26
DM Typ 1	8	82,77
DM Typ 2	8	50,35
Nicht klassifizierter DM oder GDM	54	18,07
White R	1	100,00

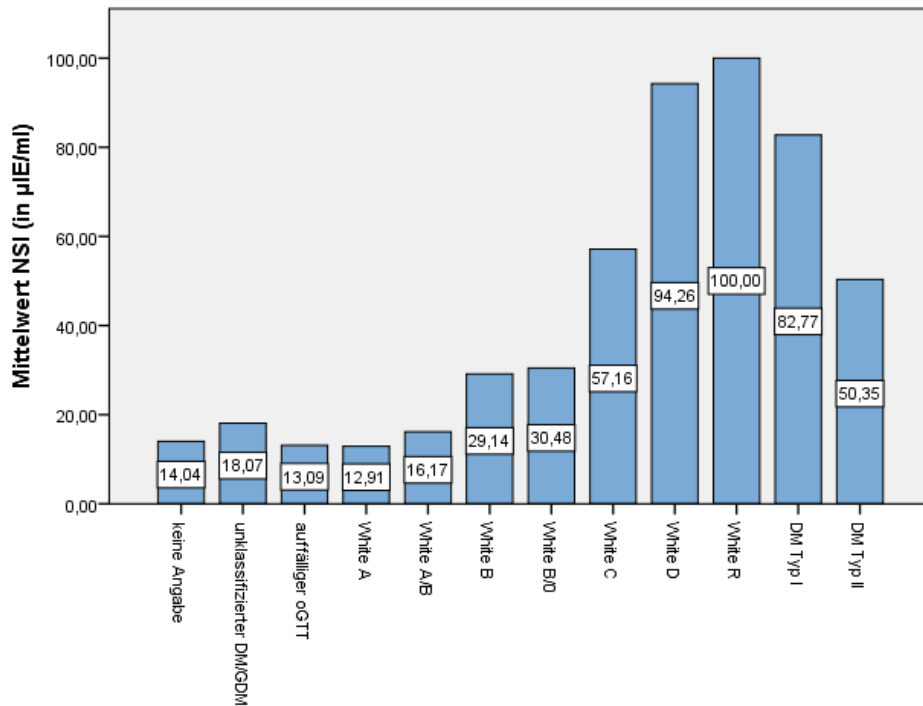


Abbildung 12: Diabetes-Gruppen und dazugehöriges NSI

In der groben Gruppeneinteilung ist ebenso ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) bezüglich des NSI unter den verschiedenen Diabetesformen zu finden. Einen Überblick dazu verschaffen Tabelle 21 sowie Abbildung 13.

Tabelle 21.
Diabetes-Formen und NSI

Art des Diabetes	Häufigkeit <i>n</i>	NSI Mittelwert (in µE/ml)
GDM/auffälliger oGTT	906	13,82
präexistenter DM	168	43,20
diabetische Stoffwechsellage unbestimmter Art	54	18,07
keine Angabe	177	14,04

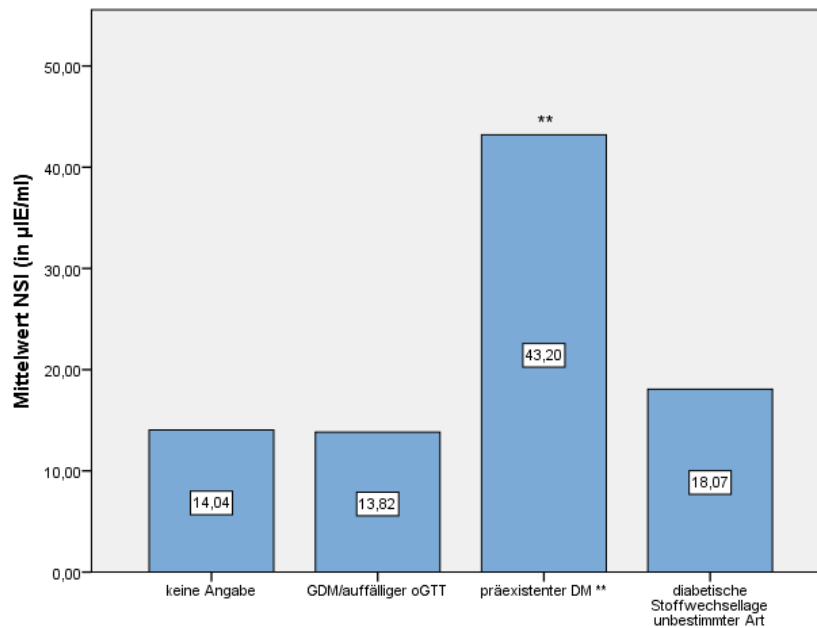


Abbildung 13: **Grobe Gruppeneinteilung des Diabetes und dazugehöriges NSI** (** $p < 0,001$)

3.2.2 Geburtsgewicht

In der Korrelationsprüfung nach Spearman ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht der Neugeborenen und dem dazugehörigen NSI mit dem Rangkorrelationskoeffizient $r_{Spearman} = 0,108$ und $p < 0,001$.

In einem weiteren Schritt wurde das Geburtsgewicht in 5 Kategorien eingeteilt und mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte ebenso ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen Gewicht und Nabelschnurinsulin festgestellt werden (vgl. Tabelle 22, Abbildung 14).

Tabelle 22.

Geburtsgewicht und NSI

Geburtsgewicht	Häufigkeit <i>n</i>	NSI Mittelwert (in µE/ml)
hohes Geburtsgewicht	114	24,29
normales Geburtsgewicht	1054	16,85
niedriges Geburtsgewicht	122	19,64
sehr niedriges Geburtsgewicht	10	24,67
extrem niedriges Geburtsgewicht	4	10,60

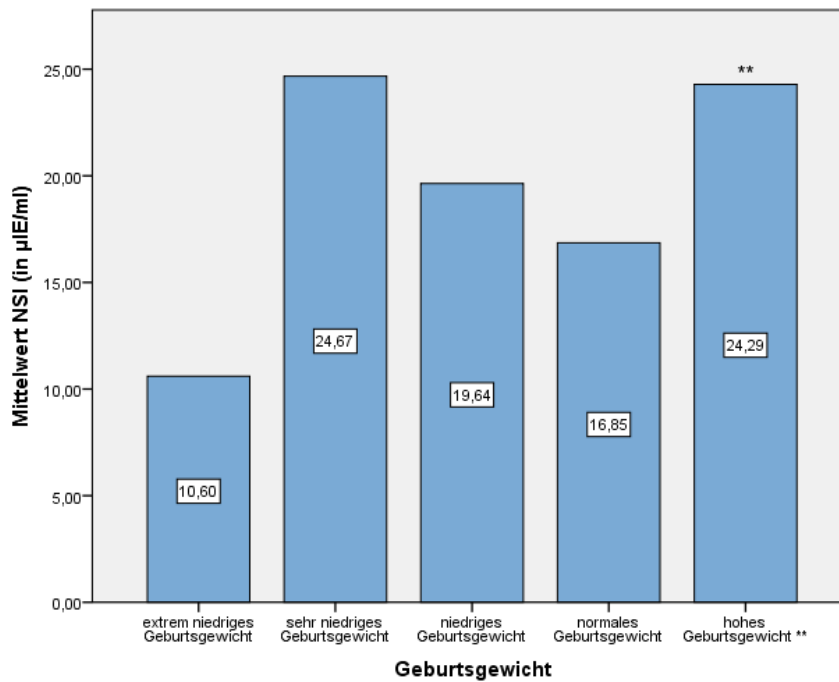


Abbildung 14: **Geburtsgewicht und NSI im Gruppenvergleich** (** $p < 0,001$)

3.2.3 SSW bei der Entbindung

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SSW und der Höhe des NSI wurde mittels Rangkorrelation nachgewiesen ($r_{Spearman} = -0,173$ und $p < 0,001$).

Auch nach Einteilung der Schwangerschaftswochen in die Kategorien extrem unreifes, sehr unreifes, unreifes, reifes und übertragenes Neugeborenes war der Unterschied

zwischen den Kategorien im Kruskal-Wallis-Test signifikant ($p = 0,002$), siehe dazu Tabelle 23 sowie Abbildung 15.

Tabelle 23.

Reife des Neugeborenen und NSI

Reife des Neugeborenen	Häufigkeit n	NSI Mittelwert (in $\mu\text{IE/ml}$)
Extrem unreifes Neugeborenes ($< 28.$ SSW)	1	2,00
Sehr unreifes Neugeborenes ($28. - 31.$ SSW)	11	23,11
Unreifes Neugeborenes ($32. - 36.$ SSW)	123	31,68
Reifes Neugeborenes ($37. - 42.$ SSW)	1162	16,36
Übertragenes Neugeborenes ($> 42.$ SSW)	3	9,21

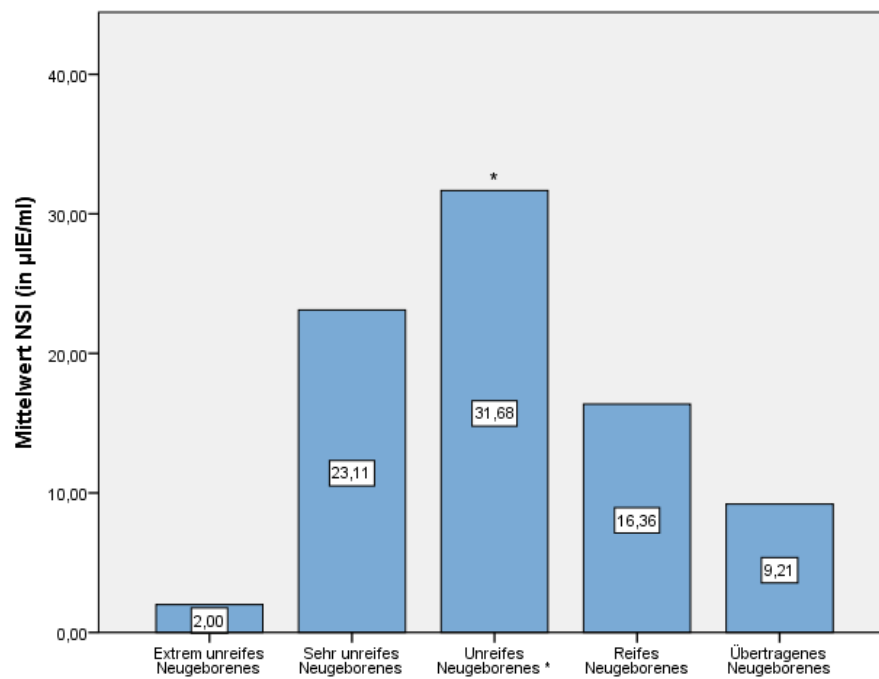


Abbildung 15: Reife des Neugeborenen und NSI im Gruppenvergleich (* $p < 0,05$)

3.2.4 Geburtsmodus

Das Nabelschnurinsulin in den verschiedenen Gruppen des Geburtsmodus unterscheidet sich ebenso signifikant voneinander ($p < 0,001$), siehe dazu Tabelle 24 sowie Abbildung 16.

Tabelle 24.

Geburtsmodus und NSI

Geburtsmodus	Häufigkeit <i>n</i>	NSI Mittelwert (in $\mu\text{E/ml}$)
vaginal	732	14,96
vaginal-operativ	131	15,97
primäre Sectio	214	27,10
sekundäre Sectio	224	19,47

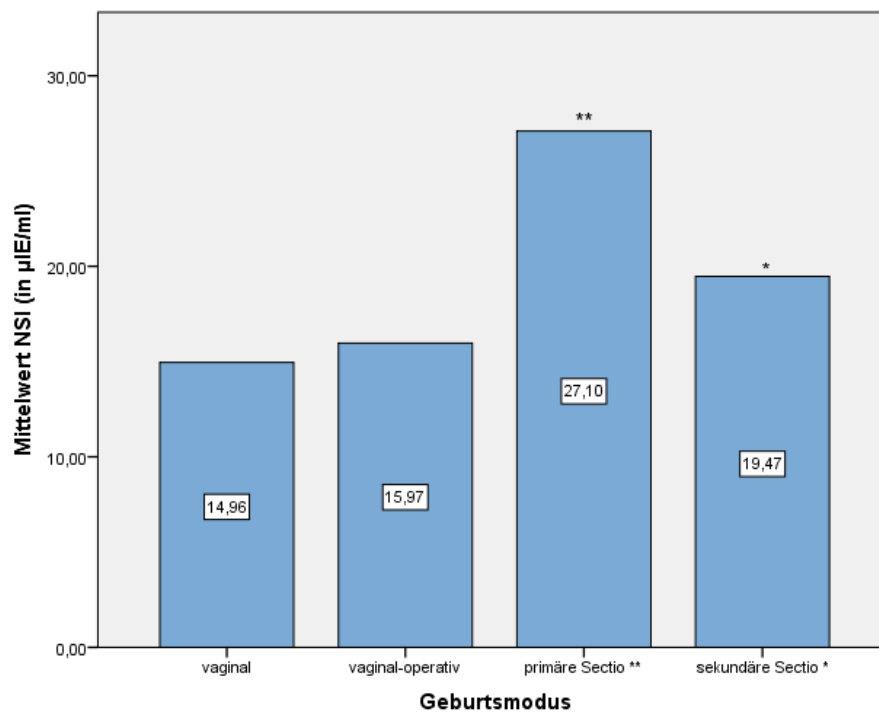


Abbildung 16: Geburtsmodus und NSI im Gruppenvergleich (** $p < 0,001$; * $p < 0,05$)

3.2.5 Apgar 1 und Apgar 5

Weder Apgar-1- noch Apgar-5-Werte konnten bei der Korrelationsanalyse in einen Zusammenhang mit NSI gebracht werden (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25.

Korrelation von Apgar 1 sowie Apgar 5 mit NSI

	Rangkorrelation nach Spearman	
	r_{Spearman}	p
Apgar 1	-0,039	0,162
Apgar 5	-0,041	0,136

Nach Einteilung beider Parameter in Kategorien fand sich bei Apgar 5 ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Azidose-Gruppen in Bezug auf das NSI ($p = 0,040$). Bei Apgar 1 blieb das Ergebnis statistisch nicht signifikant ($p = 0,418$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 sowie Abbildung 17 und 18 dargestellt.

Tabelle 26.

Apgar-Ausprägung und NSI

Apgar-Ausprägung	Apgar 1		Apgar 5	
	Häufigkeit n	NSI Mittelwert (in $\mu\text{E/ml}$)	Häufigkeit n	NSI Mittelwert (in $\mu\text{E/ml}$)
Normal	1232	17,68	1296	17,70
Leichte Depression	59	18,52	3	5,59
Schwere Depression	8	10,17	0	-

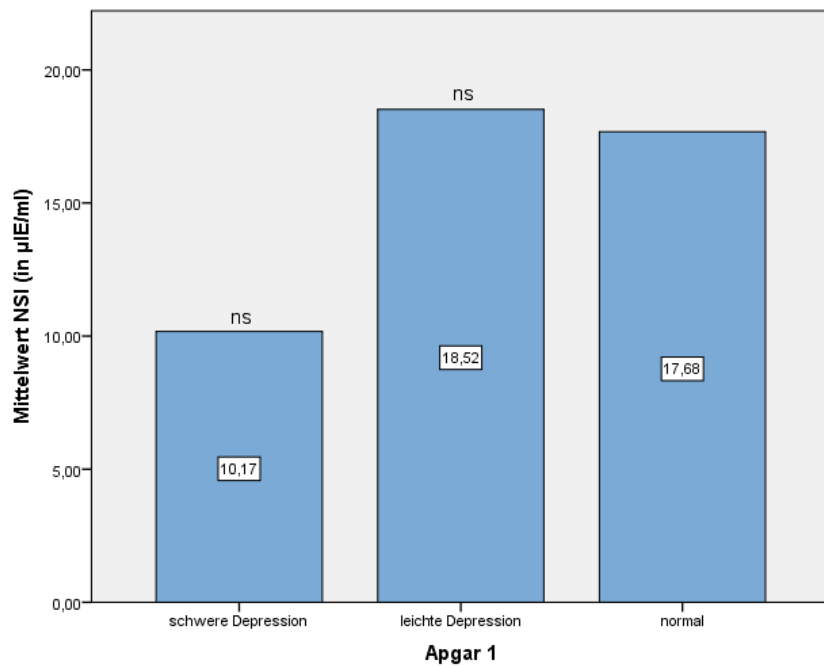


Abbildung 17: **Appar 1 und NSI im Gruppenvergleich** (ns nicht signifikant)

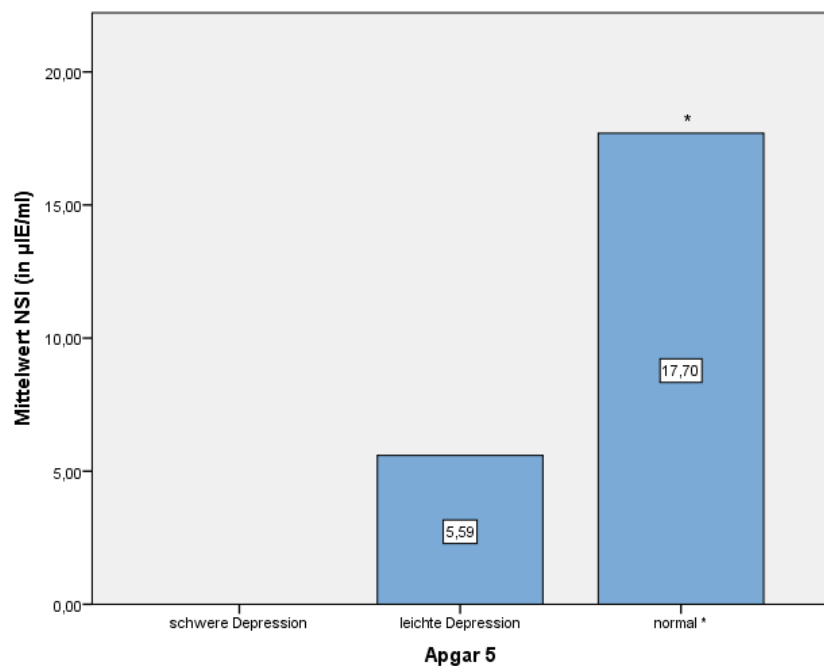


Abbildung 18: **Appar 5 und NSI im Gruppenvergleich** (* p < 0,05)

3.2.6 Arterieller Nabelschnur-pH-Wert

Eine Korrelationsanalyse ergab keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem arteriellen Nabelschnur-pH-Wert jedes einzelnen Falls und seinem dazugehörigen NSI ($r_{\text{Spearman}} = -0,010$, $p = 0,714$).

Nach Einteilung des NS-pH-Wertes in Kategorien von „normal“ bis „schwere Azidose“ blieb das mittels Kruskal-Wallis-Test erhobene Ergebnis (siehe Tabelle 27, Abbildung 19) statistisch im nicht signifikanten Bereich ($p = 0,87$).

Tabelle 27.

Arterieller NS-pH und NSI

Arterieller NS-pH	Häufigkeit <i>n</i>	NSI Mittelwert (in $\mu\text{E/ml}$)
Normal	1043	17,4
Leichte Azidose	155	17,11
Mittelgradige Azidose	32	15,54
Schwere Azidose	4	38,74

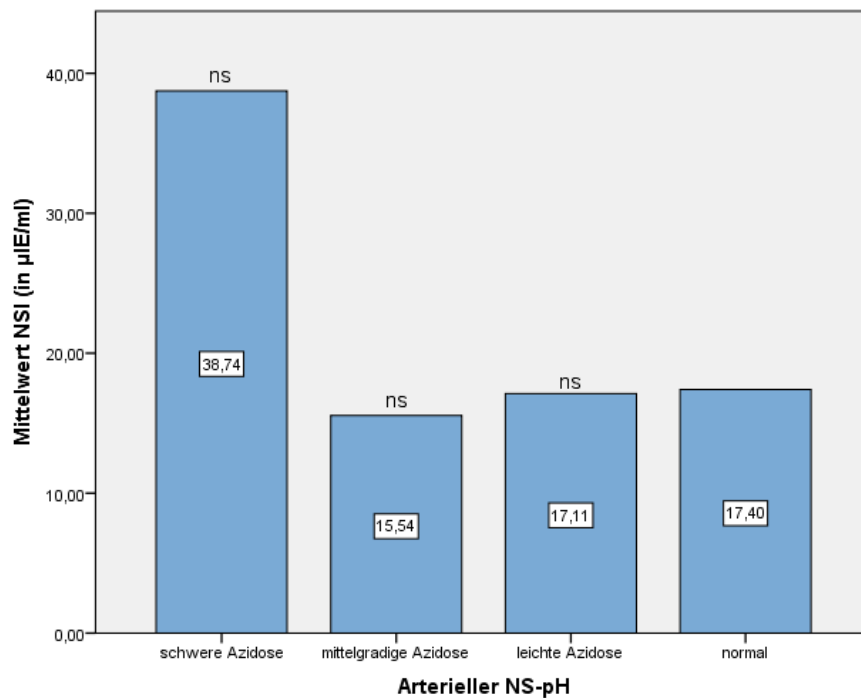


Abbildung 19: Arterieller NS-pH und NSI im Gruppenvergleich (*ns* nicht signifikant)

3.2.7 Venöser Nabelschnur-pH-Wert

Der Vergleich der 1156 verfügbaren venösen NSI-pH-Werte mit den zugehörigen NSI-Werten ergibt eine signifikante negative Korrelation der beiden Parameter ($r_{Spearman} = -0,063, p = 0,033$).

3.2.8 Plazentagewicht

Für die 1200 verfügbaren Fälle mit angegebenem Plazentagewicht konnte in der Korrelationsanalyse ein signifikanter positiver Zusammenhang zum fallbezogenen NSI ermittelt werden ($r_{Spearman} = 0,214, p < 0,001$). In Abbildung 20 sind Plazentagewicht und korrelierendes NSI dargestellt.

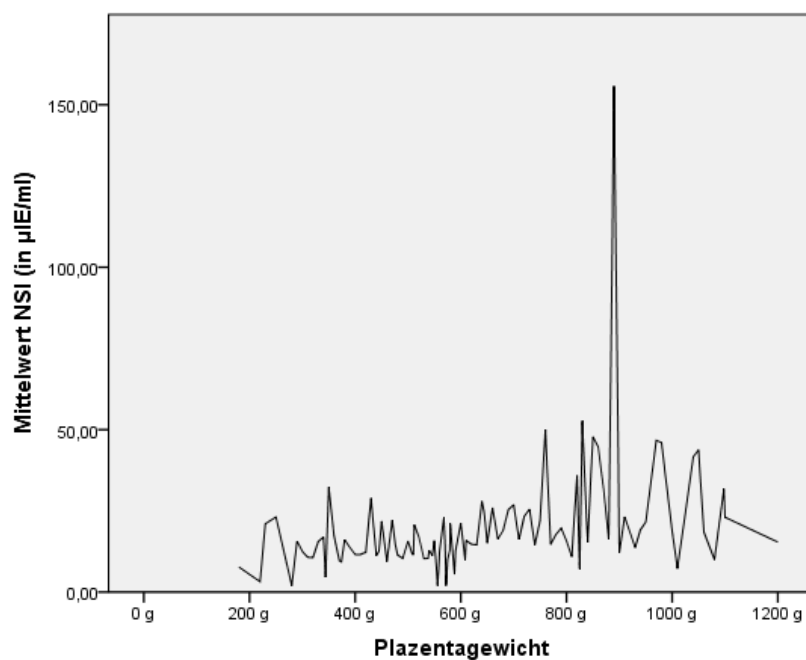


Abbildung 20: Plazentagewicht und NSI

3.2.9 Schwangerschaftskomplikationen

3.2.9.1 Schulterdystokie

Bei der Komplikation Schulterdystokie wurden nur vaginale und vaginal-operative Geburten untersucht ($n = 863$). Es konnte kein signifikanter Unterschied im NSI bei Vorhandensein ($n = 15$) beziehungsweise Nichtvorhandensein dieser Komplikation festgestellt werden ($p = 0,416$), vgl. dazu Abbildung 21.

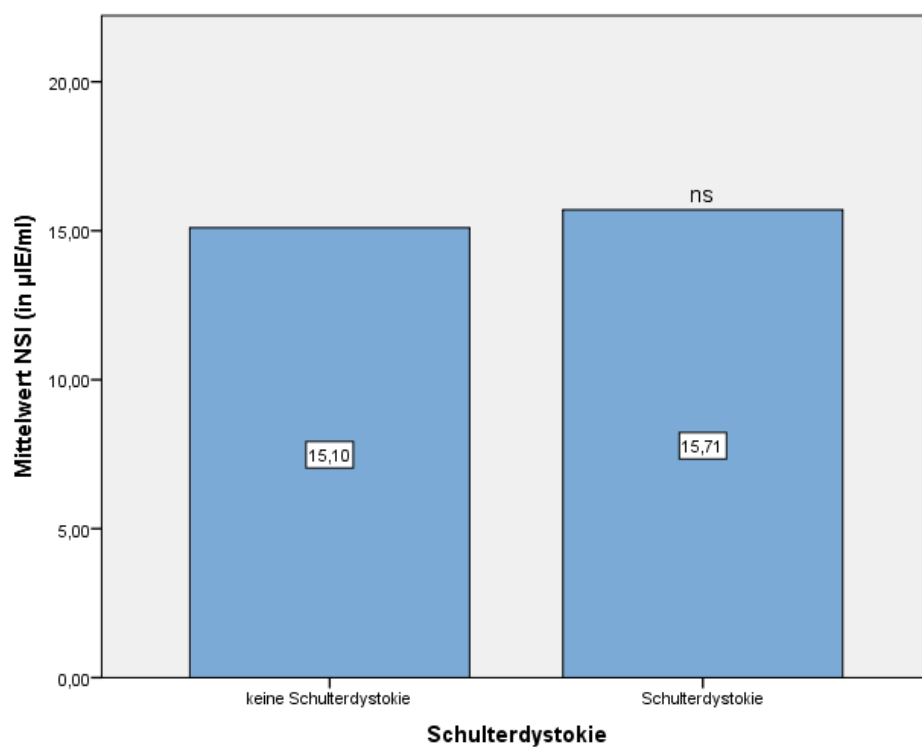


Abbildung 21: **Schulterdystokie und NSI** (*ns* nicht signifikant)

3.2.9.2 Geburtsstillstand

In der statistischen Analyse wurde erhoben, dass im Fall eines dokumentierten Geburtsstillstandes ($n = 37$) das gemessene NSI signifikant höher als beim Fehlen dieser Komplikation ist ($p = 0,034$). Ist, wie in Abbildung 22 ersichtlich, ein Geburtsstillstand dokumentiert, so beträgt das mittlere NSI 21,30 $\mu\text{IE/ml}$.

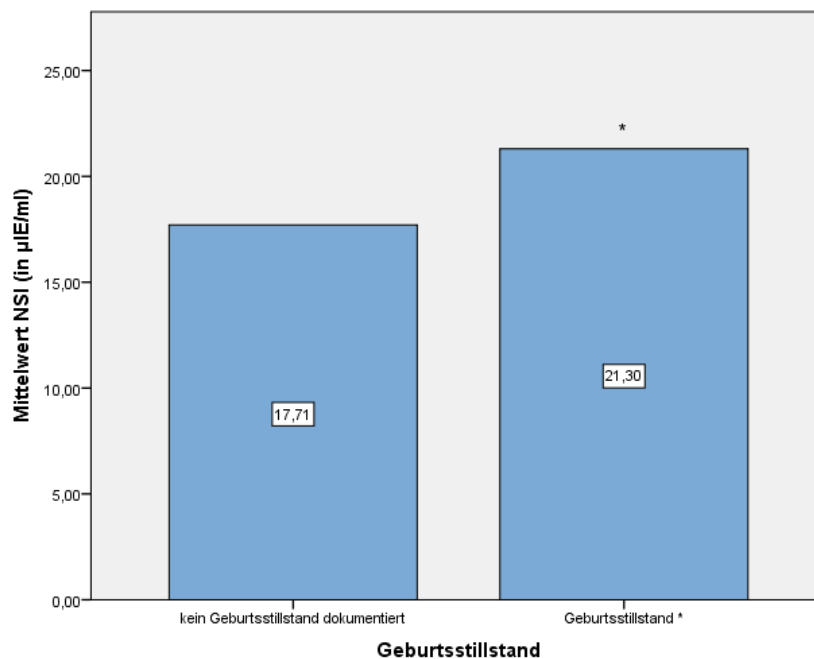


Abbildung 22: **Geburtsstillstand und NSI** (* $p < 0,05$)

3.2.9.3 Präeklampsie/HELLP

Im gesamten Patientinnenkollektiv trat kein Fall von Eklampsie auf, jedoch insgesamt 47 Fälle von Präeklampsie oder HELLP-Syndrom. Das Auftreten dieser Komplikationen konnte allerdings in keinen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhtem NSI gebracht werden ($p = 0,198$).

3.2.9.4 Polyhydramnion/Oligohydramnion

Weder im Fall des Polyhydramnion ($n = 99$; $p = 0,317$) noch beim Auftreten eines Oligohydramnion ($n = 36$; $p = 0,253$) konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das NSI bei Vorhandensein beziehungsweise Nichtvorhandensein der Komplikation bestimmt werden.

3.2.9.5 Fehlbildungen

Fetale Fehlbildungen, die in 24 Fällen auftraten, standen in keinem signifikanten Zusammenhang zu einem vom untersuchten restlichen Kollektiv abweichenden NSI ($p = 0,252$).

3.2.9.6 SIH

Die untersuchte Patientinnengruppe mit Schwangerschafts-induzierter Hypertonie ($n = 37$) wies kein signifikant abweichendes NSI vom restlichen Patientinnenkollektiv auf ($p = 0,466$).

3.2.9.7 Fetale Hypoglykämie

Fetale Hypoglykämie wurde in nur 3 Fällen aller untersuchten Geburten dokumentiert (siehe Limitationen Abschnitt 2.5). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer fetalen Hypoglykämie und höheren NSI-Werten wurde jedoch festgestellt ($p = 0,014$). Bei Vorhandensein einer fetalen Hypoglykämie fand sich ein NSI-Mittelwert von 74,80 $\mu\text{E/ml}$.

3.2.9.8 Weitere Schwangerschaftskomplikationen

In Tabelle 28 werden weitere untersuchte Komplikationen angeführt. Ist eine dieser Komplikationen bei Patientinnen vorhanden, so unterscheidet sich deren NSI nicht signifikant von dem der restlichen Studienpopulation.

Tabelle 28.

Schwangerschaftskomplikationen und NSI

Nicht signifikante Ergebnisse

	Häufigkeit <i>n</i>	<i>p</i> -Wert
Vorzeitiger Blasensprung	267	0,998
Pathologisches CTG	154	0,941
Missfärbiges Fruchtwasser	137	0,838
SGA	35	0,226
Atemnotsyndrom des Neugeborenen	12	0,566
AIS	11	0,603

3.2.10 Übersicht der erfassten Ergebnisse

Tabelle 29.

Übersicht über die für diese Studie durchgeführten statistischen Verfahren

Untersucher Parameter	Häufigkeit	Korrelation von metrischen Parametern mit NSI		Unterschiede des NSI-Mittelwertes in den einzelnen Kategorien bei nichtmetrischen oder klassierten Daten	
		Rangkorrelation nach Spearman		<i>Nicht-parametrische Tests</i>	
		<i>n</i>	<i>r_{Spearman}</i>	<i>p</i> -Wert	Kruskal-Wallis- Test
				<i>p</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
GDM/DM-Gruppe	1305	-	-	< 0,001	-
Geburtsgewicht	1304	0,108	< 0,001	< 0,001	-
SSW der Entbindung	1300	-0,173	< 0,001	0,002	-
Geburtsmodus	1301	-	-	< 0,001	-
Apgar 1	1299	-0,039	0,162	0,418	-
Apgar 5	1299	-0,041	0,136	-	0,04
NS-pH arteriell	1234	-0,010	0,714	0,870	-
NS-pH venös	1156	-0,063	0,033	-	-
Plazentagewicht	1201	0,212	< 0,001	-	-
fetale Hypoglykämie	3 ja 1302 nein	-	-	-	0,014
Geburtsstillstand	37 ja 1268 nein	-	-	-	0,034
Schulterdystokie	15 ja 848 nein	-	-	-	0,416
Präeklampsie/HELLP	47 ja 1258 nein	-	-	-	0,198
Polyhydramnion	99 ja 1206 nein	-	-	-	0,317
Oligohydramnion	36 ja 1269 nein	-	-	-	0,253
fetale Fehlbildungen	24 ja 1281 nein	-	-	-	0,252
SIH	37 ja 1268 nein	-	-	-	0,466
Vorzeitiger Blasensprung	267 ja 1038 nein	-	-	-	0,998
Missfärbiges Fruchtwasser	137 ja 1168 nein	-	-	-	0,838
SGA	39 ja 1266 nein	-	-	-	0,226
Atemnotsyndrom des Neugeborenen	12 ja 1293 nein	-	-	-	0,566
AIS	11 ja 1294 nein	-	-	-	0,603
Pathologisches CTG	154 ja 1151 nein	-	-	-	0,941

4 Diskussion

Durch die höhere Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 und der steigenden Inzidenz von Gestationsdiabetes ist die Wissenschaft und Forschung zunehmend daran interessiert, Zusammenhänge zwischen diabetischen Stoffwechsellagen und ihren Auswirkungen messbar zu machen und zu verstehen.

Das nach der Geburt entnommene Nabelschnurblut auf seinen Insulingehalt zu untersuchen, ist ein Ansatz, das mögliche Vorliegen eines pathologischen Glukosestoffwechsels zu ermitteln. Bislang untersuchten nur vergleichsweise wenig Studien Zusammenhänge zwischen NSI und Schwangerschaftsoutcome (60, 65, 66), wobei das Hauptaugenmerk auf einer Beziehung mit dem Geburtsgewicht des Kindes lag (60, 66).

Das Risiko eines negativen Schwangerschaftsoutcomes auf fetaler als auch auf maternaler Seite steigt mit einem Anstieg des NSI, welches ein Maß für die fetale Exposition gegenüber der mütterlichen Hyperglykämie ist (59), so die Hypothese der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse. Frauen, die in die Untersuchung miteinbezogen wurden, wiesen während der Schwangerschaft Gestationsdiabetes oder präexistenten DM auf, beziehungsweise wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht größer der 90. Perzentile zur Welt gebracht. Der Analysezeitraum erstreckte sich von 2003 bis 2013.

Die untersuchte Studienpopulation unterscheidet sich neben dem Vorhandensein einer diabetischen Stoffwechsellage auch in allgemeinen Merkmalen von gesunden schwangeren Frauen. So ist das durchschnittliche Alter der Frauen in dieser Studie bei Geburt mit 31,1 Jahren höher als jenes in der österreichischen Gesamtbevölkerung mit 28,8 Jahren (2003) beziehungsweise 30,3 Jahren (2013) (67). Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass es einen Zusammenhang zwischen höherem mütterlichen Alter und dem Auftreten von Gestationsdiabetes gibt (31).

Ein weiterer Unterschied findet sich beim Geburtsmodus, der im untersuchten Kollektiv in 33,6 % der Fälle eine Entbindung per sectionem darstellte. 2003 wurden hingegen nur 22,1 % aller in Österreich geborenen Kinder auf diese Art zur Welt gebracht (67). Wird das

Jahr 2013 betrachtet, so verkleinert sich dieser Unterschied stark, denn der Trend hin zu einer hohen Sectiorate in der Gesamtbevölkerung spiegelt sich in den 29,3 % an operativ durchgeführten Entbindungen wider (67).

Trotzdem ist zu beachten, dass Diabetikerinnen als besondere Risikogruppe in der Geburtshilfe gelten. Daher ist die Chance, eine geplante Sectio aufgrund geburtshilflicher Überlegungen durchzuführen, höher als in der restlichen Bevölkerung. Dasselbe gilt für das Risiko, einen Kaiserschnitt aufgrund einer Komplikation während des Geburtsvorganges vornehmen zu müssen.

Die hyperglykämische Stoffwechsellage der Mutter spiegelt sich auf fetaler Seite in einem erhöhten NSI wider. In unserer Auswertung weist das NSI einen Mittelwert von 17,81 $\mu\text{E/ml}$ mit einer Standardabweichung von 25,67 $\mu\text{E/ml}$ auf. Mittelwert als auch der Median mit 11,73 $\mu\text{E/ml}$ liegen höher als die Mittelwerte von Studien, in denen das NSI von komplikationslos und reif zur Welt gebrachten Kindern analysiert wurde (60 - 62). In diesen Untersuchungen, bei denen das Ausschlusskriterium eine Erkrankung der Mutter beziehungsweise das Auftreten einer Gestose in der Schwangerschaft war, wurden Werte von $6,75 \pm 2,96 \mu\text{U/ml}$ (62) bis hin zu $7,4 \pm 4,3 \mu\text{U/ml}$ (61) gemessen.

Werden diese Werte mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit verglichen, bestärkt dies die Annahme, dass GDM und DM der Mutter starken Einfluss auf den Glukosestoffwechsel des Kindes nehmen und das NSI weit über den Normwert steigen kann. Dies zeigt sich speziell im maximal gemessenen NSI von 310 $\mu\text{E/ml}$ beim Fall einer Patientin mit White-C-Diabetes.

Ein Großteil der untersuchten Patientinnen, nämlich 42,9 %, litt zum Zeitpunkt der Geburt an GDM White A, der geringsten Ausprägung einer diabetischen Stoffwechsellage während der Gravidität. In dieser Gruppe fand sich auch der niedrigste durchschnittliche NSI-Wert mit 12,91 $\mu\text{E/ml}$, was für eine eher geringe Zuckerbelastung des Fetus spricht.

Im Gegensatz dazu stehen die untersuchten Typ-1-Diabetikerinnen. Patientinnen mit White D-Diabetes, die definitionsgemäß am längsten an der Stoffwechselerkrankung leiden, weisen auch wenig überraschend das höchste Durchschnitts-NSI mit 94,26 $\mu\text{E/ml}$ auf. Zwar konnten nur 8 Patientinnen eindeutig dieser Gruppe zugeordnet werden, jedoch finden sich bei allen Schwangeren mit präexistentem DM hohe NSI-Werte.

Fasst man alle Patientinnen mit präkonzeptionellem Auftreten von DM, inklusive der Typ-2-Diabetikerinnen zusammen, so ergibt sich ein durchschnittliches NSI von 43,20 µE/ml.

Auch wenn GDM White A-Patientinnen offensichtlich weniger Veränderungen im Stoffwechsel ihres Kindes verursachen, so ist doch zu beachten, dass ein Wert von 12,91 µE/ml weit über dem NSI in bereits erwähnten Studien (60-62) liegt.

Wird nun die Hauptzielgröße NSI in Hinblick auf Veränderungen mit den untersuchten Nebenzielgrößen verglichen, so ergibt sich ein interessantes Bild.

Die Erwartung, dass ein höheres NSI bei einem hohen Geburtsgewicht zu finden ist, hat sich bestätigt. Im Durchschnitt werden 24,29 µE/ml bei Kindern mit einem Geburtsgewicht über vier Kilo gemessen. Dies ist mit der Ansicht, dass sich Neugeborene mit dem selbst produzierten Insulin einem zusätzlichen Wachstumsfaktor aussetzen (17), gut vereinbar. Jedoch finden sich über dem Durchschnitt liegende NSI-Werte auch bei Neugeborenen mit niedrigem (19,64 µE/ml; < 1000 g) sowie sehr niedrigem Geburtsgewicht (24,67 µE/ml; 1000 - 1500 g). Eine Erklärung könnte in der folgenden Hypothese liegen: Feten, die hohen Glukoselevels ausgesetzt sind und damit selbst viel Insulin produzieren, wachsen gleichzeitig in einem pathologisch veränderten intrauterinen Milieu auf. Dies wiederum kann zu Wachstumsretardierung und Frühgeburt führen.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit einer von *Aygün et al.* (67) unter nicht-diabetischen Müttern durchgeführten Studie, so finden sich klare Unterschiede. Das gemessene NSI lag in dieser Studie bei SGA-Kindern am niedrigsten, ein signifikanter Unterschied zwischen normalem und hohem Geburtsgewicht konnte hier nicht festgestellt werden.

Frühgeburten sind 135 Mal in der Studienpopulation dokumentiert, dies entspricht einem Anteil von 10,4 %. Vergleicht man diesen Prozentsatz mit Studien, in denen die untersuchte Population aus Patientinnen mit GDM bestand, so entspricht das annäherungsweise demselben Anteil (20, 21).

Bei der im Rahmen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit durchgeführten Korrelationsprüfung konnte ein negativer Zusammenhang zwischen NSI und Schwangerschaftswoche ($p < 0,001$) festgestellt werden.

Erfolgte als weiterer Schritt eine Einteilung der SSW in Gruppen, so fand sich hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Reifegraden des Neugeborenen ($p = 0,002$). Unreife Neugeborene, also zwischen der 32. und 37. SSW geborene Kinder, wiesen einen NSI-Mittelwert von $31,68 \mu\text{E/ml}$ auf, auch bei sehr unreifen Neugeborenen (28. - 31. SSW) lag das NSI mit $23,11 \mu\text{E/ml}$ über dem Durchschnitt der gesamten untersuchten Population. In der Studienpopulation kam nur ein Fall eines extrem unreifen Kindes vor, welches in der 27. SSW auf die Welt kam und einen NSI-Wert von $2,00 \mu\text{E/ml}$ aufwies. Statistisch gesehen ist diese Anzahl zu gering, um Aufschlüsse hinsichtlich erwarteter NSI-Werte bei extrem unreifen Neugeborenen zu erhalten. Insgesamt jedoch lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass eine hohe Zuckerbelastung des Kindes mit konsekutiver Insulinproduktion die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt erhöht.

Die Tatsache, dass die Sectiorate in der untersuchten Population höher ist als in der Gesamtbevölkerung (66), deckt sich mit Studien, die GDM oder präexistenten DM mit Kontrollgruppen untersucht haben (20,22,27,28). Die NSI-Werte unterscheiden sich in den verschiedenen Geburtsmodi signifikant voneinander ($p < 0,001$). Besonders sticht hier die primäre Sectio hervor, die einen NSI-Mittelwert von $27,10 \mu\text{E/ml}$ aufweist.

Apgar-Werte, die das fetale Short-Term-Outcome repräsentieren, sind in dieser Studie mit den NSI-Werten in keine signifikante Korrelation zu setzen. Weder Apgar 1 ($p = 0,162$) noch Apgar 5 ($p = 0,136$) konnte mittels Rangkorrelationsanalyse mit hohen NSI-Werten in Zusammenhang gebracht werden.

Bei der Einteilung des Apgar in Gruppen ergab sich jedoch ein signifikantes Ergebnis. Bei Apgar 5 fand sich ein signifikanter Unterschied unter den verschiedenen Gruppen in Bezug auf das NSI ($p = 0,040$), jedoch muss hier einerseits die geringe Fallzahl in der Gruppe „leichte Depression“ von $n = 3$ beachtet werden, des Weiteren ist entgegen der aufgestellten Studienhypothese das NSI bei normaler Adaptation höher. Bei Apgar 1 blieb das Ergebnis weiterhin statistisch nicht signifikant ($p = 0,418$).

Der arterielle NS-pH-Wert wurde in 1234 Fällen erhoben und betrug im Durchschnitt $7,27 \pm 0,08$, was einem physiologischen NS-pH entspricht. In nur 4 Fällen wurden Kinder

mit einem NS-pH von $< 7,00$ als schwer azidotisch eingestuft. In diesen Fällen betrug das mittlere NSI $38,74 \mu\text{E/ml}$, in den anderen Azidose-Gruppen durchschnittlich nur zwischen $15,54 \mu\text{E/ml}$ und $17,40 \mu\text{E/ml}$. Dieser Unterschied ist im Kruskal-Wallis-Test jedoch als nicht signifikant einzustufen ($p = 0,87$). Ebenso konnte in der Korrelationsanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen NSI und arteriellem NS-pH gefunden werden ($p = 0,714$).

Im Gegensatz dazu findet sich bei Betrachtung der venösen NS-pH-Werte eine signifikante negative Korrelation mit dem NSI ($p = 0,033$). Da der venöse NS-pH jedoch nicht die fetale Säure-Basen-Situation reflektiert, sondern maternale Veränderungen sowie die plazentare Funktion (64), ist die Aussagekraft ohne einen signifikanten Zusammenhang beim arteriellen NS-pH fraglich. In der gesamten Studienpopulation findet sich ein durchschnittlicher venöser NS-pH-Wert von $7,34 \pm 0,07$.

Das Plazentagewicht lag in der gesamten untersuchten Population im Mittel bei $589,66 \pm 205,07 \text{ g}$. Statistisch konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen hohem NSI und höherem Plazentagewicht erfasst werden ($p < 0,001$). Davon abzuleiten wäre eine mögliche Beeinflussung des Plazentagewichtes nicht nur von mütterlicher Seite, sondern auch über die Stoffwechseleränderungen des Fetus.

GDM und präexistenter DM können eine Vielzahl an Schwangerschaftskomplikationen nicht nur bei der Mutter, sondern auch seitens des Fetus auslösen. In der untersuchten Studienpopulation wurden unterschiedlichste Komplikationen verzeichnet, wobei hierbei die Zusammenhänge zu einem erhöhten NSI nur spärlich vertreten waren.

Shand et al. (21) stellten in einer groß angelegten australischen Studie fest, dass bei präexistentem DM 47,8 % der Neugeborenen postpartal eine Hypoglykämie aufwiesen, bei GDM waren es immerhin noch 19,1 %. In der Kontrollgruppe trat diese Komplikation nur noch in 1,6 % der Geburten auf. Die fetale Hypoglykämie, dementsprechend eigentlich eine der häufigsten Komplikationen diabetischer Schwangerschaften, wurde nur dreimal in unserer Studienpopulation dokumentiert. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ist hier der Grund dafür jedoch darin zu finden, dass auf viele

Dokumente der Patienten nicht zugegriffen werden konnte beziehungsweise eine elektronische Dokumentation nur lückenhaft oder widersprüchlich in den unterschiedlichen Softwaresystemen vorhanden war (siehe Limitationen Abschnitt 2.5). Trotz dieser geringen Fallzahl wurde ein klarer Zusammenhang zwischen hohem NSI und fetaler Hypoglykämie festgestellt ($p = 0,014$). Auch war dieses mittlere gemessene NSI mit $74,80 \mu\text{E/ml}$ weit höher als das NSI in der untersuchten Restpopulation.

Eine weitere untersuchte Komplikation mit einem signifikanten Zusammenhang zum NSI ist der Geburtsstillstand. In den 37 Fällen mit dieser Komplikation lag das durchschnittliche NSI bei $21,30 \mu\text{E/ml}$, wohingegen das mittlere NSI in Fällen ohne Geburtsstillstand nur einen Wert von $17,71 \mu\text{E/ml}$ erreicht. Dieser Unterschied kann als signifikant bezeichnet werden ($p = 0,034$). Die Gründe für einen Geburtsstillstand sind nicht direkt mit einer diabetischen Fetopathie oder einem GDM beziehungsweise DM vonseiten der Mutter in Verbindung zu bringen. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen erhöhtem NSI und Geburtsstillstand liefert der Umstand, dass auch Kinder mit hohem Geburtsgewicht ein erhöhtes NSI aufweisen, und eine fetale Makrosomie zu Verzögerungen im Geburtsverlauf führen kann (68).

Hauptauslöser für einen Geburtsstillstand am Beckeneingang sind kindliche Lagen, die mit einer vaginalen Geburt nicht in Einklang zu bringen sind, Schädel-Becken-Missverhältnisse, ein fetaler Hydrozephalus oder andere seltenere Geburtshindernisse wie beispielsweise Tumoren (18). In Beckenmitte sind die Gründe in einem sogenannten Kanalbecken oder in einer Wehenschwäche der Mutter zu finden. Kommt es zu einem Geburtsstillstand am Beckenboden, so kann dies durch regelwidrige Kopfhaltungen des Kindes verursacht sein, aber auch durch Knochen- und zu hohen Weichteilwiderstand bei der Mutter. (18).

Schulterdystokie, häufig vor allem bei präexistentem DM zu finden (21), trat in der Studienpopulation in 15 untersuchten Fällen auf. Das NSI unterscheidet sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,416$) beim Vergleich zwischen Geburten mit Schulterdystokie und Geburten ohne diese Komplikation. Auch Präeklampsie beziehungsweise HELLP-Syndrom wiesen keinen signifikanten Zusammenhang zu einem hohen NSI auf ($p = 0,198$). Selbiges gilt für die Schwangerschafts-induzierte Hypertonie ($p = 0,466$), die in 37 Fällen auftrat.

Fruchtwasseranomalien im Laufe der Schwangerschaft wurden im Patientinnenkollektiv mit 99 Polyhydramnion-Fällen und 36-maligem Auftreten eines Oligohydramnion relativ häufig verzeichnet. Zwar ist Diabetes mellitus ein bekannter Auslöser einer vermehrten Fruchtwasseransammlung (18), ein Zusammenhang mit erhöhten NSI-Werten konnte aber nicht festgestellt werden ($p = 0,317$). Auch das Oligohydramnion steht in der untersuchten Studienpopulation in keinem signifikanten Zusammenhang mit einem hohen NSI ($p = 0,253$).

In 24 Fällen kam ein Kind mit mindestens einer Fehlbildung zur Welt, wobei hier einfache Herzfehler genauso einfließen wie komplexere Fehlbildungen im Rahmen von Syndromen, wie beispielsweise der Trisomie 21 oder dem Prader-Willi-Syndrom. Das gemessene NSI ist jedoch im Falle einer Fehlbildung im Vergleich zur restlichen Studienpopulation nicht signifikant erhöht ($p = 0,252$). Die diabetische Embryopathie kann grundsätzlich nur bei präexistentem DM auftreten, da im Fall eines GDM die fetale Zuckerbelastung erst mit dem 2. Trimenon einsetzt (5). Feten produzieren Insulin erst ab der 8. SSW und passen zu diesem Zeitpunkt ihre Ausschüttung noch nicht veränderten Stoffwechsellanforderungen an (59). Dies könnte erklären, warum ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer kongenitalen Fehlbildung und hohen NSI-Werten unwahrscheinlich ist.

Einige weitere Schwangerschaftskomplikationen konnten in keinen signifikanten Zusammenhang mit erhöhtem NSI gebracht werden, darunter fallen ein vorzeitiger Blasensprung ($p = 0,998$), die bei weitem häufigste dokumentierte Komplikation ($n = 267$), ein pathologisches CTG ($p = 0,941$), missfärbiges Fruchtwasser ($p = 0,838$), SGA-Neugeborene ($p = 0,226$), das Atemnotsyndrom des Neugeborenen ($p = 0,566$) und auch das Amnioninfektionssyndrom ($p = 0,603$).

Fasst man die Ergebnisse der Studie zusammen, so ergibt sich folgendes Bild: Wurde bei der Mutter bereits vor Schwangerschaft ein DM festgestellt, so ist die Glukosebelastung des Fetus besonders hoch und die eigene Insulinproduktion wird in Folge reflektorisch stark gesteigert. Patientinnen mit GDM belasten hingegen ihr Kind weniger stark, wobei

die NSI-Werte trotzdem über den Werten von gesunden Schwangerschaften stehen. Die oberste Priorität in der Betreuung diabetischer Schwangerer ist daher eine sehr gute glykämische Einstellung. Diese kann auch präkonzeptionell nötig sein und sollte über die gesamte Schwangerschaft aufrechterhalten werden.

Alle untersuchten Patientinnen wurden im Bedarfsfall einer Therapie und weiteren speziellen geburtshilflichen Maßnahmen zugeführt, was möglicherweise die geringe Anzahl an Schulterdystokien und anderen, mit Diabetes assoziierten, Komplikationen erklären könnte. Jedoch wurden auch Fälle registriert, in denen Therapieansätze nicht beherzigt wurden und Patientinnen Kontrolluntersuchungen nicht wahrnahmen, was die glykämische Kontrolle in weiterer Folge enorm verschlechterte.

Ein großes Problem in der steigenden Rate an Patientinnen mit GDM sind die Langzeitfolgen. Postpartal steigt das Risiko, an DM Typ 2 zu erkranken, bedeutend an. *Feig et al.* (69) berichten, dass nach 9 Jahren bereits 20 % der von ihnen untersuchten Patientinnen chronisch an DM Typ 2 erkrankt waren. Diese Entwicklung ist nicht nur für die behandelnden Ärzte wichtig, sondern stellt auch volkswirtschaftlich und gesellschaftlich eine große Herausforderung dar.

Die Langzeitfolgen für Kinder aus GDM-Schwangerschaften sind jedoch umstritten. So stellte eine US-amerikanische Studie (70) fest, dass ein hohes Geburtsgewicht und GDM das Risiko für ein Metabolisches Syndrom im Kindesalter signifikant erhöhen. Andere Studien, wie beispielsweise *Whitaker et al.* (71), berichten von keinem Einfluss eines GDM auf Adipositas im Kindesalter.

Nichtsdestotrotz ist es wichtig, Schwangere mit GDM oder präexistentem DM intensiv zu betreuen, vielfach bedeutet das für die Patientinnen eine Überweisung in spezialisierte Zentren. Häufig kann nur so gewährleistet werden, dass die Therapie und deren Überwachung optimal vonstatten gehen und die Risiken für ein negatives fetales und maternales Outcome so gering wie möglich gehalten werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Statistik Austria. Gesundheitsbefragung 2006/07. 2008
- (2) The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May; 358(19):1991-2002
- (3) Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 May;198:525.e1-525.e5
- (4) Lawrence JM, Chen W, Contreras R, 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
- (5) Husslein P, Schneider H, Schneider KT. *Die Geburtshilfe*. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011
- (6) Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet*. 2003 Nov;362:9398:1777-1778
- (7) Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2207-2213
- (8) Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008
- (9) Pedersen J, Bojsen-Møller B, Poulsen H. Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 1954 Jan;15(1):33-52.

- (10) Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980 Dec;29(12):1023-35
- (11) Holzappel-Bauer M, Magnet E, Eder M, Haas J, Desoye G, Lang U. Insulinbestimmung aus dem Fruchtwasser versus mittlere Blutglukose zur Therapieentscheidung beim Gestationsdiabetes: Eine Analyse des kindlichen Outcome. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*. 2009;49(4):249-53
- (12) Haeusler MC, Konstantiniuk P, Dorfer M, Weiss PA. Amniotic fluid insulin testing in gestational diabetes: safety and acceptance of amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):917-20
- (13) Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy. *Clin Lab Med*. 2013 Jun;33(2):207-33
- (14) Li X, Wenig H, Xu C, Reece EA, Yang P. Oxidative stress-induced JNK1/2 activation triggers proapoptotic signaling and apoptosis that leads to diabetic embryopathy. *Diabetes*. 2012 Aug;61(8):2084-92
- (15) Yang P, Zhao Z, Reece EA. Activation of oxidative stress signaling that is implicated in apoptosis with a mouse model of diabetic embryopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):130.e1-7
- (16) Wu Y, Viana M, Thirumangalathu S, Loeken MR. AMP-activated protein kinase mediates effects of oxidative stress on embryo gene expression in a mouse model of diabetic embryopathy. *Diabetologica*. 2012 Jan;55(1):245-54
- (17) Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 1954 Aug;16(4):330-42
- (18) Dudenhausen JW, editor. *Praktische Geburtshilfe*. 21st ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co.; 2011

- (19) Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013
- (20) Bhat M, Ramesha KN, Sarma SP, Menon S, Ganesh Kumar S. Outcome of gestational diabetes mellitus from a tertiary referral center in South India: a case-control study. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Dec;62(6):644-9
- (21) Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med*. 2008 Jun;25(6):708-15
- (22) Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):436-41
- (23) Mahalakshmi MM, Bhavadharini B, Kumar M, Anjana RM, Shah SS, Bridgette A et al. Clinical profile, outcomes, and progression to type 2 diabetes among Indian women with gestational diabetes mellitus seen at a diabetes center in South India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 May;18(3):400-6
- (24) Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2824-8
- (25) Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2005-9
- (26) Handisurya A, Bancher-Todesca D, Schober E, Klein K, Tobler K, Schneider B et al. Risk factor profile and pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health*. 2011 Feb;20(2):263-71

- (27) Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: a nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004 Apr 17;328(7445):915
- (28) Wang Z, Kanguru L, Hussein J, Fitzmaurice A, Ritchie K. Incidence of adverse outcomes associated with gestational diabetes mellitus in low- and middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Apr;121(1):14-9
- (29) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2477-86
- (30) Khan R, Ali K, Khan Z. Socio-demographic Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2013 May;29(3):843-6
- (31) Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Dec;75(3):221-8
- (32) Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. The effect of maternal body mass index in women with diabetes. *Am J Perinatol*. 2014 Mar;31(3):249-56
- (33) Wahabi HA, Fayed AA, Alzeidan RA, Mandil AA. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. *BMC Endocr Disord*. 2014 Jun 13;14:47
- (34) McNamara H, Hutcheon JA, Platt RW, Benjamin A, Kramer MS. Risk factors for high and low placental weight. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014 Mar;28(2):97-105

- (35) Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, Cetin I. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta*. 2003 Apr;24(4):343-7
- (36) Salge AK, Rocha KM, Xavier RM, Ramalho WS, Rocha ÉL, Guimaraes JV et al. Macroscopic placental changes associated with fetal and maternal events in diabetes mellitus. *Clinics*. 2012 Oct;67(10):1203-8
- (37) Gheorman L, Pleşea IE, Gheorman V. Histopathological considerations of placenta in pregnancy with diabetes. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(2):329-36
- (38) Higgins MF, Russell NM, Mooney EE, McAuliffe FM. Clinical and ultrasound features of placental maturation in pre-gestational diabetic pregnancy. *Early Hum Dev*. 2012 Oct;88(10):817-21
- (39) White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Jan 115;130(2):228-30
- (40) Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A et al. Deutsche Diabetes Gesellschaft. [Place unknown]: Keller M, Matthaei S, Kreienberg R; Gestationsdiabetes mellitus (GDM) Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); 2011
- (41) WHO, editor. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO/NMH/MND/13.2. [Place unknown]: WHO; 2013
- (42) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676-82

- (43) 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):844-54
- (44) Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):103-13
- (45) Kun A, Tornóczy J, Tabák AG. The prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus in Hungary. *Horm Metab Res.* 2011 Oct;43(11):788-93
- (46) Dode MA, dos Santos IS. Non classical risk factors of gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cad Saude Publica.* 2009;25 Suppl 3:S341-59
- (47) Österreich. Mutter-Kind-Pass-Verordnung 2002. BGBl. II Nr. 470/2001. Wien: Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen; 2014
- (48) Bancher-Todesca D, Worda C, Klein K. [Place unknown]: Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Leitlinie Gestationsdiabetes; 2010 May 7
- (49) Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol.* 2006 Nov;108(5):1200-7
- (50) Chasan-Taber L, Schmidt MD, Pekow P, Sternfeld B, Manson JE, Solomon CG et al. Physical activity and gestational diabetes mellitus among Hispanic women. *J Womens Health.* 2008 Jul-Aug;17(6):999-1008
- (51) Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):223-9

- (52) Ruchat SM, Mottola MF. The important role of physical activity in the prevention and management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):334-46
- (53) Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln: Herold Gerd; 2014. S. 719-33
- (54) Greten H, Rinninger F, Greten T, editors. *Innere Medizin*. 13th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010
- (55) Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N: Northern Diabetic Pregnancy Survey Steering Group. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG*. 2008 Mar;115(4):445-52
- (56) Kautzky-Willer A, Weitgasser R, Lechleitner M. Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis (AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG). *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Dec;124 Suppl 2:66-9
- (57) Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4227-49
- (58) Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R. Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):483-90
- (59) Pape HC, Klinke R, Silbernagl S, Kurtz A, editors. *Physiologie*. 6th edition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010
- (60) Simental-Mendía LE, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Birth-weight, insulin levels and HOMA-IR in newborns at term. *BMC Pediatr*. 2012 Jul 7;12:94

- (61) Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O, Bodner J, Lechleitner M, Föger B et al. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jun;142(6):623-9
- (62) Sahasrabuddhe A, Pitale S, Raje D, Sagdeo MM. Cord blood levels of insulin and glucose in full-term pregnancies. *J Assoc Physicians India*. 2013 Jun;61(6):378-82
- (63) Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Nov;92(6):F430-4
- (64) Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, Meyer BA, Parisi VM. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 1):517-22
- (65) Weiss PA, Kainer F, Haas J. Cord blood insulin to assess the quality of treatment in diabetic pregnancies. *Early Hum Dev*. 1998 Jul 10;51(3):187-95
- (66) Aygün C, Oran O, Çağlar M, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit S. Cord blood insulin and C-peptide levels: correlations with birthweight. *Acta Paediatr*. 1998 Oct;87(10):1101-2
- (67) Statistik Austria. Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. 2014
- (68) Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):476-83
- (69) Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008 Jul 29;179(3):229-34
- (70) Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005 Mar; 115(3):e290-6

(71) Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics*. 1998 Feb;101(2):E9