

Aus der Klinik für Geburtsmedizin

der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Fetales Wachstum als Ergänzung zu
maternalen Blutzuckerwerten als Kriterium
zur Insulineinstellung bei Gestationsdiabetes**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Ryna Ostary Hadaina Fauzan

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Schäfer-Graf
2. Prof. Dr. med. W. Klockenbusch
3. Prof. Dr. med. T. Haak

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Gestationsdiabetes.....	6
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	6
1.1.2	Pathophysiologie des Gestationsdiabetes.....	6
1.1.3	Folgen des Gestationsdiabetes.....	7
1.1.3.1	Auswirkungen auf die Mutter.....	7
1.1.3.2	Auswirkungen auf das Kind.....	8
1.1.4	Risikofaktoren.....	9
1.1.5	Diagnostik und Screening des Gestationsdiabetes.....	9
1.1.6	Therapie.....	11
1.2	Makrosomie.....	11
1.2.1	Definition und Inzidenz.....	11
1.2.2	Einflussfaktoren des fetales Wachstums.....	12
1.2.3	Auswirkung fetaler Makrosomie.....	12
1.2.4	Diagnostik der Makrosomie.....	13
2	FRAGESTELLUNG.....	14
3	MATERIAL UND METHODEN.....	15
3.1	Patientinnenkollektiv.....	15
3.2	Studienbeschreibung.....	16
3.3	Durchführung des Glukosebelastungstests.....	20
3.4	Durchführung des Blutzuckertagesprofils.....	20
3.5	Datenerhebung und Datendokumentation.....	21

	4
3.6 Erhobene Parameter	21
3.6.1 Anamnese	21
3.6.2 Parameter des Glukosestoffwechsels	22
3.6.3 Fetale Ultraschallparameter.....	23
3.6.4 Entbindungsparameter.....	24
3.7 Statistik.....	25
4 ERGEBNISSE.....	26
4.1 Studienkollektiv	26
4.2 Ultraschalluntersuchungen	28
4.3 Insulintherapie.....	29
4.4 Glukosewerte	31
4.5 Schwangerschaftsausgang	32
4.5.1 Entbindung	32
4.5.2 Neonatales Outcome	34
4.5.2.1 Wachstum - Large for gestational age	35
4.5.2.2 Wachstum - Small for gestational age	37
4.6 Ergebnisse nach Carpenter und Coustan	39
4.7 Sekundäranalyse.....	44
5 DISKUSSION	48
5.1 Screening und Grenzwerte	49
5.2 Glukosestoffwechsel	51
5.3 Ultraschall.....	53
5.4 Insulintherapie.....	53
5.5 Einstellungsziele	54

	5
5.6 Schwangerschaftsausgang	56
5.6.1 Sectio	56
5.6.2 LGA.....	56
5.6.3 SGA.....	59
5.6.4 Verlegung	60
5.6.5 Hypoglykämie	60
5.7 Ressourcenumverteilung.....	61
ZUSAMMENFASSUNG.....	63
ANHANG.....	65
LITERATURVERZEICHNIS	79
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	91
LEBENS LAUF	92
PUBLIKATION	93
DANKSAGUNG	94
ERKLÄRUNG.....	95

1 Einleitung

1.1 Gestationsdiabetes

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Als Gestationsdiabetes mellitus (GDM) definiert man eine erstmals während der Schwangerschaft (SS) aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Diese Definition schließt die Möglichkeit der Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes Mellitus oder anderer spezifischer Formen während der Schwangerschaft ebenso ein wie präkonzeptionell bestehende, aber bislang nicht diagnostizierte Fälle von Typ-2-Diabetes mellitus¹.

Die Angaben zur Häufigkeit schwanken international von unter 1 bis zu 20 %. Die Prävalenz des GDM ist in erster Linie von der Häufigkeit des Typ-2-Diabetes Mellitus in der untersuchten Bevölkerung, dem methodischen Vorgehen und von den unterschiedlichen Bewertungskriterien für GDM abhängig ¹. Der GDM stellt nahezu 90 % aller durch einen Diabetes komplizierte Schwangerschaften dar ².

1.1.2 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes

Eine Schwangerschaft wird physiologischerweise durch eine zunehmende Insulinresistenz begleitet. Diese resultiert aus zunehmender maternaler Adipositas und antiinsulinären Einflüssen plazentarer Hormone. Durch die Tatsache, dass sich nach der Schwangerschaft der Stoffwechsel wieder normalisiert, liegt es nahe, dass die während der Schwangerschaft ansteigenden Hormone, wie Progesteron, Estriol, Prolaktin, Kortisol und humanem Plazentalaktogen (HPL), hauptsächlich an der Entwicklung der Insulinresistenz beteiligt sind. Beim Anstieg dieser Hormone vor allem im zweiten und dritten Trimenon kommt es zu einer verminderten Phosphorylierung des intrazellulären Insulinrezeptor-Substrat-1 (IRS-1) und demzufolge zur verminderten Glukoseaufnahme durch die Zelle ³⁻⁵, die bei Schwangeren mit GDM in stärkerem Ausmaß erscheint als bei gesunden Schwangeren. Sivan und Boden machten den bei Gestationsdiabetikerinnen besonders starken Anstieg der freien Fettsäuren während der SS durch lipolytische Plazentahormone für die verminderte IRS-1-Phosphorylierung und die damit verstärkte Insulinresistenz verantwortlich ⁶. Mit einer gesteigerten Insulinsekretion durch die β -Zellen des Pankreas wird versucht, den hieraus folgenden Blutglukoseanstieg zu kompensieren.

Bei GDM-Patientinnen jedoch wurde als übereinstimmendes Ergebnis von Studien ein Defekt der β -Zellfunktion gefunden 7-9, der die resultierende Hyperglykämie aufgrund der inadäquaten Insulinversorgung bei dieser Patientinnengruppe miterklärt. Entgegen der lange verbreiteten Vermutung konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass bei Schwangeren mit GDM die Insulinsekretion in Zusammenhang mit der steigenden Insulinresistenz zunimmt 10-12, jedoch im Vergleich zu gesunden Schwangeren in geringerem Maße und verzögert 5 trotz einer stärkeren Insulinresistenz bei GDM. Dies zeigt, dass die Insulinsekretion im geringen Verhältnis zur Insulinsensitivität steht, aber auf eine veränderte Sensitivität reagiert.

Daneben sollen bei Patientinnen mit GDM auch autoimmunologische Faktoren eine Rolle spielen. So wurden bei <10% der GDM-Patientinnen Immunmarker gegen Pankreas-Inselzellen (Inselautoantikörper) und gegen β -Zell-Antigene (Glutamatdecarboxylase) sowie die HLA-Merkmale DR3 und DR4 gefunden 13-17, die auch gehäuft beim Diabetes mellitus Typ I auftreten.

Ein Zusammenhang zwischen GDM und genetischen Veränderungen (SUR1-, Calpain 10-, C282Y-Gen) wurde ebenfalls beschrieben 18-21.

1.1.3 Folgen des Gestationsdiabetes

Hinsichtlich der Häufigkeit maternaler und vor allem neonataler Komplikationen besteht ein linearer Zusammenhang zu steigenden Blutzuckerwerten. Ein Schwellenwert fehlt jedoch.

1.1.3.1 Auswirkungen auf die Mutter

Schwangere mit GDM haben verglichen mit gesunden Schwangeren ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, unabhängig von Schwangerschaftserkrankungen, die dies induzieren könnten 22. Ebenso zeigt sich eine erhöhte Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen, die wiederum ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit darstellen 23. Daneben entwickeln Schwangere mit einer gestörten Glukosetoleranz häufiger eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sowie eine Präeklampsie 24-28. Bei der HAPO-Studie konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang entgegen der anfänglichen Vermutung unabhängig von zugrunde liegenden Risikofaktoren der Mutter für GDM, wie Adipositas und höheres Alter, ist und mit der Schwere der Glukosetoleranzstörung korreliert 27. Bei der Geburt beobachtet man ein erhöhtes Risiko für Kaiserschnittentbindungen und vaginal-operative Entbindungen 24, 28, 29, 35.

Angaben zur Wahrscheinlichkeit für das erneute Auftreten einer Glukosetoleranzstörung in der folgenden Schwangerschaft liegen zwischen 30 und 84 % 30, 36, abhängig von der untersuchten Population und den verwendeten Bewertungskriterien.

Bei ungefähr 15 % der Schwangeren mit GDM bleibt nach der Schwangerschaft der Diabetes mellitus (DM) bestehen 37, wobei ein kumulatives Risiko von ca. 40 - 50 % angegeben wird, zehn Jahre postpartal einen manifesten Diabetes zu entwickeln 1, 31. Hierbei ist das Risiko gesteigert bei erhöhten Blutglukose-Nüchternwerten und Insulinpflichtigkeit in der Schwangerschaft, bei der Diagnose des GDM vor 24 Schwangerschaftswoche (SSW), einem GDM in einer früheren Schwangerschaft, eingeschränkter Glukosetoleranz im postpartalen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) und Übergewicht 32-34.

1.1.3.2 Auswirkungen auf das Kind

Zu den charakteristischen Zeichen gehören die fetale Makrosomie mit Gefahr der Schulterdystokie und resultierender Erbscher Lähmung sowie das Zurückbleiben von funktionellen Reifungsprozessen von Lunge und Leber mit Entwicklung eines Atemnotsyndroms und einer Hyperbilirubinämie 28. Als weitere akute Folgen zählen eine Hypoglykämie, Hypokalzämie und Polyzythämie unmittelbar postnatal 38-41.

Die mütterliche Hyperglykämie führt zu einem erhöhten transplazentaren Glukoseangebot an den Feten, das stimulierend auf das fetale Pankreas und seine Insulinproduktion wirkt. Dies induziert eine B-Zell-Hypertrophie- und Hyperplasie. Das Pankreas wandelt sich peri- und intrainsular um. Es kommt zu einem Hyperinsulinismus, der zu einer vermehrten Glykogeneinlagerung in alle Organe, insbesondere in das Herz (Septumhypertrophie), in die Leber, in die Milz und in das subkutane Fett führt 42. Als Folge des Hyperinsulinismus (gesteigerte Lipogenese und Proteinsynthese; Hemmung der Lipolyse) sind die Kinder meist übergewichtig. Durch den gesteigerten Glukoseabbau entsteht über erhöhtes Bikarbonat und vermindertes CO₂ eine metabolische und respiratorische Alkalose, aufgrund deren der ionisierte Anteil des Kalziums erniedrigt ist. Die Neugeborenen sind hyperexzitabel. Die klinischen Symptome des fetalen Hyperinsulinismus werden unter dem Begriff der diabetischen Fetopathie oder auch Fetopathia diabetica zusammengefasst 43. Im Gegensatz zu Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes scheint die kongenitale Fehlbildungsrate nicht erhöht, da die hyperglykämischen Phasen erst nach der 20. Schwangerschaftswoche und damit nach Abschluss der Organogenese einsetzen 42.

Der Hyperinsulinismus erscheint als Grundursache sowohl der akuten als auch der langfristigen Auswirkungen des Gestationsdiabetes. So scheint die frühe Überbeanspruchung des Pankreas und der daraus resultierende degenerative Schaden bei diesen Kindern bereits im Schulalter zu verminderter Glukosetoleranz und Neigung für Adipositas zu führen 44, 45. Es zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen dem fetalen Insulinspiegel während der Schwangerschaft, dem intrauterinen Wachstum der Kinder und dem späteren Adipositasrisiko 42.

1.1.4 Risikofaktoren

Zu den mütterlichen Faktoren, die die Entstehung eines Gestationsdiabetes begünstigen, zählen als anamnestisch zu erhebende Risikofaktoren ein höheres Alter (>30), eine Adipositas (Body Mass Index präkonzeptionell > 27 kg/m²), eine positive Familienanamnese eines Diabetes mellitus bei Verwandten ersten Grades, eine vorausgegangene Schwangerschaft mit GDM oder mit einem makrosomen Kind > 4000g. Des Weiteren gelten eine habituelle Abortneigung, Kinder mit schweren kongenitalen Fehlbildungen oder Totgeburten in einer vorangehenden Schwangerschaft als Risikofaktoren. Die ethnische Zugehörigkeit scheint ebenfalls einen beträchtlichen Einfluss auf das Risiko für einen Gestationsdiabetes zu haben 40, 46. So haben beispielsweise asiatische Frauen wohl eine bis zu 11-fach höhere Prävalenz für GDM wie kaukasische Frauen 47.

Für eine bestehende Schwangerschaft sind folgende Faktoren als risikoreich anzusehen: eine Glukosurie in der Frühschwangerschaft, eine neu aufgetretene Glukosurie zu einem späteren Zeitpunkt, eine übermäßige Gewichtszunahme (>18 kg während der Schwangerschaft) sowie ein exzessives fetales Wachstum 2.

1.1.5 Diagnostik und Screening des Gestationsdiabetes

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft befürworten ein generelles Screening bei allen Schwangeren zwischen 24 und 28 SSW. Hierfür bietet sich eine einzeitige Untersuchung mittels eines 75g oralen Glukosetoleranztests (oGTT) oder ein zweizeitiges Vorgehen mittels eines 50g Suchtests an. Letzterer muss bei pathologischem Ergebnis (≥ 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l) durch den 75g oGTT komplettiert werden. Bei Schwangeren mit Risikofaktoren für einen GDM empfiehlt die Leitlinie den oGTT bereits in der Frühschwangerschaft und bei negativem Ausfall eine Wiederholung mit 24 bis 28 vollendeten SSW 1.

Wird die Testung jedoch, wie in den deutschen Mutterschaftsrichtlinien vorgesehen, nur bei Vorhandensein bestehender Risikofaktoren durchgeführt, bleiben bis zu 50% der Gestationsdiabetikerinnen unerkannt [48](#).

Die Diagnose des GDM gilt als gesichert, wenn mindestens zwei der drei Messwerte (nüchtern, eine Stunde und zwei Stunden postprandial) den Grenzwert überschreiten.

Tabelle 1: Grenzwerte des 75g oGTT nach Carpenter und Coustan

Messzeitpunkt	kapilläres Vollblut		venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
nüchtern	≥ 90	≥ 5,5	≥ 95	≥ 5,3
nach 1 h	≥ 180	≥ 10,0	≥ 180	≥ 10,0
nach 2 h	≥ 155	≥ 8,6	≥ 155	≥ 8,6

Bei Überschreiten nur eines Grenzwertes spricht man von einer eingeschränkten Glukosetoleranz (impaired glucose intolerance, IGT).

Diese Grenzwerte wurden von den 1964 von O'Sullivan entwickelten Originalwerten (90/165/145 mg/dl) [49](#) abgeleitet, die ursprünglich für eine Belastung mit 100g Glukose und die Messung aus venösem Vollblut galten. Diese Werte wurden entsprechend den veränderten Meßmethoden und Material angepasst, so dass die heute empfohlenen Grenzwerte nach Carpenter und Coustan [50](#) die beste Modifikation der Originalwerte darstellen [42](#).

Trotzdem sind die einzusetzenden Grenzwerte anhaltend Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die von O'Sullivan etablierten Grenzwerte und deren Modifikationen durch Carpenter und Coustan beruhen allein auf Untersuchungen zum mütterlichen Risiko, später im Leben einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln [49](#), [50](#). Es bleibt abzuwarten, wann anhand der 2008 veröffentlichten HAPO-Daten Grenzwerte zu den oGTT errechnet und neu festgelegt werden können. Bis dahin sollten die von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) empfohlenen Grenzwerte nach Carpenter und Coustan Verwendung finden [1](#).

1.1.6 Therapie

Die Behandlung Schwangerer mit GDM hat die Vermeidung v. a. fetaler Komplikationen zum Ziel. Hierbei wird die Konzentration auf die Normalisierung der mütterlichen Blutzuckerwerte gelegt. Am Anfang der Therapie steht die Einleitung einer bilanzierten Diät mit einer Ernährungszusammensetzung aus 50% Kohlenhydraten, 20% Eiweiß und 30% Fett. Die tägliche Kalorienzufuhr orientiert sich am Energiebedarf der normalen Schwangerschaft von 30 kcal/kg Körpergewicht, wobei adipösen Frauen mit einem prägravidem Body Mass Index (BMI) von $> 27 \text{ kg/m}^2$ eine reduzierte Kalorienmenge von 25 kcal/kg Körpergewicht empfohlen wird. Zur Überprüfung des Stoffwechsels werden die Schwangeren in die Blutglukoseselbstkontrolle mit Bestimmung von drei prä- und postprandialen Blutzuckerwerten eingewiesen. Es werden im Allgemeinen zwei Tagesprofile pro Woche empfohlen, die Häufigkeit der Selbstmessungen wird dem Verlauf kontinuierlich angepasst 1. Jovanovic-Peterson et al. konnten zeigen, dass bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes regelmäßige sportliche Betätigung durch den Glukoseverbrauch und die verbesserte Insulinsensitivität zur Senkung der Blutzuckerwerte beitragen 51. Zielbereich der Blutzuckereinstellung sind nüchtern (nü) $\leq 90 \text{ mg/dl}$, eine Stunde postprandial (pp) $\leq 140 \text{ mg/dl}$ und zwei Stunden postprandial (2hpp) $\leq 120 \text{ mg/dl}$. Gelingt die Stoffwechseleinstellung mittels der Ernährungsumstellung und Sport nicht, so ist eine Insulintherapie indiziert 1. In der Schwangerschaft ist die Gabe oraler Antidiabetika als effektiv beschrieben worden 52, 53. Diese Behandlung ist bislang nur im Rahmen von Studien möglich.

1.2 Makrosomie

1.2.1 Definition und Inzidenz

Eine einheitliche Definition von Makrosomie existiert nicht. Es beschreibt eher den Zustand eines abnormal großen Wachstums. Weit verbreitet ist der Begriff Makrosomie als ein absolutes Geburtsgewicht gleich oder größer 4000g oder 4500g. Dies hat den Vorteil, dass solch eine fixe Zahl sich einfach zu merken ist, berücksichtigt jedoch nicht den Einfluss des Gestationsalters oder anderer demographischer Variablen auf das Geburtsgewicht. Das large-for-gestational-age (LGA) - Neugeborene (>90 . Perzentile) ist in Relation zu seinem Gestationsalter definiert, wodurch so falsch negative Befunde bei Frühgeborenen vermieden werden können 54. Die Häufigkeit makrosomer Kinder wird mit 25 bis 42 % für diabetische Schwangere und mit 8 bis 10 % für nichtdiabetische Schwangere angegeben 55, 56.

1.2.2 Einflussfaktoren des fetales Wachstums

Die HAPO-Studie hat gezeigt, dass eine Makrosomie bei Gestationsdiabetes tatsächlich auf die erhöhten Blutzuckerwerte zurückzuführen und nicht primär durch die Adipositas der Mutter bedingt ist. Hierbei fiel auf, dass insbesondere hohe Nüchternblutzuckerwerte mit einer hohen Prävalenz von Makrosomie und Hyperinsulinismus korrelieren. Es stellte sich ein linearer Zusammenhang zwischen steigenden Blutzuckerwerten und Outcomeparametern dar, der, wie bereits durch andere Studien vermutet, bereits unterhalb der Kriterien für einen manifesten Diabetes bestand [27](#), [57](#), [58](#).

Neben der Hyperglykämie der Mutter scheinen aber auch noch weitere Größen, das fetale Wachstum mit zu beeinflussen. So wurden in der Literatur signifikante Zusammenhänge zwischen dem Geburtsgewicht und Triglyzeriden, Aminosäuren und Lipiden im Blut der Schwangeren nachgewiesen [56](#), [59-61](#). Als mütterliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines makrosomen Kindes gelten der prägravide BMI, die Parität, das Alter, die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und ein früherer Gestationsdiabetes oder die Geburt eines makrosomen Kindes in der Anamnese [27](#), [56](#), [62-71](#).

Außerdem hat die Plazenta als Schaltstelle zwischen dem mütterlichen und fetalen Kreislauf ebenfalls einen Einfluss auf das Wachstum des Feten [72](#).

1.2.3 Auswirkung fetaler Makrosomie

Große Feten, insbesondere mit einem Gewicht über 4000 g, haben ein mit dem Geburtsgewicht ansteigendes Risiko für perinatale Komplikationen [73](#). Für das Neugeborene bedeutet die Makrosomie eine erhöhte Gefahr für Geburtskomplikationen. Das Risiko ist bei großen Feten diabetischer Mütter am größten. Diese entwickeln einen größeren Schulterumfang und ein größeres Schulterumfang-Kopfumfang-Verhältnis, so dass das Risiko einer Schulterdystokie bei gleichem Geburtsgewicht im Vergleich zu nicht diabetischen Kontrollkollektiven um den Faktor 5 erhöht ist. In der Gewichtsklasse von mehr als 4500 g weisen diabetische Schwangerschaften eine nahezu 3-fach höhere Schulterdystokierate auf [55](#), [74](#). Neben den Verletzungen mit Plexuslähmung oder Klavikulafraktur erleiden die Kinder häufiger metabolische Störungen wie Hypoglykämien, Asphyxien und Azidosen [75](#). Aber auch Langzeitfolgen wie Adipositas, Diabetes oder möglicherweise gar Arteriosklerose im Erwachsenenalter wurden im Zusammenhang mit erhöhtem Geburtsgewicht beschrieben [44](#), [69](#), [76](#).

Die höhere Rate mütterlicher Komplikationen bei fetaler Makrosomie lässt sich zum Teil durch vermehrt auftretende Geburtsverletzungen, zum Teil aber auch durch die häufigeren Blutungsprobleme erklären. Höhergradige Dammrisse, Scheiden- und Vulvahämatome sowie Plazentalösungsstörungen und das Auftreten von Atonien lassen sich auf das Geburtstrauma und auf die Überdehnung des Uterus durch das große Kind zurückführen. Aufgrund dessen werden bei Frauen mit einer diagnostizierten fetalen Makrosomie häufiger Kaiserschnitte oder vaginaloperative Entbindungen durchgeführt [69](#), [77](#), [78](#).

1.2.4 Diagnostik der Makrosomie

Klinische Untersuchungsmethoden, wie die Leopold-Handgriffe oder die Symphysen-Fundus-Messungen, können nur $\frac{1}{4}$ der übergewichtigen Kinder korrekt diagnostizieren [77](#). Die Ultraschalldiagnostik stellt heute das wichtigste Verfahren zur fetalen Gewichtsschätzung dar. Diverse Formeln wurden auf den Vorhersagewert zur Makrosomie mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht, wie beispielsweise die Zunahme des biparietalen Durchmessers vom ersten zum zweiten Trimenon [79](#), die Kombination vom Fruchtwasserindex und Schätzwert [80-82](#), die Messung der Nabelschnurfläche [83](#) oder das Verhältnis des Kleinhirndurchmessers zum Abdomenumfang (AU) [84](#). Hierbei hat sich bei Diabetikerinnen der Abdomenumfang als besonders geeignet erwiesen, da das disproportionierte stammbetonte Wachstum der insulinresistenten Gewebe Leber und subkutanes abdominales Fettgewebe bei normal großem Kopf und Extremitäten normaler Größe erfasst wird. Die Messung des fetalen Bauchumfanges repräsentiert zudem am besten die Folgen einer diabetogenen Fetopathie [85](#), [86](#).

Obwohl Untersuchungen ergaben, dass ungefähr 90 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von mehr als 4000 g vor der Entbindung unentdeckt bleiben [87](#), ist das sonographisch bestimmte fetale Gewicht derzeit der sensitivste und objektivste Indikator für die Diagnostik einer Makrosomie.

2 Fragestellung

Die Makrosomie stellt das zentrale klinische Zeichen einer Fetopathia diabetica dar. Ziel der Behandlung von Schwangerschaften mit GDM ist die Reduzierung der Makrosomierate, um deren Komplikationen wie einer erhöhten Rate an Schulterdystokien, Sectiones sowie erhöhter mütterlicher und fetaler Morbidität zu senken. Leitlinien zur Therapie des Gestationsdiabetes konzentrieren sich auf eine Normalisierung der mütterlichen Blutzuckerwerte ohne Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren [1](#), [2](#), [38](#). Diese sich allein an den Blutzuckerwerten orientierende Therapie erfordert engmaschige Blutzuckerselbstkontrollen und eine Insulintherapie im beträchtlichen Maße [62](#). Außerdem beachtet man hierbei nicht die komplexen Faktoren, die fetales Wachstum beeinflussen können. Untersuchungen beschrieben neben der Glukose auch ein hohes Nährstoffangebot an Aminosäuren und Lipiden durch die Mutter als Stimulanzien fetalen Wachstums. Zum anderen aber spielt aber auch die unterschiedliche fetale Antwort auf die mütterliche Nährstoffversorgung eine Rolle in der fetalen Entwicklung [67](#).

Durch die metabolische Optimierung konnte die neonatale und maternale Morbidität zwar gesenkt werden, die Rate an Diabetes assoziierter Morbidität wie Makrosomie und Hypoglykämie mit den entsprechenden kurz- und langfristigen Folgen ist jedoch weiterhin deutlich erhöht. Ferner können niedrige mütterliche Blutzuckerwerte zum gegensätzlichen Risiko der Wachstumsrestriktion führen [88](#). Im Unterschied zum Standardmanagement ermöglicht eine sich an fetalen Kriterien orientierende Therapie, Schwangerschaften mit niedrigem Risiko für neonatale Morbidität zu erkennen und somit intensive Blutzuckerkontrollen sowie die Therapie auf Schwangerschaften mit hohem Risiko zu beschränken [89](#), [90](#). Es wurden fetale Kriterien wie Fruchtwasserinsulin [91](#) und fetales Wachstum auf ihren Nutzen zur Differenzierung in high- und low risk Schwangerschaften untersucht [85](#), [86](#).

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung eines Managements von Gestationsdiabetes, das auf dem sonographisch bestimmten fetalen Abdominalumfang in Kombination mit modifizierten Blutzucker-(BZ)-Zielwerten basiert im Vergleich zu einem Standardmanagement, das sich ausschließlich auf strenge Blutzuckerkontrollen beschränkt.

3 Material und Methoden

An dieser Studie hat eine Gruppe von Doktoranden mitgearbeitet, die über das ursprüngliche Design der Studie erhobene Daten zu unterschiedlichen Schwerpunkten ausgewertet haben. Meine Arbeit beschäftigt sich mit dem klinisch-therapeutischen Ansatz.

3.1 Patientinnenkollektiv

Die Probandinnen wurden im Zeitraum von Januar 2000 bis Januar 2003 über die Diabetessprechstunde der beiden größten Geburtskliniken Deutschlands (Vivantes-Klinikum Neukölln und Charité CVK) rekrutiert. Diese zwei Krankenhäuser verfügen über ein Patientenkollektiv mit ähnlichem ethnischen und sozialem Hintergrund.

Vor Eintritt in die Studie erhielten alle Patientinnen der Diabetessprechstunde eine Diätberatung, die Empfehlung zur regelmäßigen körperlichen Aktivität sowie eine Einführung in die Blutzuckerselbstkontrolle mittels eines Blutzuckermessgerätes mit integriertem Datenspeicher (Roche Diagnostics, Mannheim). In der empfohlenen Diät berechnete man für die Schwangerschaft einen Energietagesbedarf von 30 kcal/kg Körpersollgewicht. Bei übergewichtigen Patientinnen wurde eine Diät mit einer reduzierten Kalorienzufuhr von 25 kcal/kg Körpersollgewicht gewählt. Das Körpersollgewicht errechnet sich aus der Körpergröße in cm abzüglich 100.

Nach einwöchiger Diät und der Erstellung von mindestens zwei Blutzuckertagesprofilen wurde den Patientinnen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, die Teilnahme an der Studie angeboten:

1. das Vorhandensein eines Gestationsdiabetes, diagnostiziert durch das Erreichen oder Überschreiten von mindestens zwei der in der folgenden Tabelle aufgeführten drei Blutzuckerwerte eines zuvor durchgeführten 75g oralen Glukosetoleranztests.

Tabelle 2: von O'Sullivan und Mahan (1964) aufgestellte Grenzwerte

Messzeitpunkt	mg/dl	mmol/l
nüchtern	≥ 90	≥ 5,0
nach einer Stunde	≥165	≥ 9,1
nach zwei Stunden	≥145	≥ 8,0

2. keine Nüchtern- und Präprandial-Werte $\geq 120\text{mg/dl}$ ($6,6\text{mmol/l}$) und keine 2-Stunden-Werte $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/l}$), da Werte in dieser Höhe sehr wahrscheinlich durch einen präexistenten Diabetes bedingt sind
 3. Vorliegen einer Einlingsschwangerschaft zwischen 16 und 34 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW), festgestellt durch einen vor der 20.SSW durchgeführten Ultraschall, um den errechneten Entbindungstermin (ET) zu bestätigen
 4. keine mütterlichen Erkrankungen wie Hypertonus und untherapierte Hyperthyreose, die bekanntlich das fetale Wachstum beeinflussen können
 5. kein Konsum von mehr als 5 Zigaretten pro Tag, Alkohol und illegalen Drogen
- Probandinnen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, sowie Probandinnen mit Verständigungsproblemen wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

3.2 Studienbeschreibung

Nach schriftlicher Zustimmung der Probandinnen erfolgte die Randomisierung als Blockrandomisierung in einen von sechs Blöcken in Abhängigkeit von dem zum Rekrutierungszeitpunkt bestehenden Gestationsalter der Schwangerschaft:

1. Block	2. Block	3. Block	4. Block	5. Block	6. Block
<16 SSW	16/0-19/6	20/0-23/6	24/0-27/6	28/0-31/6	32/0-35/6

Die Probandinnen wurden innerhalb eines jeden Blockes per Zufallsprinzip einer der beiden Studiengruppen (Standard- bzw. Ultraschallgruppe) zugeteilt. Die Reihenfolge der Zuteilung wurde von einem Statistiker erzeugt.

Eine Insulineinstellung erfolgte bei Probandinnen der Standardgruppe (ST), wenn trotz Einhaltens der Diät mindestens je zwei erhöhte Werte in zwei Tagesprofilen oder je ein erhöhter Wert in vier Tagesprofilen (nüchtern $> 90\text{mg/dl}$, 2 h pp $> 120\text{mg/dl}$) während eines zweiwöchigen Zeitraumes auftraten. Hingegen erfolgte eine Insulineinstellung bei Probandinnen der Ultraschallgruppe (US), wenn der aus drei Ultraschallmessungen gemittelte Abdominalumfang des Feten über der 75. Perzentile für das entsprechende Gestationsalter lag. Dies geschah weitestgehend unabhängig von der Höhe der mütterlichen Blutzuckerwerte, solange diese nicht nüchtern und präprandial $> 120\text{mg/dl}$ und nicht 2 h pp $> 200\text{mg/dl}$ betrug. Bei Überschreiten dieser Grenzwerte wurden die Probandinnen der Ultraschallgruppe ungeachtet

der Ultraschallmessungen auf Insulin eingestellt. Dagegen wurde trotz eines Abdominalumfangs $> 75.$ Perzentile auf eine Insulingabe aufgrund des Hypoglykämierisikos verzichtet, sofern die mütterlichen Blutzuckerwerte nüchtern und präprandial < 80 mg/dl oder 2 h pp < 100 mg/dl ergaben oder die SS bereits zu weit fortgeschritten war ($> 36+0$ SSW).

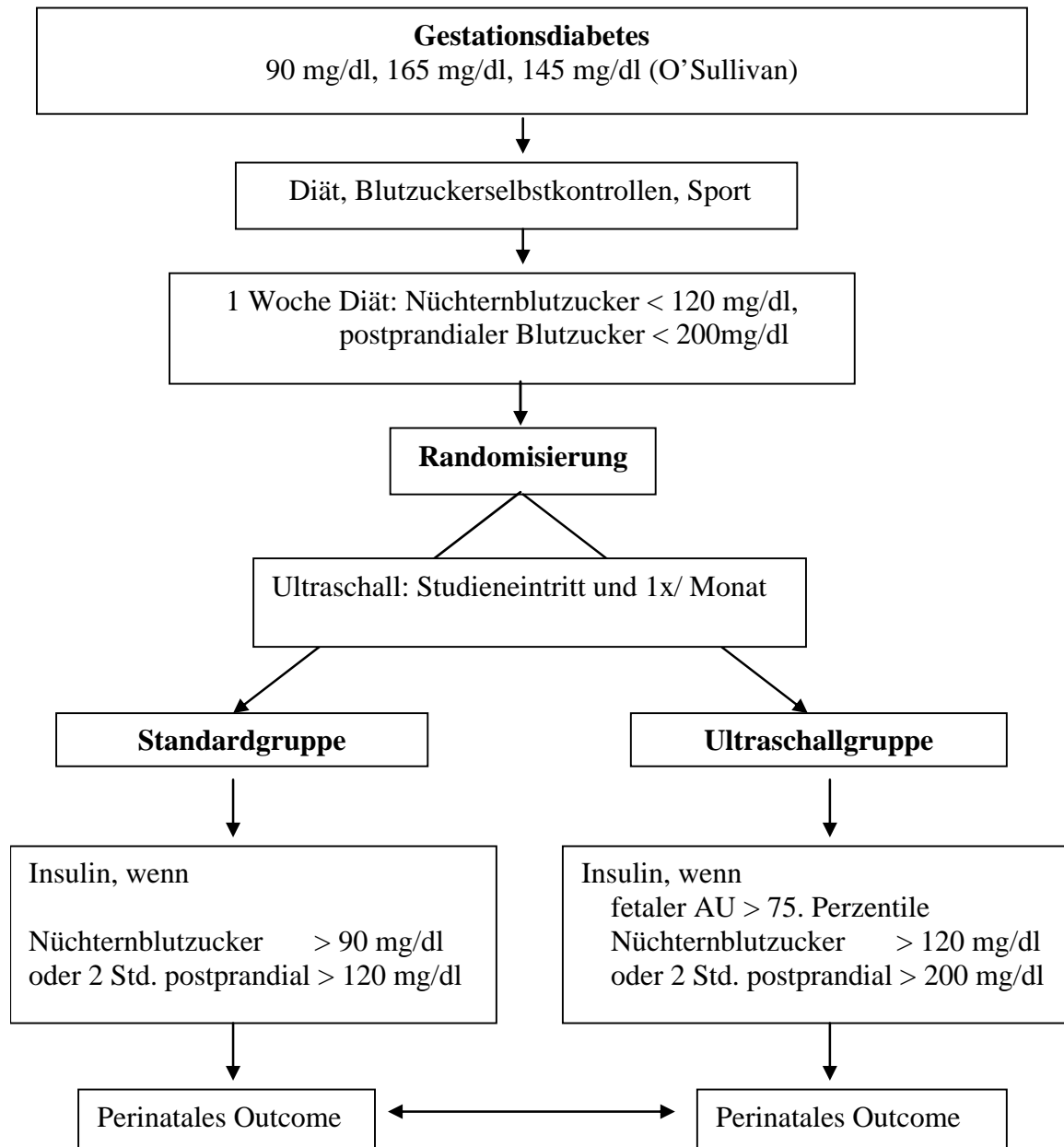


Abbildung 1: Studiendesign

Die Probandinnen wurden stationär auf Insulin eingestellt. Hierbei wurde eine intensivierete Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip gewählt, die von den Patientinnen nach erfolgter Anleitung selbständig vorgenommen wurde. Auf diese Art konnte die Insulinbehandlung individuell angepasst werden. Die Insulingabe erfolgte mit bis zu vier Injektionen pro Tag, und

zwar mit einem kurzwirksamen Normalinsulin (Actrapid® HM) zu den Mahlzeiten sowie einem NPH-Insulin (Protaphan® HM) zur Nacht mit Hilfe eines Pens der Firma Novo Nordisk unter täglicher Tagesprofilkontrolle.

Die kapillaren Blutglukosewerte der Standardgruppe sollten nüchtern und präprandial 90 mg/dl (5,0 mmol/l) und zwei Stunden nach Beginn der Mahlzeit 120 mg/dl (6,7 mmol/l) nicht überschreiten. Die Zielwerte in der Ultraschallgruppe waren hingegen niedriger gesetzt: Nüchtern- und präprandialer Blutzucker < 80 mg/dl, 2 h pp < 110 mg/dl. Die Probandinnen wurden in Abhängigkeit von dem Ausfall der Blutzuckertagesprofile in wöchentlichen bis dreiwöchentlichen Abständen zur Verlaufkontrolle wieder einbestellt.

Unabhängig von der Therapiegruppe erhielten alle Frauen bei Eintritt in die Studie und alle vier Wochen, also mit 20, 24, 28, 32 und 36 Schwangerschaftswochen, einen Ultraschall. Es wurde eine komplette Biometrie durchgeführt, bei der der fetale Abdominalumfang auf Höhe der Einmündungsstelle der Umbilikalvene in den Sinus venae portae dreimal gemessen wurde. Der hieraus berechnete Mittelwert wurde entsprechend dem Gestationsalter in eine Perzentilliste übertragen (Hadlock-Formel). Als Zeichen des erhöhten Risikos für ein makrosomes Wachstum wurde ein Umfangswert gleich oder größer der 75. Perzentile gewertet, der für die Probandinnen der Ultraschallgruppe eine Insulineinstellung indizierte.

Ab der 36. Schwangerschaftswoche wurde bei den Probandinnen wöchentlich ein CTG für die Beurteilung des kindlichen Befindens geschrieben. Bei auf Insulin eingestellten Probandinnen wurden bereits ab der 32. Schwangerschaftswoche zweimal pro Woche die kindlichen Herztöne und die Wehentätigkeit aufgezeichnet.

Bei Ausbleiben spontaner Wehentätigkeit einer insulinpflichtigen Probandin bei einem Gestationsalter von 40 SSW oder bei geburtshilflichen Komplikationen, die eine vorzeitige Geburt erforderte, wurde die Entbindung per Einleitung bzw. Kaiserschnitt geplant.

Unter der Geburt waren bei diätpflichtigen Probandinnen nur vereinzelte Blutzuckerkontrollen notwendig, da durch die körperliche Anstrengung ein Ansteigen der milde erhöhten Blutzuckerwerte verhindert wird. Bei insulinpflichtigen Probandinnen hingegen war eine engmaschigere Blutzuckerspiegelkontrolle notwendig. Etwa alle 2 Stunden wurde der kapillare Blutglukosewert bestimmt. Mittels kurzwirksamer Insuline strebte man Zielwerte zwischen 90 und 140mg/dl an. Unmittelbar nach der Entbindung wurden aus dem Nabelschnurblut Proben zur späteren Insulinbestimmung abgenommen. Diese wurden innerhalb von 30 Minuten nach der

Entnahme für zehn Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der verbleibende Überstand bis zur Bestimmung bei minus 80°C gelagert.

Insulin des Nabelschnurplasmas des Neugeborenen wurden mittels eines Radioimmunoassays bestimmt. Hierbei wurde der auf humanes Insulin spezifizierte RIA KIT der Firma Linco Research Inc. verwendet. Die Methode basiert auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion, bei der eine konstante Menge eines markierten Antigens mit unterschiedlichen Mengen nicht markierten Antigens aus der Probe um eine limitierte Zahl von Bindungsstellen auf einer konstanten Menge eines spezifischen Antikörpers kompetitiv konkurrieren. Die Menge an nicht markiertem Substrat bestimmt den Anteil des markierten Substrats, der sich an den Antikörper koppelt. Hierbei wurde radioaktives ¹²⁵I-markiertes Humaninsulin und ein humanes Insulinantiserum zur Bestimmung der Insulinmenge im EDTA-Plasma verwendet.

Die Plazenta wurde an die Abteilung für Paidopathologie und Plazentologie des Instituts für Pathologie der Charite verschickt. Nach dortiger histologischer Aufarbeitung der Plazenta wurde diese auf Reifungsstörungen untersucht.

Die neonatalen Blutzuckerwerte wurden 1, 3, 6 und 12 Stunden nach der Geburt aus dem Fersenblut des Neugeborenen bestimmt, da Kinder diabetischer Mütter aufgrund eines evtl. Hyperinsulinismus zur Hypoglykämie neigen. Es wurde auf baldiges Stillen geachtet. Beim Auftreten einer Hypoglykämie (< 40 mg/dl), die durch orale Fütterung allein nicht anstieg, und bei anderen neonatalen Komplikationen wurde das Neugeborene auf die neonatale Intensivstation verlegt und gemäß den Klinikleitlinien versorgt.

Innerhalb von 72 Stunden nach der Entbindung wurden bei den Neugeborenen die Umfänge von Kopf und Abdomen sowie Länge und Umfang des Femurs gemessen. Zeitgleich erfolgte mittels einem Wilken Skinfold Caliper die jeweils dreifache Messung der Hautfaldendicke der Neugeborenen an vier Stellen: 1. im Bereich des M. triceps brachii in der Mitte zwischen Acromion scapulae und Olecranon humeri, 2. an der Flanke, 3. subscapular und 4. in der Mitte des Femurs. Hierbei wurde die Haut der jeweiligen Stelle mit Daumen und Zeigefinger vom darunter liegenden Muskel abgehoben und der Hautfaldendickenmesser an die entstandene Hautfalte angesetzt. Neben dem hieraus gemittelten Wert wurden noch das Geburtsgewicht sowie die Geburtslänge vermerkt.

Die intra- und postpartale Versorgung erfolgte durch Ärzte und Hebammen der jeweiligen Klinik ohne Kenntnis des Studienarms, dem die Probandin angehörte.

3.3 Durchführung des Glukosebelastungstests

Der orale Glukosetoleranztest wurde morgens nach einer mindestens achtstündigen Nüchternperiode unter Verwendung des Dextro® O.G.T. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) durchgeführt, teilweise durch den Frauenarzt selbst, teilweise durch die Schwangerenberatung. Der Ablauf und die Bewertung des oralen Glukosetoleranztests erfolgten anhand der von O'Sullivan und Mahan 1964 aufgestellten Kriterien, mit der Abweichung, dass die Bestimmung aus Kapillarblut erfolgte, welches hierfür aus der Fingerbeere entnommen wurde. Nach der Blutentnahme zur Berechnung des Nüchternblutzuckers erhielten die Patientinnen 75g wasserfreie Glukose, gelöst in 300ml Saft. Dieser Saft sollte Raumtemperatur haben und innerhalb von fünf Minuten ausgetrunken werden. Nach 60 und 120 Minuten erfolgte die Messung des Blutzuckers mittels der Hexokinase-Methode im Kapillarblut. Diese bestimmt photometrisch das NADPH₂ nach enzymatischer Umsetzung von Glukose durch Hexokinase und ATP und anschließender Oxidation zu Glukonsäure-6-Phosphat und NADPH₂.

3.4 Durchführung des Blutzuckertagesprofils

Zur Erstellung eines Blutzuckertagesprofils sollten von den Probandinnen idealerweise mindestens sechs Messungen durchgeführt werden: morgens nüchtern vor dem Frühstück, vor dem Mittag- und Abendessen sowie jeweils zwei Stunden nach den Mahlzeiten. Die Blutzuckertagesprofile wurden von den Patientinnen selbst mit den Accucheck®-Blutzuckermessgeräten der Firma Roche (Roche Diagnostics, Mannheim) erstellt. Hierfür wurde mittels einer Stechhilfe jeweils ein Tropfen Kapillarblut aus der lateralen Fingerbeere gewonnen und auf den entsprechenden Teststreifen aufgebracht. Durch das Enzym Glucose-Dehydrogenase auf dem Teststreifen wird die Glucose in der Blutprobe in Gluconolacton umgesetzt. Bei dieser Reaktion entsteht ein elektrischer Strom, dessen Fluss proportional zur Glukosekonzentration ist und daraus das Gerät den Blutzuckerwert herleitet. Der Messbereich des Gerätes liegt laut Hersteller zwischen 10 und 600 mg/dl (0,6-33,3mmol/l) Glukose. Innerhalb weniger Sekunden konnten die Patientinnen die Werte vom Gerät ablesen. Diätetisch behandelte Probandinnen wurden gebeten, wöchentlich zwei Tagesprofile anzufertigen. Hingegen sollten auf Insulin eingestellte Probandinnen täglich ein Blutzuckertagesprofil erstellen.

3.5 Datenerhebung und Datendokumentation

Ein für die Studie erarbeiteter Datenerhebungsbogen (siehe Anlage) umfasste bei Studienaufnahme erfragte anamnestische Daten der Probandin, Daten zur aktuellen und zu vorherigen Schwangerschaften sowie Glukosestoffwechselfparameter bei Diagnose des GDM. Zudem wurden bei den Wiedervorstellungen der Probandinnen die Blutzuckertagesprofile sowie die Daten zu den Ultraschalluntersuchungen dokumentiert. Nach der Entbindung wurden anhand der Krankenakten retrospektiv Entbindungsdaten und durch den GDM bedingte Komplikationen sowohl der Mutter als auch des Neugeborenen erhoben. Die gesamten Daten wurden mittels Zahlen verschlüsselt und zur Auswertung in ein Statistikprogramm eingegeben.

3.6 Erhobene Parameter

3.6.1 Anamnese

Zunächst wurde eine allgemeine Anamnese mit Namen, Geburtsdatum zur Berechnung des zum Zeitpunkt der Rekrutierung bestehenden Alters der Patientin, Herkunft, familiärer Vorbelastung mit Diabetes und internistischen Vorerkrankungen, erhoben. Dokumentiert wurden außerdem die Einnahme von Medikamenten oder Drogen sowie bisherige Komplikationen während dieser Schwangerschaft.

In der geburtshilflichen Anamnese gingen die Parameter Gravidität (inklusive der bestehenden Schwangerschaft), Parität (inklusive der geplanten Entbindung), Aborte/ Abbrüche, Mehrlingsgravidität sowie der Zeitpunkt der letzten Regel mit dem berechneten und ggf. dem durch Ultraschall korrigierten Entbindungstermin ein. Des Weiteren wurden vorausgegangene Schwangerschaften mit GDM, dessen Therapie, die Geburt von makrosomen Kindern oder von Kindern mit Fehlbildungen sowie Z. n. Sectio oder Totgeburt erfragt, da diese einen Hinweis auf einen gestörten Glukosestoffwechsel geben könnten.

Das Gewicht (kg) zu Beginn und zum Ende der aktuellen Schwangerschaft sowie die Größe der Patientin wurden anamnestisch ermittelt. Nach der Formel $\text{Gewicht (kg)} / \text{Größe}^2 (\text{m}^2)$ ließ sich der BMI zu Schwangerschaftsbeginn errechnen.

3.6.2 Parameter des Glukosestoffwechsels

Dokumentiert wurden der Zeitpunkt (vollendete Schwangerschaftswoche) und der Ausfall des 75g oralen Glukosetoleranztests mit dessen Indikation sowie die Interpretation unter Berücksichtigung der Grenzwerte von O'Sullivan und der Grenzwerte von Carpenter/ Coustan.

Ebenfalls berücksichtigt wurde der bei Eintritt in die Studie bestimmte HbA1c-Wert. Dieser Wert gibt den Anteil des glykolytierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin an und dient zur Beurteilung der Blutzuckerstoffwechsellage der Probandin in den letzten sechs bis acht Wochen. Die Messung des HbA1c-Wertes erfolgte durch Säulenchromatographie mit dem Gerät Variat Biop Rad und Reagenzien der Firma Abott. Der Referenzwert für HbA1c lag bei $< 6,5\%$.

Die Werte der von den Probandinnen erstellten Blutzuckertagesprofile wurden in Abhängigkeit von dem jeweiligen Gestationsalter in sieben verschiedene Bereiche eingeteilt:

1. Bereich	2. Bereich	3. Bereich	4. Bereich	5. Bereich	6. Bereich	7. Bereich
12/0-15/6	16/0-19/6	20/0-23/6	24/0-27/6	28/0-31/6	32/0-35/6	36/0- Entbindung

Für jeden Bereich wurden die Mittelwerte der Nüchtern- bzw. präprandialen Werte sowie die Mittelwerte der postprandialen Werte jeweils in Abhängigkeit von der Therapie berechnet und anschließend in der Datenbank erfasst. Dabei wurden die Werte folgendermaßen unterschieden: Werte unter rein diätetischer Behandlung, Werte während einer Übergangsphase von rein diätetischer Behandlung in zusätzliche Insulintherapie sowie Werte unter seit mindestens zwei Wochen durchgeführter Insulintherapie.

Neben des somit erfassten Zeitpunktes für das Auftreten einer Hyperglykämie im Laufe der gesamten Schwangerschaft wurden auch der Zeitpunkt für das Auftreten eines fetalen Abdominalumfangs über der 75. Perzentile sowie der Zeitpunkt der damit erforderlichen Insulineinstellung entsprechend der Studiengruppe registriert. Auch festgehalten wurde der Grund für den eventuellen Verzicht auf eine Insulinisierung trotz eines Abdomenumfangs des Feten über der 75. Perzentile in der Ultraschallgruppe. Die Gründe für einen Verzicht wurden klassifiziert in: zu niedriger Blutzuckerwert, zu fortgeschrittenes Schwangerschaftsalter und sonstiges.

Weiterhin wurden die Dauer der Insulintherapie, die Insulindosis zu Beginn und zum Ende der Behandlung sowie die Zieldosis bestimmt. Zur Berechnung der Dauer der Insulintherapie wurden von dem Gestationsalter bei der Entbindung das Gestationsalter bei Insulineinstellung abgezogen. Die Anfangs- und die Enddosis wurden jeweils durch Zusammenfassung der Einheiten des langwirksamen, basalen Insulins und des kurzwirksamen Insulins errechnet. Als Zieldosis wurden pro Kilogramm Körpergewicht 0,9 I.E. Insulin bzw. ab 28 Schwangerschaftswochen 1 I.E. Insulin berechnet.

3.6.3 Fetale Ultraschallparameter

Die Probandinnen erhielten bei Eintritt in die Studie und alle vier Wochen, also mit 20, 24, 28, 32 und 36 Schwangerschaftswochen, einen Ultraschall (Accuson 128XP/10 mit 3 und 5 MHz Transducern). Bei der hierbei durchgeführten fetalen Biometrie wurden jeweils der biparietale Durchmesser (BPD), der Kopfumfang (KU), der quere Abdomendurchmesser (AC), der Abdominalumfang (AU) mit der dem Gestationsalter entsprechenden Perzentile, die Femurlänge (FL), das Vorliegen eines Oligo- bzw. Polyhydramnions, die Kindslage sowie dopplersonographisch der Resistance Index in der Arteria Umbilicalis (UARI) untersucht, bestimmt und dokumentiert. Der abdominale Umfang wurde auf der Höhe des Eintrittes der Umbilikalvene in den Sinus venae portae dreimal gemessen. Die Bestimmung der Perzentilen für den Abdominalumfang erfolgte nach Hadlock 1984. Als erhöhtes Risiko für ein exzessives fetales Wachstum galt ein Umfangswert gleich oder größer der 75. Perzentile. Außerdem wurde als Absolutwert das subkutane Fettgewebe am vorderen Abdomen auf Höhe der Messung des Abdominalumfangs gemessen. Des Weiteren wurde am Femur ebenfalls das subkutane Fettgewebe in Femurmitte gemessen und dessen prozentualer Anteil am Gesamtumfang bestimmt.

3.6.4 Entbindungsparameter

Die Entbindungsdaten beinhalten zum einen Daten zur Entbindung und zum anderen kindliche Daten.

Erfasst wurden das Entbindungsdatum, die Geburtennummer, der Aufnahmegrund, eventuell aufgetretene Komplikationen, der Geburtsmodus und die Indikation für eine operative Vorgehensweise.

Folgende Klassifikation für den Aufnahmegrund wurden gewählt: spontane Wehen, Blasensprung, Einleitung bei Makrosomie, Einleitung bei pathologischem CTG, Einleitung bei schlechter Stoffwechsellage und sonstige.

Der Entbindungsmodus wurde klassifiziert in: Spontanpartus, vaginaloperative Entbindungen und Sectio caesarea.

Die Indikationen für eine operative Entbindung wurden folgendermaßen zusammengestellt: Z. n. Resectio, Geburtsstillstand, geplante Sectio wegen Makrosomie, geplante Sectio wegen Plazenta praevia, geplante Sectio wegen Lageanomalie, Fetal Distress, Amnioninfektionssyndrom und geplante Wunschsectio.

Bei den kindlichen Daten wurden das Outcome, das Geschlecht, die Länge, der Apgar und das berechnete sowie das nach Reifezeichen bestimmte Gestationsalter dokumentiert. Außerdem wurden das Geburtsgewicht, das längenbezogene Geburtsgewicht und der BMI mit deren jeweiligen Perzentilen nach Voigt notiert. Aus dem direkt nach der Entbindung gewonnenen Nabelschnurblut wurden der arterielle pH-Wert und Base Excess, der Laktat- sowie der Hämoglobin- und Hämatokritwert dokumentiert. Ferner wurden die aus dem Nabelschnurblut bestimmten Insulinwerte erfasst. Das Gewicht der Plazenta sowie die pathologische Beurteilung zu Plazentareifungsstörungen wurden ebenfalls in der Datenbank festgehalten.

Es wurden die postpartalen Blutzuckerwerte der Neugeborenen dokumentiert. Außerdem wurden der höchste zu verzeichnende Bilirubinwert sowie eine bei Hyperbilirubinämie erfolgte Phototherapie erfasst. Des Weiteren wurde registriert, ob und aus welcher Indikation ein Neugeborenes in die Kinderklinik verlegt wurde sowie die dort gestellte Diagnose und die Dauer des dortigen Aufenthaltes.

Ebenso wurden die innerhalb von 72 Stunden nach der Entbindung bei den Neugeborenen gemessenen Umfänge von Kopf und Abdomen, die Länge und der Umfang des Femurs sowie die zeitgleich mittels einem Wilken Skinfold Caliper an vier Stellen (Trizeps, Flanke, subscapular

und Mitte des Oberschenkelknochens) erfolgten Messungen der Hautfaltendicke der Neugeborenen in die Datenbank aufgenommen.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Produktes „SPSS für Windows, Version 11,0“ (SPSS Chicago, IL).

Die Häufigkeitsunterschiede zwischen den Gruppen wurden auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des t-Tests bzw. ANOVA überprüft und die kategorialen Variablen mittels des Chi-Quadrat-Tests. Wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei einem p-Wert (p) kleiner 0,05 lag, wurde eine Signifikanz angenommen. $p < 0.05$ bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit kleiner als 5% ist, dass der gemessene Unterschied zwischen den zwei Vergleichsgruppen nur auf Zufall beruht. Zur Bewertung wurden die Mittelwerte ± 1 SD herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste 199 Frauen mit Gestationsdiabetes nach den Kriterien von O’Sullivan. Davon fielen 100 Frauen in die Standard-Gruppe und 99 Frauen in die Ultraschallgruppe. 12 Frauen haben die Studie nicht vollständig abgeschlossen (drop out-Patientinnen). Von den drei dropout-Patientinnen der Standard-Gruppe lehnten zwei eine Insulintherapie ab und eine Frau verließ die Studie. In der Ultraschall-Gruppe lehnten von den neun dropout-Patientinnen drei eine Insulintherapie ab und sechs verließen die Studie (Abbildung 2).

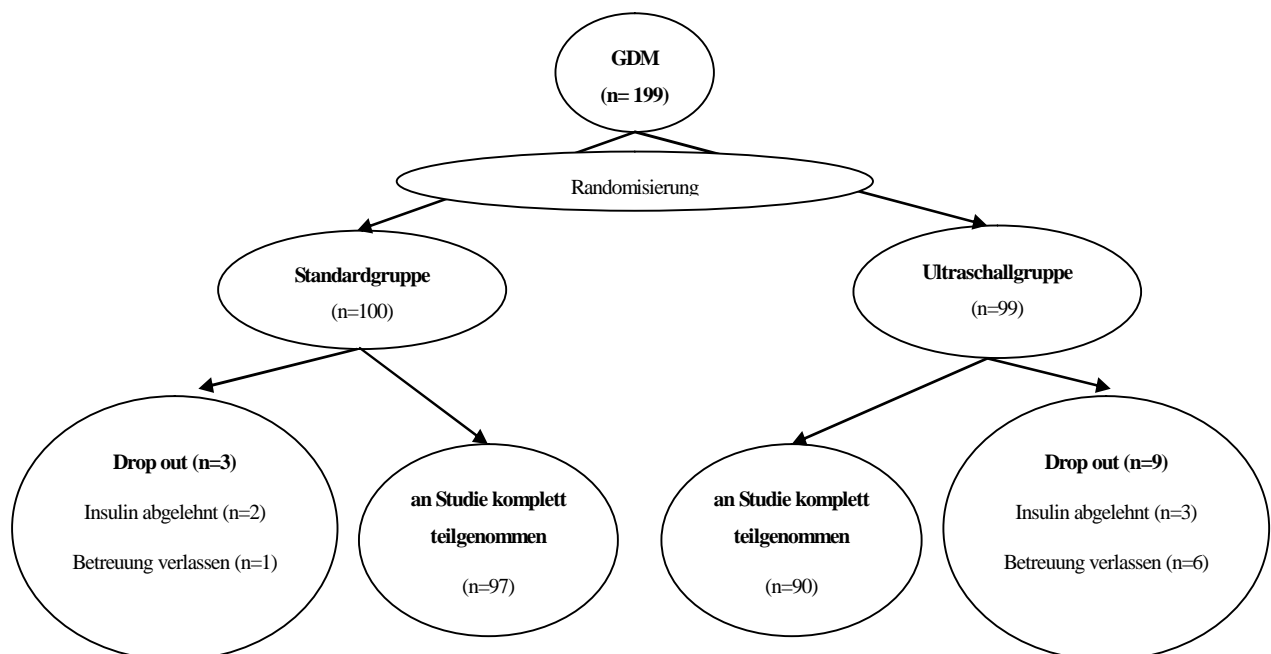


Abbildung 2: Studienkollektiv nach den Kriterien von O’Sullivan

Bei der Untersuchung mütterlicher und fetaler Charakteristika bei Studieneintritt konnte kein signifikanter Unterschied dieser Größen zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden. Das mütterliche Alter, die Parität, der BMI vor Schwangerschaft, der Anteil der Frauen mit GDM, Makrosomie oder einer Kaiserschnittentbindung in einer früheren Schwangerschaft oder mit Diabetes mellitus bei einem Familienmitglied ersten Grades unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Ebenso verhielt es sich hinsichtlich der Glukosewerte und des fetalen Abdomenumfangs bei Studieneintritt. Das durchschnittliche Alter der Probandinnen der Standardgruppe betrug $31,3 \pm 5,0$ Jahre mit einem Minimum von 18 und einem Maximum von

42 Jahren. In der Ultraschallgruppe waren die Probandinnen im Durchschnitt $31,0 \pm 5,6$ Jahre. Die Jüngste dieser Gruppe war 20 Jahre, die Älteste 42 Jahre alt. Tabelle 3 zeigt diese mütterlichen und fetalen Charakteristika des Studienkollektivs aufgeteilt in die entsprechende Studiengruppe.

Tabelle 3: Maternale Charakteristika, Glukosewerte und fetale Charakteristika bei Studieneintritt

	Standard-Gruppe (n = 100)	Ultraschall-Gruppe (n = 99)	p-Wert
Alter (Jahre)	$31,3 \pm 5,0$	$31,0 \pm 5,6$	0,68
Parität	$2,1 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1,3$	0,95
BMI vor SS (kg/m ²)	$28,4 \pm 6,6$	$26,9 \pm 5,9$	0,09
<u>Anamnestisch</u>			
DM in der Familie 1.Grades	33,0 % (33)	24,2 % (24)	0,11
GDM	14,0 % (14)	9,1 % (9)	0,19
Makrosomie (> 4000 g Geburtsgewicht)	9,0 % (9)	12,1 % (12)	0,31
Kaiserschnittentbindung	11,0 % (11)	12,1 % (12)	0,49
<u>Oraler Glukosetoleranztest</u>			
Gestationsalter beim oGTT	$26,1 \pm 4,3$	$26,2 \pm 4,3$	0,90
Nüchternwert (mg/dl)	$95,7 \pm 15,7$	$94,2 \pm 15,1$	0,49
1h-Wert (mg/dl)	$200,6 \pm 28,7$	$202,2 \pm 25,5$	0,68
2h-Wert (mg/dl)	$156,8 \pm 32,0$	$155,4 \pm 31,9$	0,76
HbA1c bei Studieneintritt (%)	$5,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 1,0$	0,29
Gestationsalter bei Studieneintritt	$29,0 \pm 3,8$	$29,0 \pm 3,4$	0,88
Fetaler Abdomenumfang \geq 75. Perzentile bei Studieneintritt	36,0 %	38,4 %	0,42

Der Mittelwert der HbA1c-Werte lag in der Standardgruppe bei $5,1 \pm 0,6$ % mit einem Minimum von 3,4 % sowie einem Maximum von 6,6 % und in der Ultraschallgruppe bei $5,2 \pm 1,0$ % mit einem Minimum von 3,7 % und einem Maximum von 11,7 %. Als normal gilt ein Wert zwischen 4,5 – 6,4 %.

4.2 Ultraschalluntersuchungen

Im Durchschnitt erhielten unsere Probandinnen im Laufe der Studie von uns drei Ultraschalluntersuchungen ($3,4 \pm 1,1$). 67 % aller Probandinnen erhielten drei oder vier Ultraschalluntersuchungen (1/3 drei, 1/3 vier).

Während des Studienverlaufs zeigten von der Gesamtpopulation 51,8 % (103) der Frauen einen fetalen $AU \geq 75$. Perzentile. Diese verteilten sich etwa jeweils zur Hälfte auf die beiden Studiengruppen. Unter den Probandinnen der Standardgruppe machten dies 51,0 % (51) und in der Ultraschallgruppe 52,5 % (52) Probandinnen aus.

Bei der Mehrheit der Frauen, die im Verlauf der Studie ein übermäßiges fetales Wachstum aufwiesen, zeigte sich dieser bereits bei der ersten Ultraschalluntersuchung (70 %). Bei zusätzlichen 20 % zeigte sich ein fetaler $AU \geq 75$. Perzentile bei der zweiten Ultraschalluntersuchung. Mit der dritten und vierten Untersuchung wurden jeweils 5,0 % entdeckt.

Probandinnen mit einem fetalen $AU \geq 75$. Perzentile in der Schwangerschaft zeigten dies im Durchschnitt mit $30,6 \pm 4,4$ SSW [15,5 – 39,4]. Rund 40 % der Probandinnen, die ein übermäßiges fetales Wachstum entwickelten, wurden mit dem Ultraschall mit 32 SSW entdeckt, 30 % mit dem Ultraschall mit 28 SSW. Jeweils 10 % der Feten mit einem $AU \geq 75$. Perzentile wurden mittels Ultraschall mit 24 und 36 SSW gefunden. Für 72,5 % der Frauen, bei denen mit 32 SSW erstmals ein $AU \geq 75$. Perzentile entdeckt wurde, war dies auch die erste Ultraschalluntersuchung und nur für 25,0 % die zweite und für 2,5 % die dritte.

4.3 Insulintherapie

In der Standardgruppe erfüllten 30 (30%) Probandinnen das Kriterium für eine Insulineinstellung, wovon allerdings nur 27 (27%) wirklich eine erhielten. Zwei der Probandinnen lehnten eine Insulintherapie ab, eine Probandin verließ die Studie.

In der Ultraschallgruppe zeigte sich bei 52 (52,5%) Probandinnen sonographisch ein Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile. Bei fünf (9,6 %) dieser Frauen wurde aufgrund des Hypoglykämierisikos auf eine Insulingabe verzichtet, da die mütterlichen Blutzuckerwerte nüchtern und präprandial < 80 mg/dl oder 2 h pp < 100 mg/dl betrug. Bei weiteren sieben war die SS schon zu weit fortgeschritten, so dass ihnen ebenfalls Insulin vorenthalten wurde. Es gab keine Probandin, die ungeachtet des Abdomenumfangs aufgrund zu hoher BZ-Werte (nüchtern und präprandial > 120 mg/dl und 2 h pp > 200 mg/dl) Insulin erhalten musste. Somit erfüllten insgesamt 40 (40,4%) Probandinnen der Ultraschallgruppe die Kriterien für eine Insulineinstellung. Von diesen 40 lehnten drei die Insulineinstellung ab und eine Probandin, die Insulin erhalten hätte sollen, bekam aufgrund einer Fehlberechnung des Abdomenumfangs dieses nicht. Folglich unterschied sich der Anteil der Frauen, die einer Insulintherapie zugeführt wurden, in diesen beiden Studiengruppen nicht signifikant (27,0% vs. 36,4%, ST vs. US, $p = 0,10$).

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Schwangerschaftswoche, in der die Insulintherapie begonnen wurde: $30,7 \pm 2,5$ SSW in der Standardgruppe vs. $30,6 \pm 3,0$ SSW in der Ultraschallgruppe, $p = 0,93$. So verhielt es sich auch hinsichtlich der Maximaldosis von Insulin mit durchschnittlich $67,2 \pm 38,2$ Einheiten in der Standardgruppe und durchschnittlich $78,2 \pm 39,4$ Einheiten in der Ultraschallgruppe ($p = 0,27$).

Bei den Frauen, die Insulin erhielten, betrug die durchschnittliche Dauer der Insulintherapie in dem Standardarm $8,3 \pm 2,8$ Wochen und in dem Ultraschallarm $8,1 \pm 3,5$ Wochen und war damit ähnlich ($p = 0,8$).

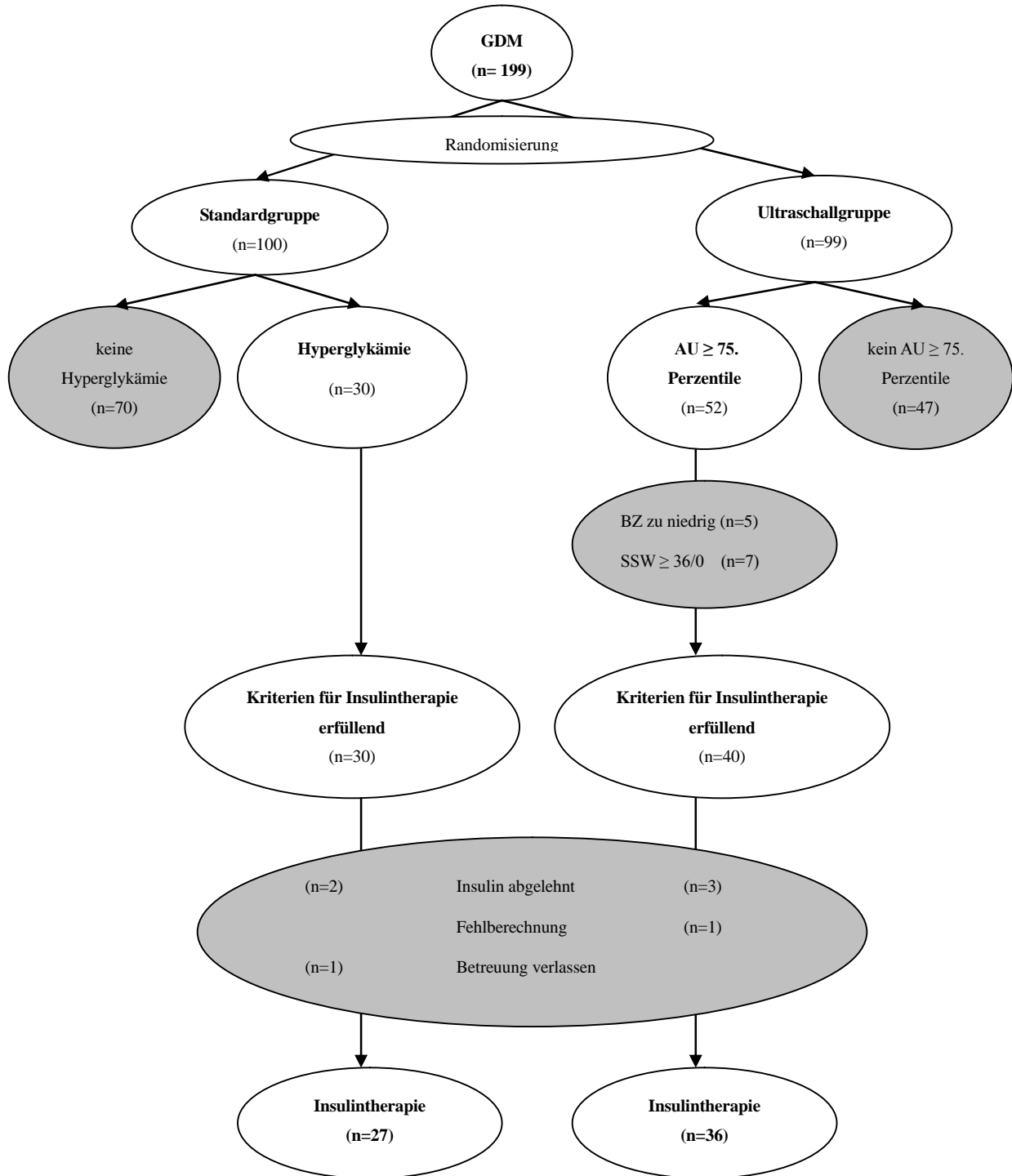


Abbildung 3: Übersicht über den Anteil der Frauen, die eine Insulintherapie erhielten

Tabelle 4: Angaben zur Insulintherapie während der Studie

	Standard-Gruppe (n=100)	Ultraschall-Gruppe (n=99)	p-Wert
Insulintherapie	27,0 % (27)	36,4 % (36)	0,10
SSW der Insulintherapie	30,7 ± 2,5	30,6 ± 3,0	0,93
Maximaldosis von Insulin (Einheiten)	67,2 ± 38,2	78,2 ± 39,4	0,27
Dauer der Insulintherapie (Wochen)	8,3 ± 2,8	8,1 ± 3,5	0,80

4.4 Glukosewerte

Die gesamten durchschnittlichen Blutzuckerwerte im Verlauf der Studie lagen nüchtern bei $85,9 \pm 10,5$ mg/dl und 2h postprandial bei $111,0 \pm 11,3$ mg/dl in der Standardgruppe bzw. nüchtern bei $85,1 \pm 8,2$ mg/dl und 2h postprandial bei $110,3 \pm 10,6$ mg/dl in der Ultraschallgruppe (p-Wert nüchtern 0,54, 2h pp 0,65).

Nur die Patientinnen betrachtet, die keine Insulintherapie erhielten, sind deren durchschnittlichen Blutzuckerwerte in den beiden Studiengruppen identisch.

Unter Insulintherapie allerdings lagen die Blutzuckerwerte mit durchschnittlichen Nüchternwerten von $85,2 \pm 8,5$ mg/dl und 2 h postprandialen Werten von $113,0 \pm 12,0$ mg/dl in der Standardgruppe signifikant höher als in der Ultraschallgruppe mit Nüchternwerten von $80,6 \pm 5,2$ mg/dl und 2h postprandialen Werten von $106,6 \pm 6,7$ mg/dl (p-Wert jeweils $< 0,05$). Dies entspricht den unterschiedlichen Zielwerten in den Studiengruppen laut Studienprotokoll. Es kam in der Ultraschallgruppe zu keiner behandlungsbedürftigen Hypoglykämie bei Frauen mit Euglykämie, die wegen eines fetalen Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile auf Insulin eingestellt wurden. Allerdings erhielten im Vorfeld fünf Probandinnen trotz eines Abdominalumfangs > 75 . Perzentile wegen zu niedriger Blutzuckerwerte (nüchtern und präprandial < 80 mg/dl oder 2 h pp < 100 mg/dl) kein Insulin aufgrund des hierbei höheren Hypoglykämierisikos.

Tabelle 5: Blutzuckerwerte während der Studie in mg/dl

	Standard-Gruppe	Ultraschall-Gruppe	p-Wert
<u>gesamten BZ - Werte</u>			
nüchtern	85,9 ± 10,5	85,1 ± 8,2	0,54
2 h postprandial	111,0 ± 11,3	110,3 ± 10,6	0,65
<u>BZ - Werte von Frauen ohne Insulintherapie</u>			
nüchtern	84,8 ± 10,6	84,9 ± 9,0	0,97
2 h postprandial	108,9 ± 10,7	109,6 ± 11,7	0,73
<u>BZ -Werte unter Insulintherapie</u>			
nüchtern	85,2 ± 8,5	80,6 ± 5,2	0,016
2 h postprandial	113,0 ± 12,0	106,6 ± 6,7	0,014

4.5 Schwangerschaftsausgang

4.5.1 Entbindung

Das Gestationsalter bei der Entbindung lag in der Standardgruppe bei durchschnittlich $39,3 \pm 1,3$ SSW mit einem Minimum von $34+0$ SSW und einem Maximum von $41+2$ SSW. Das durchschnittliche Gestationsalter in der Ultraschallgruppe war mit $39,0 \pm 1,9$ SSW ähnlich mit einem Minimum von $31+4$ SSW und einem Maximum von ebenfalls $41 + 2$ SSW. Die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft war in den Gruppen gleich: $12,1 \pm 12,0$ kg in der Standardgruppe vs. $11,5 \pm 7,1$ kg in der Ultraschallgruppe ($p=0,65$).

Insgesamt wurden jeweils rund 23 % (23) der Frauen der jeweiligen Studiengruppe eingeleitet. 68,0 % (68) der Kinder von Müttern der Standardgruppe und 73,7 % (73) der Kinder von Müttern der Ultraschallgruppe wurden spontan geboren ($p= 0,23$). Der Anteil der vaginal-operativen Entbindungen war in der Standardgruppe mit 13,0 % (13) höher als in der Ultraschallgruppe mit 8,1 % (8), jedoch nicht signifikant ($p=0,19$). Per Kaiserschnitt wurden in der Standardgruppe 19,0 % (19) und in der Ultraschallgruppe 18,2 % (18) der Kinder geboren.

Tabelle 6: Entbindungsparameter

	Standard-Gruppe (n = 100)	Ultraschall-Gruppe (n = 99)	p-Wert
Gestationsalter bei Entbindung	39,3 ± 1,3	39,0 ± 1,9	0,25
Einleitung	23,0 % (23)	23,2 % (23)	0,55
Gewichtszunahme in der SS (kg)	12,1 ± 12,0	11,5 ± 7,1	0,65
<u>Geburtsmodus</u>			
Spontanpartus	68,0 % (68)	73,7 % (73)	0,231
Vaginal-operativ	13,0 % (13)	8,1 % (8)	0,185
Sectio caesarea	19,0 % (19)	18,2 % (18)	0,514

Von den Frauen, die einen Kaiserschnitt erhielten, wurden sieben der Standardgruppe (7x Geburtsstillstand) und sechs der Ultraschallgruppe (3x Geburtsstillstand, 3x Fetal distress) eingeleitet. Die Indikationen für die Kaiserschnittentbindungen waren in den Gruppen ähnlich.

Tabelle 7: Indikationen für Sectio

	Standard-Gruppe (n=19)	Ultraschall-Gruppe (n=18)
Z. n. Resectio	21,1 % (4)	16,7 % (3)
Geburtsstillstand	47,4 % (9)	38,9 % (7)
Geplante Sectio bei Makrosomie	5,3 % (1)	5,6 % (1)
Geplante Sectio bei Lageanomalie	10,6 % (2)	11,1 % (2)
Fetal distress	21,1 % (4)	22,2 % (4)

Von den Patientinnen, die in der Anamnese bereits einen Kaiserschnitt hatten (11,0 % der Standardgruppe und 12,1 % der Ultraschallgruppe), haben jeweils rund 50 % erneut einen Kaiserschnitt erhalten (p = 0,58). Bei diesem Kollektiv erfolgte keine Einleitung.

4.5.2 Neonatales Outcome

Die Analyse der neonatalen Charakteristika ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geburtsgewichtes ($3371,2 \pm 500,3$ g vs. $3306,1 \pm 557,8$ g, $p=0,39$), der Rate an small-for-gestational-age- (SGA)–Kindern (13,0 % vs. 12,1 %, $p = 0,51$), an LGA-Kindern (10,0 % vs. 12,1 %, $p = 0,4$), neonataler Hypoglykämie (16,0 % vs. 17,0 %, $p=0,5$), intravenöser Glukoseinfusion (11,0 % vs. 9,1 %, $p= 0,41$), Nabelschnurinsulin ($9,3 \pm 6,5$ vs. $8,7 \pm 6,0$ $\mu\text{U/ml}$, $p= 0,59$) oder an Verlegungen (15,0 % vs. 14,1 %, $p= 0,51$). Die Hypoglykämie als Grund für eine Verlegung auf die Kinderstation machte einen Anteil von 53,3 % der Verlegungen der Standardgruppe sowie 35,7 % der Verlegungen der Ultraschallgruppe aus ($p>0,05$).

Tabelle 8: Neonatales Outcome

	Standard-Gruppe (n = 100)	Ultraschall-Gruppe (n = 99)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	$3371,2 \pm 500,3$	$3306,1 \pm 557,8$	0,39
SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)	13,0 % (13)	12,1 % (12)	0,51
LGA (Geburtsgewicht \geq 90. Perzentile)	10,0 % (10)	12,1 % (12)	0,40
Neonataler BMI (kg/m^2)	$13,0 \pm 1,2$	$12,8 \pm 1,5$	0,17
Neonataler BMI \geq 90. Perzentile	11,0 % (11)	14,1 % (14)	0,33
Summe der Hautfaltendicke (mm)	$13,2 \pm 3,2$	$14,1 \pm 3,4$	0,07
Hypoglykämie (< 40 mg/dl)	16,0 % (16)	17,0 % (16)	0,50
i. v. - Glukosesubstitution	11,0 % (11)	9,1 % (9)	0,42
Nabelschnurinsulin ($\mu\text{U/ml}$)	$9,1 \pm 6,2$	$8,8 \pm 6,8$	0,80
Verlegung in die Kinderklinik	15,0 % (15)	14,1 % (14)	0,51

Von den drei dropout-Patientinnen der Standardgruppe wurde keines der Kinder als SGA bzw. LGA geboren oder musste auf die Kinderstation verlegt werden. Von den neun dropout-Patientinnen der Ultraschallgruppe wurden drei Kinder als LGA und eines als SGA geboren.

Bis auf die Werte der Hautfaltendicke von drei Neugeborenen und Nabelschnurinsulin von vier Neugeborenen von Müttern, die die Studie nicht beendet haben, sind die neonatalen Daten vollständig.

4.5.2.1 Wachstum - Large for gestational age

Ein Geburtsgewicht \geq der 90. Perzentile entsprechend dem Gestationsalter wird als large-for-gestational-age bezeichnet.

Während des Studienverlaufs zeigten von der Gesamtpopulation 51,8 % (103/199) der Feten einen fetalen AU \geq 75. Perzentile. Bei den Kindern, deren Mütter dabei nur eine Diät erhielten, war die LGA-Rate bei Geburt mit 23,1 % höher als unter Müttern mit erhaltener Insulintherapie mit einer 14,3 % hohen LGA-Rate. ($p=0,18$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Anteil der LGA-Kinder unter den Feten, die jemals einen AU \geq 75. Perzentile im Verlauf der Studie zeigten, in Abhängigkeit von Diät oder Insulintherapie der Mutter

Feten mit jemals einem AU $>$ 75. Perzentile im Verlauf der Studie (n=103)			
	Diät (n=55)	Insulintherapie (n=48)	p-Wert
LGA (Geburtsgewicht \geq 90. Perzentile)	23,1 % (13)	14,3 % (7)	0,18

In Abbildung 4 erfolgt eine genauere Betrachtung der gesamten 22 LGA-Kinder dieser Studie. In der Standardgruppe wurden bis auf ein Kind alle LGA-Kinder von Müttern geboren, die sich aufgrund ihrer Blutzuckerwerte nur an die Diät halten sollten. Bei all diesen Frauen (bis auf eine) fand man sonographisch einen fetalen Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile, wovon 75 % wiederum diesen bereits bei Studieneintritt hatten. In der Ultraschallgruppe hatten sechs der 12 Mütter von LGA-Kindern kein Insulin. Fünf hiervon zeigten zwar sonographisch ein übermäßiges fetales Wachstum, wurden jedoch entweder wegen zu niedriger Blutzuckerwerte, einer zu fortgeschrittenen SSW, Therapieverweigerung oder einer Fehlberechnung des Abdomenumfangs nicht auf Insulin eingestellt. So ließ sich bis auf zwei Kinder bei allen LGA-Kindern (90 %) sonographisch ein fetaler Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile nachweisen.

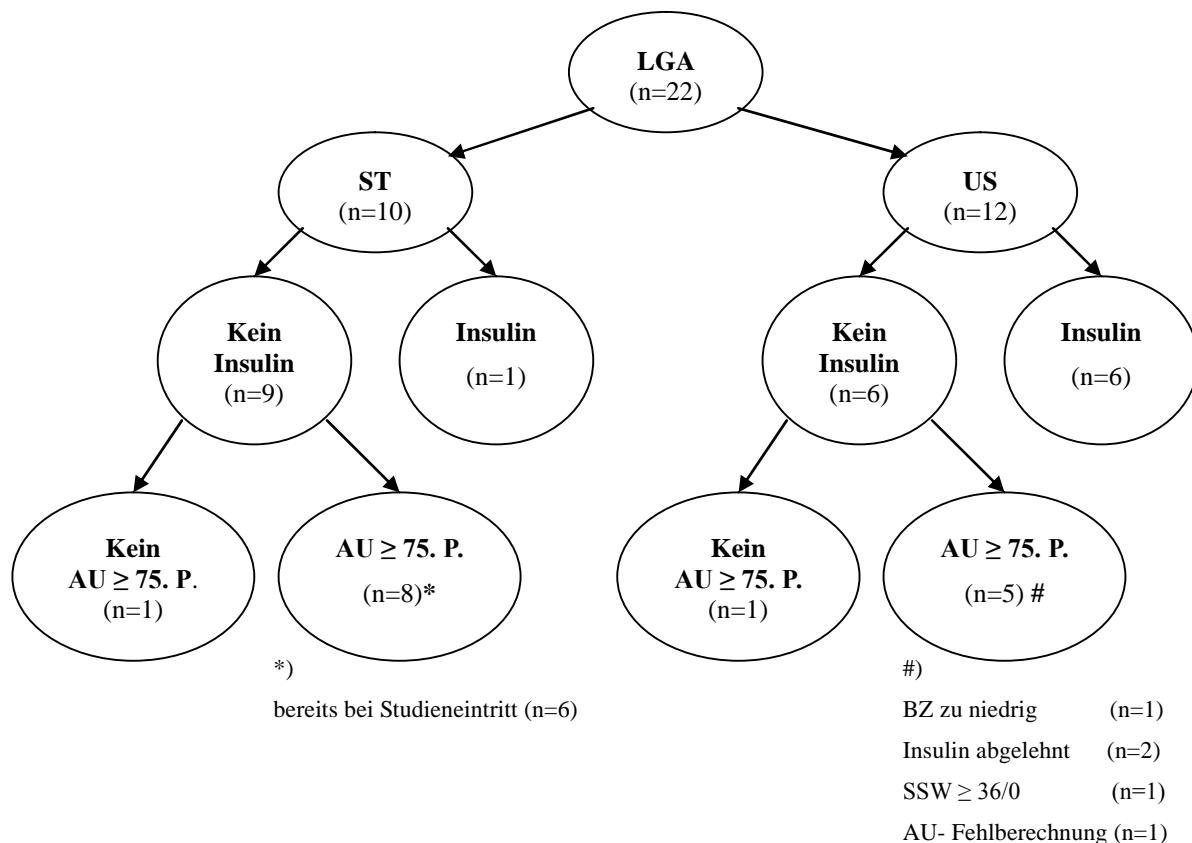


Abbildung 4: Übersicht über die LGA-Kinder beider Studiengruppen

Bei Betrachtung der Ultraschallprobandinnen, die aufgrund eines fetalen $AU \geq 75.$ Perzentile eine Insulintherapie erhielten, zeigt sich, dass diejenigen mit LGA-Kindern eine signifikant kürzere Therapiedauer hatten als die ohne ein LGA-Kind (Tabelle 10).

Tabelle 10: Dauer der Insulintherapie der US-Gruppe in Abhängigkeit von LGA

Ultraschallprobandinnen mit Insulintherapie(n=36)			
	LGA (n=7)	kein LGA (n=29)	p-Wert
Dauer der Insulintherapie (Wochen)	5,4 ± 3,3	8,8 ± 3,2	0,020

4.5.2.2 Wachstum - Small for gestational age

Ein Geburtsgewicht < der 10. Perzentile entsprechend dem Gestationsalter wird als small-for-gestational-age gewertet.

Die Untersuchung der Ultraschallgruppe bezüglich derer SGA-Fälle ergab, dass durch die Beschränkung der Insulintherapie auf die Risikofälle (fetaler $AU \geq 75.$ Perzentile) erwartungsgemäß signifikant weniger SGA-Kinder in diesem Subkollektiv geboren wurden (Tabelle 11).

Tabelle 11: SGA-Rate der Ultraschallgruppe in Abhängigkeit von der Therapie der Mutter

Ultraschallgruppe (n=99)			
	Diät (n=63)	Insulintherapie (n=36)	p-Wert
SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)	17,5 % (11)	2,8 % (1)	0,027

In der Standardgruppe jedoch zeigte sich dahingegen eine höhere SGA-Rate in dem Subkollektiv, dass ohne Berücksichtigung des fetalen Wachstums anhand der Blutzuckerwerte auf Insulin eingestellt wurde, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 12).

Tabelle 12: SGA-Rate der Standardgruppe in Abhängigkeit von der Therapie der Mutter

Standardgruppe (n=100)			
	Diät (n=73)	Insulintherapie (n=27)	p-Wert
SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)	11,0 % (8)	18,5 % (5)	0,25

Tabelle 13 zeigt, dass Mütter der Standardgruppe, die laut Studienprotokoll ohne Berücksichtigung des fetalen Wachstums auf Insulin eingestellt wurden, signifikant mehr SGA-Kinder aufwiesen als Mütter der Ultraschallgruppe, bei denen die Insulineinstellung aufgrund eines fetalen AU \geq 75. Perzentile erfolgte (18,5 % vs. 2,8 %, p=0,047).

Tabelle 13: SGA-Rate unter den Probandinnen mit Insulintherapie in den beiden Studiengruppen

Probandinnen mit Insulintherapie (n=63)			
	Standard-Gruppe (n=27)	Ultraschall-Gruppe (n=36)	p-Wert
SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)	18,5 % (5)	2,8 % (1)	0,047

4.6 Ergebnisse nach Carpenter und Coustan

Wir führten eine zusätzliche Analyse durch, in der die Frauen einbezogen wurden, die im Gegensatz zu den in dieser Studie genutzten Grenzwerten nach den höheren Grenzwerten von Carpenter und Coustan (90, 180, 155 and 140 mg/dl kapilläres Blut) die Diagnose eines GDM gestellt bekommen hätten. Diese Grenzwerte wurden von 161 (80,9 %) Frauen der Gesamtpopulation erreicht. Von diesen wurden 81 Frauen dem Standardarm und 80 Frauen dem Ultraschallarm zugeteilt.

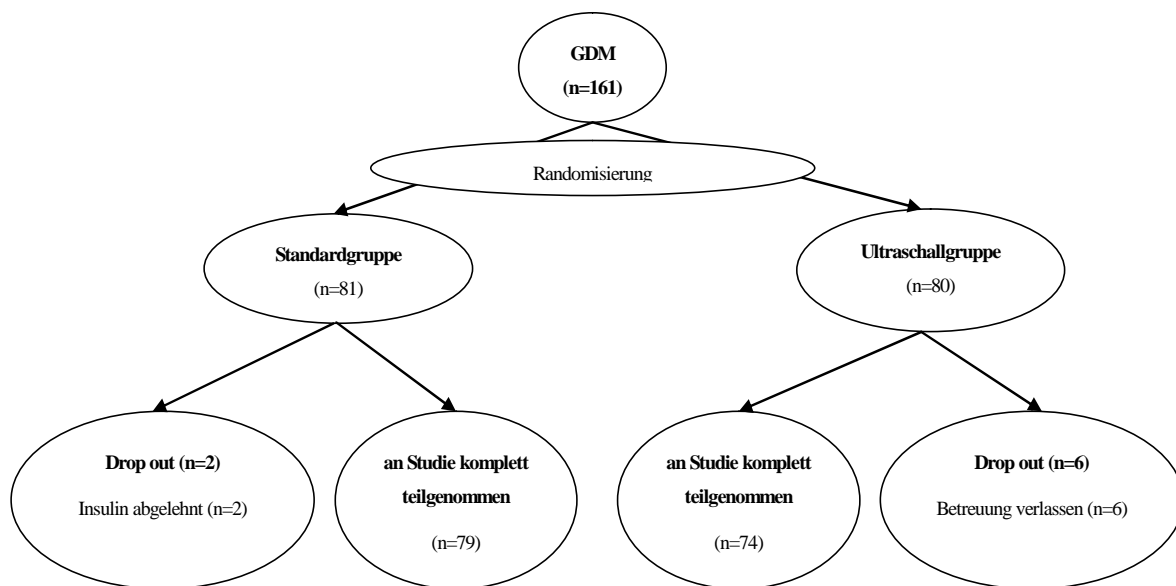


Abbildung 5: Studienkollektiv nach den Kriterien von Carpenter und Coustan

Die Primäranalyse wurde für diese Teilgruppe wiederholt.

Bei der Untersuchung mütterlicher und fetaler Charakteristika bei Studieneintritt konnte wieder kein signifikanter Unterschied dieser Größen zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden.

Tabelle 14: Maternale Charakteristika, Glukosewerte und fetale Charakteristika bei Studieneintritt

	Standard-Gruppe (n = 81)	Ultraschall-Gruppe (n = 80)	p-Wert
Alter (Jahre)	31,0 ± 5,3	31,2 ± 5,5	0,89
Parität	2,1 ± 1,2	2,1 ± 1,4	0,91
BMI vor SS (kg/m ²)	28,7 ± 6,7	27,5 ± 6,0	0,22
<u>Anamnestisch</u>			
DM in der Familie 1.Grades	35,8 % (29)	23,8 % (19)	0,07
GDM	16,0 % (13)	10,0 % (8)	0,18
Makrosomie (> 4000 g Geburtsgewicht)	11,1 % (9)	11,3 % (9)	0,59
Kaiserschnittentbindung	12,3 % (10)	10,0 % (8)	0,41
<u>Oraler Glukosetoleranztest</u>			
Gestationsalter beim oGTT	26,0 ± 4,1	26,2 ± 4,2	0,74
Nüchternwert (mg/dl)	97,5 ± 16,3	95,2 ± 14,9	0,36
1h-Wert (mg/dl)	205,2 ± 28,6	207,2 ± 24,9	0,65
2h-Wert (mg/dl)	158,0 ± 34,5	159,2 ± 33,6	0,83
HbA1c bei Eintritt (%)	5,1 ± 0,6	5,2 ± 0,6	0,50
Gestationsalter bei Studieneintritt	28,6 ± 3,6	29,0 ± 3,4	0,42
Fetaler Abdomenumfang ≥ 75. Perzentile bei Studieneintritt	35,8 % (29)	37,5 % (30)	0,48

Der Anteil der Frauen, die einer Insulintherapie zugeführt wurden, war in der Standard- und Ultraschallgruppe ähnlich (32,1 % vs. 36,3%, ST vs. US, $p = 0,35$). Die Differenz der Insulinrate war im Vergleich zur Gesamtpopulation geringer. Entsprechend der höheren Grenzwerte nach Carpenter und Coustan erhielten in der Standardgruppe dieser Subpopulation mehr Probandinnen Insulin als in der Standardgruppe der Gesamtpopulation (32,1 % vs. 27,0 %).

Keinen Unterschied in den Studiengruppen fand man auch hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer der Insulintherapie, der Maximaldosis von Insulin und der Schwangerschaftswoche, in der eine Insulintherapie begonnen wurde.

Tabelle 15: Angaben zur Insulintherapie

	Standard-Gruppe	Ultraschall-Gruppe	p-Wert
Insulintherapie	32,1 % (26)	36,3 % (29)	0,35
SSW der Insulintherapie	$30,5 \pm 2,4$	$30,8 \pm 3,0$	0,77
Dauer der Insulintherapie (Wochen)	$8,5 \pm 2,7$	$8,4 \pm 3,2$	0,91
Maximaldosis von Insulin (Einheiten)	$66,9 \pm 38,9$	$76,0 \pm 36,5$	0,38

Die Studiengruppen erreichten während der Studie ähnliche Blutzuckerwerte. Einen statistisch signifikanten Unterschied jedoch sahen wir wieder bezüglich der Blutzuckerwerte unter Insulintherapie.

Tabelle 16: Blutzuckerwerte während der Studie in mg/dl

	Standard-Gruppe	Ultraschall-Gruppe	p-Wert
<u>gesamten BZ - Werte</u>			
nüchtern	$86,8 \pm 10,8$	$85,4 \pm 8,4$	0,35
2 h postprandial	$112,5 \pm 11,2$	$111,2 \pm 11,2$	0,49

<u>BZ - Werte von Frauen ohne Insulintherapie</u>			
nüchtern	86,1 ± 11,3	85,9 ± 9,6	0,93
2 h postprandial	110,3 ± 10,7	110,7 ± 12,4	0,88
<u>BZ - Werte unter Insulintherapie</u>			
nüchtern	84,9 ± 8,6	80,4 ± 5,2	0,025
2 h postprandial	113,8 ± 11,6	107,3 ± 6,6	0,017

Auch die Parameter der Entbindung waren in beiden Studiengruppen ähnlich.

Tabelle 17: Entbindungsparameter

	Standard-Gruppe (n = 81)	Ultraschall-Gruppe (n = 80)	p-Wert
Gestationsalter bei Entbindung	39,2 ± 1,3	39,0 ± 1,8	0,52
Einleitung	22,2 % (18)	23,8 % (19)	0,57
Gewichtszunahme in der SS (kg)	11,0 ± 9,9	11,5 ± 7,6	0,72
<u>Geburtsmodus</u>			
Spontanpartus	64,2 % (52)	75,0 % (60)	0,09
Vaginal-operativ	13,6 % (11)	8,8 % (7)	0,24
Sectio caesarea	22,2 % (18)	16,3 % (13)	0,22

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geburtsgewichtes ($3335,2 \pm 516,3$ vs. $3291,1 \pm 560,6$ g, $p=0,60$), der Rate an SGA-Kindern (13,6 % vs. 13,8 %, $p = 0,58$), an LGA-Kindern (11,1 % vs. 11,3 %, $p = 0,59$), neonataler Hypoglykämie (16,0 % vs. 14,3 %, $p=0,47$), intravenöser Glukoseinfusion (11,1 % vs. 8,8 %, $p= 0,41$), Nabelschnurinsulin ($9,3 \pm 6,5$ vs. $8,7 \pm 6,0$ $\mu\text{U/ml}$, $p= 0,59$) oder an Verlegungen (14,8 % vs. 12,5 %, $p= 0,4$).

Tabelle 18: Neonatales Outcome

	Standard-Gruppe (n = 81)	Ultraschall-Gruppe (n = 80)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	3335,2 ± 516,3	3291,1 ± 560,6	0,60
SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)	13,6 % (11)	13,8 % (11)	0,58
LGA (Geburtsgewicht ≥ 90. Perzentile)	11,1 % (9)	11,3 % (9)	0,59
Neonataler BMI (kg/m ²)	13,0 ± 1,3	12,8 ± 1,5	0,38
Neonataler BMI ≥ 90. Perzentile	11,1 % (9)	16,3 % (13)	0,24
Summe der Hautfaltendicke (mm)	13,0 ± 3,2	14,00 ± 3,4	0,07
Hypoglykämie (< 40 mg/dl)	16,0 % (13)	14,3 % (11)	0,47
i. v. - Glukosesubstitution	11,1 % (9)	8,8 % (7)	0,41
Nabelschnurinsulin (µU/ml).	9,3 ± 6,5	8,7 ± 6,0	0,59
Verlegung in die Kinderklinik	14,8 % (12)	12,5 % (10)	0,42

4.7 Sekundäranalyse

Eine Sekundäranalyse wurde durchgeführt, um das Outcome der Patientinnen zu vergleichen, die, je nachdem ob sie die Standard- oder die auf das fetale Wachstum basierende Therapie erhielten, gemäß dem jeweiligen Studienprotokoll trotz gleicher Eigenschaften (Auftreten einer Hyperglykämie oder eines fetalen AU ≥ 75 . Perzentile) unterschiedlich behandelt wurden. Diese Untersuchung soll außerdem zeigen, in welchen Untergruppen und in welchem Ausmaß durch die Randomisierung sich die Therapie geändert hat.

Dazu wurden alle Fälle, die an der Studie komplett teilgenommen haben (97 Fälle im Standardarm, 90 Fälle im Ultraschallarm, insgesamt 94 % der Gesamtpopulation), durch Bewertung der Blutzuckertagesprofile dahingehend untersucht, ob sie im Laufe der Studie eine Hyperglykämie entwickelten, durch die sie sich laut Versuchsprotokoll der Standardgruppe einer Insulintherapie hätten unterziehen lassen müssen. Ebenso wurden die Bauchumfangsmessungen der Feten aller 187 Probandinnen analysiert, inwiefern diese im Laufe der Studie durch das Auftreten eines AU ≥ 75 . Perzentile das Kriterium für eine Insulineinstellung gemäß dem Studienprotokoll der Ultraschallgruppe erfüllten. Die 12 dropout-Patientinnen (Abbildung 2) wurden aus dieser Analyse raus genommen.

Es wurde eine Tabelle (Tabelle 19) erstellt, in der das Gesamtkollektiv in vier Subkollektive aufgeteilt wurde. Dies diente dazu, die Patientinnen mit gleichen Eigenschaften während der Schwangerschaft bezüglich des Auftretens einer Hyperglykämie und/ oder eines Abdomenumfangs des Feten ≥ 75 . Perzentile besser miteinander vergleichen zu können.

Tabelle 19: Neonatales Outcome von Frauen, die aufgrund des Studiendesigns unterschiedlich behandelt wurden (n=79, 42 %)

		Insulinpflichtige Hyperglykämie während der Schwangerschaft ?					
		Nein			Ja		
Während der Schwangerschaft	Kein Insulin	A		B			
		n = 75 (ST = 38, US = 37*) Kein Insulin in beiden Gruppen			ST (n = 17) Insulin	US (n = 18°) Kein Insulin	
	LGA	2,7 % (2)			LGA	5,9 % (1)	
	SGA	20,0 % (15)			SGA	35,3 % (6)	
	Hypoglykämie	18,7 % (14)			Hypoglykämie	11,8 % (2)	
	Verlegung	17,3 % (13)			Verlegung	5,9 % (1)	
	Sectio	14,7 % (11)			Sectio	17,6 % (3)	
		C		D			
		ST (n = 32) Kein Insulin	US (n = 12) Insulin	n = 33 (ST = 10, US = 23) Insulin in beiden Gruppen			
Mindestens 1x AU	LGA	21,9 % (7)	8,3 % (1)	LGA	26,1 % (6)		
	SGA	0 %	0 %	SGA	4,3 % (1)		
	Hypoglykämie	15,6 % (5)	8,3 % (1)	Hypoglykämie	18,2 % (6)		
	Verlegung	12,5 % (4)	8,3 % (1)	Verlegung	24,2 % (8)		
	Sectio	25,0 % (8)	8,3 % (1)	Sectio	24,2 % (8)		

In der Standardgruppe führte eine Hyperglykämie zur Insulineinstellung. In der Ultraschallgruppe ein AU \geq 75. Perzentile. Alle p-Werte für die Felder B und C lagen $>$ 0,05. *Schließt drei Frauen mit einem AU \geq 75. Perzentile ein, die aufgrund zu niedriger Blutzuckerwerte kein Insulin erhielten. °Schließt eine Frau mit einem AU \geq 75. Perzentile ein, die aufgrund einer Fehlberechnung des AU kein Insulin erhielt.

Kollektiv A bestand aus Frauen, deren Blutzuckertagesprofile keine Hyperglykämie und deren Feten bei den Abdomenumfangsmessungen nie einen AU \geq 75. Perzentile aufwiesen. Somit erhielten alle Frauen des Kollektivs A keine Insulintherapie, unabhängig davon, welchem Studienarm sie angehörten. Dies traf für insgesamt 40 % (75) aller Frauen zu (38 der Standardgruppe, 37 der Ultraschallgruppe, wobei hiervon drei keine Insulintherapie aufgrund zu niedriger Blutzuckerwerte erhielten).

Kollektiv D umfasste alle Frauen, die im Laufe der Schwangerschaft sowohl eine Hyperglykämie als auch einen Abdomenumfang des Feten ≥ 75 . Perzentile zeigten (33 von 187; 18 %). Bei all diesen 33 Frauen erfolgte eine Insulineinstellung gemäß den jeweiligen Studienprotokollen. Insulin erhielten die 10 Frauen der Standardgruppe aufgrund der Blutzuckerwerte und die 23 Frauen der Ultraschallgruppe aufgrund des fetalen Wachstums.

Somit wurden die Frauen innerhalb des Kollektivs A (kein Insulin) und D (Insulin) unabhängig ihrer Zuteilung zu einer der Studiengruppen gleich therapiert. D.h., dass sich durch die Zuteilung zur Standard- oder modifizierten Therapie für insgesamt rund 58 % (108 von 187) der Frauen die medizinische Behandlung (Insulin/ kein Insulin) nicht geändert hat.

In das Kollektiv B fielen alle Frauen, die im Laufe der Schwangerschaft eine Hyperglykämie, jedoch nie einen fetalen Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile entwickelten (17,6 %, 35/187). Hier wurden die Frauen gemäß ihrer Studiengruppenzugehörigkeit unterschiedlich behandelt. Die 17 Frauen des Standardarms erhielten aufgrund ihrer hohen Blutzuckerwerte eine Insulintherapie. Die 18 Frauen des Ultraschallarms bekamen aufgrund des unauffälligen fetalen Wachstums kein Insulin, wobei hiervon eine aufgrund einer Fehlmessung des Abdomenumfangs (fehlerhafte Zuordnung zur falschen Perzentile) keine Insulintherapie erhielt. Der 2h-pp-Blutzuckerwert war in der Standardgruppe entsprechend der Therapie signifikant niedriger als in der Ultraschallgruppe ($114,0 \pm 10,3$ vs. $121,7 \pm 9,1$ mg/dl, $p = 0,02$). Unabhängig davon, ob dieses Subkollektiv eine Insulintherapie oder nur eine Diät erhielt, war die LGA-Rate in beiden Studiengruppen gleich. Jedoch wies die Standardgruppe mit einer aufgrund der Blutzuckerwerte induzierten Insulinbehandlung doppelt so viele SGA-Kinder auf wie die Ultraschallgruppe (35% vs. 17%). Der Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ($p = 0,13$).

Zum Kollektiv C (44 von 187; 24 %) gehörten alle Frauen, die im Laufe der Schwangerschaft einen fetalen Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile, jedoch keine Hyperglykämie entwickelten (23,5 %, 44/187). Die Ultraschallgruppe wurde aufgrund des fetalen Wachstums auf Insulin eingestellt. Die Probandinnen der Standardgruppe erhielten gemäß ihrem Studienprotokoll aufgrund der Euglykämie keine Insulintherapie. Somit wurden in diesem Kollektiv die Frauen ebenfalls gemäß der Studiengruppenzugehörigkeit unterschiedlich therapiert. Der 2h-pp-Blutzuckerwert war in der Standardgruppe signifikant höher als in der Ultraschallgruppe, die Insulin erhielt ($108,2 \pm 10,2$ vs. $102,0 \pm 7,0$ mg/dl, $p = 0,04$). Es zeigten sich in der Standardgruppe fast dreimal so viele LGA-Kinder (21,9 % vs. 8,3 %, $p = 0,28$) und dreimal so viele

Kaiserschnittentbindungen (25 % vs. 8 %, $p = 0,22$) wie in der Ultraschallgruppe. Aufgrund der geringen Fallzahl erreichte der Unterschied jeweils keine statistische Signifikanz.

Durch die Randomisierung hat sich für 42 % (79/187) der Frauen die medizinische Behandlung verändert.

Auf Insulin verzichtet wurde bei 43 % (18 von 41) der hyperglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe (siehe Kollektiv B und D), da sie sonographisch kein übermäßiges fetales Wachstum aufwiesen. Die SGA-Rate konnte im Vergleich zu den Frauen, die trotz eines fetalen $AU < 75.$ Perzentile Insulin aufgrund erhöhter Blutzuckerwerte erhielten, verringert werden. Das Weglassen von Insulin bei hyperglykämischen Frauen mit sonographisch vermeintlich geringem Risiko führte nicht zum Anstieg der Makrosomierate.

Zusätzlich Insulin erhielten 24 % (12/49) der euglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe aufgrund eines übermäßigen fetalen Wachstums (siehe Kollektiv A und C). Hierbei traten weniger LGA-Kinder und Sectiones auf.

5 Diskussion

Die hier vorgestellte Studie zeigt die Auswertung eines Managements von Gestationsdiabetes, das auf dem fetalen Abdominalumfang in Kombination mit großzügigen Blutzucker-Zielwerten basiert im Vergleich zu einem Standardmanagement, das sich ausschließlich auf strenge Blutzuckerkontrollen beschränkt.

Es wurden 199 Frauen in die Studie eingeschlossen, die nach den Kriterien von O'Sullivan (90/165/145 mg/dl) einen Gestationsdiabetes diagnostiziert bekommen haben. Maternale Charakteristika, Glukosewerte und fetale Parameter unterschieden sich nicht bei Eintritt in die Studie zwischen der Standardgruppe (n=100) und der Ultraschallgruppe (n=99).

In der Standardgruppe entwickelten 30 % (30) der Probandinnen eine Hyperglykämie, was laut Studienprotokoll eine Insulintherapie erforderte. In der Ultraschallgruppe hingegen wurde die Insulintherapie aufgrund eines fetalen AU \geq 75. Perzentile eingeleitet, was bei 40,4 % (40) dieser Probandinnen festgestellt wurde. Der Anteil der Frauen, die letztendlich auf Insulin eingestellt wurden, unterschied sich nicht in diesen beiden Gruppen (27,0 % vs. 36,4 %, ST vs. US, p=0,10). Die Glukosewerte während der Studie konnten bis auf die unter der Insulintherapie keine Unterschiede aufweisen (NÜ-BZ $85,2 \pm 8,5$ mg/dl und 2 h pp $113,0 \pm 12,0$ mg/dl in der Standardgruppe vs. NÜ-BZ $80,6 \pm 5,2$ mg/dl und 2h pp $106,6 \pm 6,7$ mg/dl in der Ultraschallgruppe, p-Wert jeweils $< 0,05$). Das war durch die niedrigeren Zielwerte unter Insulintherapie in der Ultraschallgruppe bedingt.

Keinen signifikanten Unterschied ergab die Analyse der Outcomeparameter zwischen den beiden Studiengruppen bezüglich des Geburtsgewichtes, der Rate an Kaiserschnitten, SGA- und LGA-Kindern, neonataler Hypoglykämie, intravenöser Glukoseinfusion, Nabelschnurinsulin oder an Verlegungen. Identische Ergebnisse erhielten wir bei der Untersuchung der 161 Frauen (80,9 % der Gesamtpopulation), die die Kriterien für einen GDM nach den Grenzwerten von Carpenter und Coustan (90/180/155 mg/dl) erfüllten.

Es folgte eine Sekundäranalyse der Patientinnen, die an der Studie vollständig teilgenommen haben (94 %, 187/199). Unter allen Frauen, die als gemeinsame Eigenschaften im Laufe der Studie eine Hyperglykämie, jedoch nie einen AU \geq 75. Perzentile entwickelten (17,6 %, 35/187), wiesen die Frauen der Standardgruppe doppelt so viele SGA-Kinder auf wie die der Ultraschallgruppe (35% vs. 17%). Unter all den Frauen hingegen, bei denen als gemeinsame Eigenschaften im Studienverlauf keine Hyperglykämie, jedoch ein AU \geq 75. Perzentile

festgestellt wurde (23,5 %, 44/187), zeigte sich in der Standardgruppe eine dreimal so hohe LGA-Rate (21,9 % vs. 8,3 %) und eine dreimal so hohe Sectorate (25 % vs. 8 %) wie in der Ultraschallgruppe. Bei 43 % (18/41) der hyperglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe wurde auf Insulin verzichtet, wodurch eine Verringerung der SGA-Rate erzielt werden konnte. 24 % (12/49) der euglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe erhielten zusätzlich Insulin, wodurch die LGA- und Sectorate in der Folge niedriger waren. Somit bekamen 34 % (30/90) der Ultraschall-Patientinnen durch Berücksichtigung der fetalen Wachstumsparameter eine andere Behandlung, als die sie unter alleiniger mütterlicher Blutzuckerkontrolle bekommen hätten.

Während der Studie wurde bei 51,3 % (103) der Gesamtpopulation ein fetaler AU \geq 75. Perzentile festgestellt, wobei 70 % dieser Feten diesen bereits bei der ersten Ultraschalluntersuchung zeigten. Ebenfalls 70 % wurden mit dem Ultraschall bei 28 und 32 SSW diagnostiziert. Unter all den Feten mit jemals einem AU \geq 75. Perzentile im Studienverlauf war die LGA-Rate mit 23,1 % bei diätetisch eingestellten Frauen höher als unter den Frauen mit Insulintherapie mit 14,3 %.

Unter all den Frauen, die auf Insulin eingestellt wurden, bekamen Frauen der Standardgruppe, die laut Studienprotokoll ohne Berücksichtigung des fetalen Wachstums Insulin erhielten, signifikant mehr SGA-Kinder als Frauen der Ultraschallgruppe, bei denen die Insulineinstellung aufgrund eines fetalen AU \geq 75. Perzentile erfolgte (18,5 % vs. 2,8 %).

5.1 Screening und Grenzwerte

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt des oGTT betrug in unserem Kollektiv 26 SSW, was in dem angeratenen Zeitraum zur Durchführung des Blutzuckerscreenings liegt. Aktuelle Leitlinien der DDG empfehlen bei allen Schwangeren eine einzeitige Untersuchung mit dem 75 g oGTT zwischen 24 und 28 SSW 1. Der oGTT fiel in den beiden Studiengruppen mit einem mittleren Nüchternblutzuckerwert von 95,7 mg/dl vs. 94,2 mg/dl, einem 1h-Wert von 200,6 mg/dl vs. 202,2 mg/dl und einem 2h-Wert von 156,8 mg/dl vs. 155,4 mg/dl (ST vs. US) ähnlich aus.

In dieser Studie wurden 199 Frauen eingeschlossen, die zu Beginn der Studie nach den damals gängigen Kriterien von O'Sullivan einen Gestationsdiabetes diagnostiziert bekommen haben. Zurzeit gibt es (noch) keine Einigung hinsichtlich der diagnostischen Kriterien für einen GDM. International existieren unterschiedliche Festlegungen der Schwellenwerte und Kriterien zur Definition eines Gestationsdiabetes. Die von uns zu dem Zeitpunkt genutzten Grenzwerte

(90/165/145 mg/dl) für GDM sind niedriger als die von der American Diabetes Association (95/180/155 mg/dl venöses Plasma), die seit 2001 von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (95/180/155 mg/dl venöses Plasma, 90/180/155 mg/dl Kapillarblut) und die von der Weltgesundheitsorganisation (110/ / 140 mg/dl Kapillarblut) empfohlenen 1, 2, 92. Es wurden demnach auch Frauen von uns behandelt, die in anderen Ländern und derzeit auch hier (noch) als vermeintlich gesund gelten. Die von Carpenter und Coustan 1982 publizierten Kriterien 50 und die der WHO sind derzeit die am weitesten gebräuchlichen Grenzwerte. In dieser Studie waren die Ergebnisse unter Verwendung der Kriterien nach Carpenter und Coustan (80% unseres Kollektivs) so gut wie identisch. Die Differenz der Insulintherapie fiel hierbei geringer aus. Aufgrund der stärker gestörten Glukoseintoleranz dieser Frauen ist der Anteil an Frauen, die das Kriterium für eine Insulineinstellung erfüllten, in der Standardgruppe gestiegen (27,0% nach O'Sullivan, 32,1% nach Carpenter und Coustan). Die Grenzwerte nach Carpenter und Coustan stellen eine Modifikation der Originalwerte von O'Sullivan und Mahan 49 dar. Diese orientieren sich jedoch am Risiko der Mutter, postpartal einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, statt am Schwangerschaftsergebnis. Außerdem gibt es Untersuchungen zu Schwangerschaften mit einer so genannten eingeschränkten Glukosetoleranz (IGT - impaired glucose tolerance), bei der nur ein Grenzwert überschritten wurde. Hierbei wurde aber auch eine im Vergleich zu nicht-diabetischen Schwangerschaften erhöhte Morbidität beobachtet 57, 93-96. Sermer et al. fanden ebenso in einer großen prospektiven Studie des Toronto Tri-Hospital eine Assoziation zwischen der zunehmenden Glukoseintoleranz und dem allmählichen Anstieg der mütterlichen und kindlichen Komplikationen, und zwar in einer Population, die die Kriterien für GDM nicht erreichten 58. Die daher anhaltende Diskussion zu den Grenzwerten soll durch die HAPO-Studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) ein Ende finden. Es wurde bei 25.000 Schwangeren verblindet ein oGTT zwischen 24 und 28 SSW durchgeführt und bis zu einem festgelegten Höchstwert unabhängig von dem Ergebnis keine Diabetestherapie eingeleitet. Das Auftreten von definierten primären und sekundären Outcomeparametern wurde mit der Höhe der einzelnen BZ-Werte des oGTT verglichen. Hierbei zeigte sich ein enger, kontinuierlicher Zusammenhang zwischen mütterlichen Blutglukosespiegeln unterhalb der Kriterien für einen manifesten Diabetes mellitus und allen geburtshilflichen Outcomeparametern, die sowohl kindliche als auch mütterliche Komplikationen umfassen. Die Bestimmung von einheitlichen Grenzwerten aus den Daten der HAPO-Studie gilt es aber noch abzuwarten 27.

5.2 Glukosestoffwechsel

In der Standardgruppe zeigten sich mittlere Blutzuckerwerte von nüchtern $85,9 \pm 10,5$ mg/dl und 2h pp $111,0 \pm 11,3$ mg/dl. Bei 30 % der Standardgruppe trat im Laufe der Studie eine Hyperglykämie auf (BZ-Werte trotz Diät nüchtern > 90 mg/dl, 2 h pp > 120 mg/dl). Da das Risiko der perinatalen Morbidität mit dem mütterlichen Blutzuckerspiegel korreliert, konzentriert sich die gängige Therapie des GDM bisher auf die Normalisierung der mütterlichen Blutzuckerwerte durch Diät, körperliche Betätigung und bei Notwendigkeit mit Insulin [1](#), [2](#), [38](#). Hierdurch konnte in Studien der Schwangerschaftsausgang verbessert werden bzw. eine perinatale Morbidität reduziert werden [39](#), [97](#). Langer et al. fanden bei Frauen mit einem unbehandelten GDM eine signifikant höhere Rate an ungünstigem Schwangerschaftsergebnis als bei stoffwechselgesunden Frauen, definiert als Totgeburt, Makrosomie, neonatale Hypoglykämie, Polyzythämie oder Hyperbilirubinämie mit 59% vs. 11 %. Bei behandelten GDM-Patientinnen betrug die Rate noch 18 % [40](#). 2007 untersuchten González-Quintero et al. in einem Kollektiv von 3218 Frauen mit GDM die Auswirkung einer suboptimalen Blutglukosekontrolle auf das neonatale Outcome. Hierbei entdeckten sie einen signifikanten Unterschied zum Nachteil des Kollektivs mit suboptimalen Blutglukosewerten hinsichtlich des Auftretens von LGA, neonataler Hypoglykämie oder Hyperbilirubinämie im Vergleich zu dem Kollektiv (63,1 %), in der die dortigen Einstellungsziele (nüchtern < 95 mg/dl, 1h pp < 140 mg/dl, 2 h pp < 120 mg/dl) erreicht wurden [98](#).

Durch Normalisierung mütterlicher Blutzuckerwerte mittels Diät oder Insulintherapie ließ sich die Rate eines ungünstigen Schwangerschaftsergebnisses zwar reduzieren [66](#), die Makrosomie bleibt aber mit seinen perinatalen und Langzeitfolgen ein ernsthaftes Problem, das immer noch in bis zu 30 % der Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes auftritt [41](#), [64](#), [99](#). González-Quintero zeigten, dass trotz optimaler Blutzuckerwerte bei 24 % der Neugeborenen mindestens einer der folgenden ungünstigen Schwangerschaftsergebnisse auftrat: Makrosomie, LGA, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie oder Totgeburt [98](#). Der Therapieansatz zur Erzielung einer Euglykämie beachtet nicht die komplexen Faktoren, die sich auf das fetale Wachstum bei GDM auswirken können. Auch können nach Weiss et al. Steal-Phänomene bewirken, dass die Mutter scheinbar normale Werte aufweist, während im Körper des Fetus ein Hyperinsulinismus herrscht [100](#). Neben der Hyperglykämie der Mutter scheinen auch andere das fetale Wachstum beeinflussende Größen eine Rolle zu spielen [101](#). Untersuchungen erfolgten zum Einfluss von Faktoren, wie Aminosäuren [60](#), [61](#) und Lipiden [59](#) sowie Variationen der plazentaren

Transportfunktion, die in unterschiedlich hohem Maße zur Entwicklung der Makrosomie führen sollen. In einer retrospektiven Studie fanden Zawiejska et al. eine signifikante Assoziation zwischen dem Geburtsgewicht und HbA1c, Triglyzeriden und dem Nüchternwert des oGTT 56. Außerdem scheint der Fet auf die Nährstoffversorgung durch die Mutter individuell unterschiedlich zu reagieren 102, sodass nur ein Teil der Kinder ein Risiko für ein übermäßiges Wachstum und eine Makrosomie bei diabetischer mütterlicher Stoffwechsellaage zu haben scheint. Als mütterliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines makrosomen Kindes gelten der prägravid BMI, die Parität, das Alter, die Gewichtszunahme und die Geburt eines makrosomen Kindes in der Anamnese 27, 62-66, 68.

Um die individuellen Reaktionen des Feten auf die auf ihn einwirkenden Einflussfaktoren für die Indikationsstellung zur Insulintherapie bei GDM berücksichtigen zu können, sind fetale Parameter notwendig. Bühling et al. fanden eine positive Korrelation zwischen dem mütterlichen BMI und den Fruchtwasserinsulinwerten 103. Bei der Zunahme des BMI um jeweils 1 kg/m² stieg in dieser Studie der Fruchtwasserinsulinwert um 0,04mU/l an. Eine Korrelation von Fruchtwasserinsulinwerten und dem fetalen Outcome wiederum wurde bereits 1978 durch Weiss et al. nachgewiesen, sodass sie die Amniozentese als Standarduntersuchung bei der Betreuung von Schwangeren mit GDM empfahlen. Der fetale Hyperinsulinismus erwies sich als starker Prädiktor für ein abnormal großes fetales Wachstum 104 und schien nicht nur von den mütterlichen Blutzuckerwerten abhängig zu sein 108. Die daher empfohlene Amniozentese zur Bestimmung der Fruchtwasserinsulinkonzentration wurde aufgrund der Invasivität von der Mehrzahl der Schwangeren und der betreuenden Ärzte abgelehnt. Die Messung des fetalen AU am Anfang des dritten Trimesters hat sich bei diabetischen Schwangerschaften als guter Prädiktor für LGA-Neugeborene erwiesen 85, 86, 106. Daraus entstand die Arbeitshypothese, dass hohe Fruchtwasserinsulinkonzentrationen als indirektes Zeichen einer fetalen Hyperinsulinämie mittels Messung des fetalen Abdomenumfangs erkannt werden könnten. Zwei Untersuchungen bestätigten diese Vermutung und wiesen eine signifikante Korrelation zwischen dem sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfang und der Fruchtwasserinsulinkonzentration nach. Sie konnten zeigen, dass bei einem sonographisch gemessenen abdominalen Umfang < 75. Perzentile nicht mit einer Hyperinsulinämie des Feten zu rechnen sei 107, 108. Die sonographische Messung konnte dadurch Fälle mit Fruchtwasserinsulinkonzentrationen > 16 µU/ml und damit eine schwere diabetogene Schädigung zuverlässig ausschließen 107. Diese Ergebnisse führten zu klinischen Studien, die das fetale Wachstum anhand des sonographisch gemessenen Bauchumfangs in das Management des GDM einbezogen 89, 109, 110.

5.3 Ultraschall

In unserem Gesamtkollektiv wurde bei 51,8 % (103) der Frauen im Laufe der Studie mindestens einmal ein fetaler AU ≥ 75 . Perzentile sonographisch nachgewiesen, wovon bei der Mehrheit sich dieser bereits bei dem ersten (70 %) und weitere 20 % bei dem zweiten Ultraschall zeigten. Diesen Trend fand auch eine Studie der Arbeitsgruppe von Schäfer-Graf et al. zur Reduzierung der Anzahl wiederholter Ultraschallsonographien unter Einbeziehung maternaler Risikofaktoren für Makrosomie, ohne die Entwicklung von Makrosomie zu übersehen. Im Unterschied zu unserer Analyse bezog sich diese auf einen AU ≥ 90 . Perzentile. Bei der überwiegenden Mehrheit (73,9 %) der Schwangerschaften wurde ein AU ≥ 90 . Perzentile bereits mit dem ersten Ultraschall bei Therapiebeginn erfasst [111](#).

Unsere Probandinnen mit einem fetalen AU ≥ 75 . Perzentile zeigten diesen im Durchschnitt mit $30,6 \pm 4,4$ SSW. Von ihnen wurden rund 40 % mit dem 32-SSW-Ultraschall und 30 % mit dem 28-SSW-Ultraschall erstmals entdeckt. Möglicherweise spielt es bezüglich des Schwangerschaftsergebnisses eine Rolle, dass unter den 40 % beim 32-SSW-Ultraschall für 72,5 % dies auch der erste Ultraschall in unserer Studie war. Denn Rossi et al. fanden eine signifikant höhere Makrosomierate bei Patientinnen, die zur sonographischen Bestimmung des fetalen Abdomenumfangs nur mit 32 SSW eine Ultraschalluntersuchung erhielten im Vergleich zu den Patientinnen, die diese mit 28 und 32 SSW bekamen (71,43 % vs. 33,33 %, $p < 0,05$) und damit bei Auftreten eines AU ≥ 75 . Perzentile eher einer Insulintherapie zugeführt wurden. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Einleitung der Insulintherapie nach 32 SSW einen verhältnismäßig schwachen Effekt auf das fetale Wachstum hat [112](#).

5.4 Insulintherapie

In der hier vorgestellten Studie wurden 27,0 % (27/100) der Patientinnen der Standardgruppe und 36,4 % (36/99) der Patientinnen der Ultraschallgruppe auf Insulin eingestellt. Langer et al. benötigten in ihrer Studie zur BZ-Kontrolle bei GDM bei 68 % der Probandinnen Insulin bei den gleichen Einstellungszielen [62](#). In der Studie von García-Patterson erhielten 66,5 % der Patientinnen Insulin [113](#). Yogev et al. gaben Insulinraten von 62 % unter GDM-Frauen mit einem BMI von 30 bis 35 kg/m² und 73 % für GDM-Frauen mit höherem BMI an [114](#).

Studien von Schäfer-Graf et al. zeigten niedrigere Raten an Insulintherapie mit 8,8 % und 9,2 % [44](#), [63](#), [107](#).

In einer österreichischen Arbeit zum Einfluss der Anzahl der überschrittenen Grenzwerte beim oGTT auf das fetomaternal Outcome erreichten 45,9 % der Probandinnen allein mit Diät die Einstellungsziele, wogegen 54,1 % dazu Insulin benötigten. Gruendhammer et al. konnten zudem eine ansteigende Insulinrate mit ansteigender Anzahl überschrittener Grenzwerte nachweisen. So erhielten 32,8 % der Frauen mit einem abnormen Grenzwert, 65,0 % der Frauen mit zwei abnormen Grenzwerten und 83,3 % der Frauen mit drei abnormen Grenzwerten eine Insulintherapie 94. Moses et al. konnten eine signifikante Reduzierung der Insulintherapie durch eine Diät mit niedrigem glykämischen Index im Vergleich zu einer mit hohem glykämischen Index erzielen (29 % vs. 59 %, $p < 0,05$) ohne Auswirkung auf das perinatale Outcome. Der Glykämische Index (GI) gibt in Zahlen die blutzuckersteigernde Wirkung verschiedener Kohlenhydrate aus Lebensmitteln an. Kohlenhydrate aus Nahrungsmitteln mit einem hohen glykämischen Index werden vom Körper schnell aufgenommen und lassen den Blutzuckerspiegel rasant in die Höhe steigen, wohingegen Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index den Blutzuckerspiegel nur langsam steigern. Der GI gilt nur für einzelne Nahrungsmittel und nicht für Nahrungsmittelkombinationen 115.

5.5 Einstellungsziele

Die Insulinrate in der Standardgruppe war mit 27 % (27/100) zwar niedriger als in der Ultraschallgruppe mit 36,4 % (36/99), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Ursache für die höhere Rate an Insulintherapie in der Ultraschallgruppe könnte sein, dass der Nachweis eines $AU \geq 95$. Perzentile eine häufige Indikation für den oGTT darstellt. Es wurden in der Ultraschallgruppe bei Auftreten eines sonographisch hohen Risikos für die Entwicklung eines makrosomen Kindes ($AU \geq 75$. Perzentile) eine Insulintherapie indiziert mit zudem niedrigeren Blutzuckerzielwerten (nüchtern 80 mg/dl und 2h pp 110 mg/dl) als in der Standardgruppe bei Auftreten einer Hyperglykämie (nüchtern 90 mg/dl und 2h pp 120 mg/dl). Die Grundlage zur Nutzung strengerer Blutzuckerzielwerte in einem Hochrisikokollektiv basiert auf Ergebnissen von Langer et al., der zeigte, dass niedrigere Durchschnittsblutzuckerwerte während der Schwangerschaft mit niedrigeren LGA-Raten in Verbindung stehen 62. Die im Vergleich zur Ultraschallgruppe geringere Insulinrate der Standardgruppe kam wahrscheinlich wegen unserer niedrigeren oGTT-Kriterien zustande, so dass dadurch Frauen mit einem niedrigeren Grad an Glukoseintoleranz eingeschlossen wurden und dadurch nicht so häufig Insulin benötigten. Dies spiegelt auch die Analyse der Probandinnen, die nach den Grenzwerten von Carpenter und Coustan einen Gestationsdiabetes

hatten. Hier zeigte sich dann eine geringere Differenz der Insulinrate zwischen den beiden Studiengruppen

Unter der Insulintherapie lagen die Blutzuckerwerte in der Standardgruppe mit durchschnittlichen Nüchternwerten von $85,2 \pm 8,5$ mg/dl und 2 h postprandialen Werten von $113,0 \pm 12,0$ mg/dl dementsprechend signifikant höher als in der Ultraschallgruppe mit Nüchternwerten von $80,6 \pm 5,2$ mg/dl und 2h postprandialen Werten von $106,6 \pm 6,7$ mg/dl. Dieser Unterschied spiegelt die konsequente Umsetzung der unterschiedlichen Zielwerte in den Studiengruppen laut Studienprotokoll wider.

Bonomo et al. führten in Italien eine mit unserer Studie vergleichbare Untersuchung zum Nutzen des fetalen AU als Kriterium zur Insulintherapie durch. Dort fand man einen ebenfalls höheren, sogar fast doppelt so hohen Insulinverbrauch bei dem am fetalen Wachstum orientierenden Management des GDM im Vergleich zu dem mit strikter Blutzuckerkontrolle (30,4 % vs. 16,7 %) [110](#). Es wurden niedrigere Einstellungsziele in der Ultraschallgruppe (nüchtern 80 mg/dl und 2h pp 100 mg/dl) genutzt wie bei uns. Außerdem wurde noch zusätzlich Insulin verabreicht, sobald die BZ-Werte nüchtern 100 mg/dl und zwei Stunden postprandial 140 mg/dl erreichten, was immerhin 10,1 % der dortigen Ultraschallgruppe betraf. Die geringfügige Modifikation der Blutzuckerzielwerte bei Hinzuziehung des Abdominalumfangs erkennt man in der Studie von Bonomo et al. auch bei Betrachtung der durchschnittlichen postprandialen BZ-Werte der Ultraschallgruppe mit $102,1 \pm 12,7$ mg/dl, die somit niedriger waren als unsere.

Die durchschnittliche Dauer der Insulinbehandlung war in unseren beiden Studiengruppen gleich mit $8,3 \pm 2,8$ Wochen in dem Standardarm und $8,1 \pm 3,5$ Wochen in dem Ultraschallarm bei einem Beginn mit $30,7 \pm 2,5$ SSW in der Standardgruppe vs. $30,6 \pm 3,0$ SSW in der Ultraschallgruppe. Diese Zahlen entsprechen den in der Literatur angegebenen Empfehlungen, um noch effektiv auf das fetale Wachstum Einfluss zu nehmen. Shushan et al. empfahlen eine Stoffwechselkontrolle vor 34/0 SSW, da eine Therapiedauer von weniger als 7 Wochen nicht oder nur zum Teil die Entstehung von Makrosomie verhindert [116](#). Rossi et al. sahen einen Vorteil in der Insulingabe vor 32 SSW aufgrund eines nachgewiesenen Anstiegs der Makrosomierate nach diesem Zeitpunkt [112](#).

5.6 Schwangerschaftsausgang

Das Schwangerschaftsergebnis der unterschiedlichen Therapieansätze zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die Raten an Schnittentbindungen, LGA-Neugeborenen, der neonatalen Hypoglykämie und der neonatalen Verlegungsrate waren gleich, wobei die LGA-Rate im Vergleich zu anderen Studien bemerkenswert gering war.

5.6.1 Sectio

Die Sectiorate war mit 19,0 % in der Standardgruppe und 18,2 % in der Ultraschallgruppe nicht unterschiedlich, lag aber unter den für Deutschland für den Studienzeitraum (2000-2003) berechneten Zahlen an insgesamt erfolgten Kaiserschnitten. Laut dem Statistischen Bundesamt war in Deutschland der Anteil an Kaiserschnittentbindungen von 18,9 % im Jahre 1997 auf 25,5 % im Jahre 2000 und auf 29,3 % im Jahre 2007 gestiegen 117. Auch eine Sekundärdatenanalyse aus den Daten der deutschen Qualitätssicherung zur Geburtshilfe gab für 2006 unter den Gestationsdiabetikerinnen eine 28,9 % hohe Sectiorate an 28. Langer et al. fanden beim Vergleich von behandelten Gestationsdiabetikerinnen und nicht behandelten Gestationsdiabetikerinnen einen Anteil von 22 % vs. 19 %, wobei die gesunde Kontrollgruppe nur 13 % aufwies 40. In einer mit unserer Studie vergleichbaren Arbeit von Kjos et al. wurden signifikant mehr Kaiserschnitte in der dortigen Standardgruppe durchgeführt ($p=0,03$). Die Differenz ließ sich nicht erklären, zumal das Geburtsgewicht in den dortigen Studiengruppen sich nicht unterschied 89. Gonzáles-Quintero et al. fanden in ihrem Studienkollektiv eine Sectiorate von 37,4 % in der gut eingestellten Gruppe vs. 48,5 % in der suboptimal eingestellten Gruppe 98.

5.6.2 LGA

Die LGA-Rate von 10,0 % in der Standardgruppe war im Vergleich zu anderen früheren Studien von 1998 und 2002 aus derselben Klinik mit einem Anteil von 18 % und 24 %, verhältnismäßig niedrig 57, 63. Wahrscheinlich könnte die intensive Aufmerksamkeit unter Studienbedingungen die Compliance der schwangeren GDM-Frauen verstärkt haben. Einen entscheidenden Einfluss auf die Motivation hatten sicherlich die regelmäßigen Ultraschalluntersuchungen, durch die auch den Frauen der Standardgruppe ein übermäßiges Wachstum ihrer Kinder demonstriert wurde. Diese häufigen Ultraschalluntersuchungen sind nicht Teil der Routineversorgung von Frauen mit GDM. Die niedrige LGA-Rate entsprach dem für das Jahr 2006 in Deutschland errechneten Anteil von 10,8 % an LGA-Neugeborenen unter allen Neugeborenen von

Gestationsdiabetikerinnen sowie dem durch Gonzáles-Quintero et al. ermittelten Anteil von 11,1 % [28](#), [98](#). Vergleichbare Zahlen fanden auch die ACHOIS-Studie von Crowther et al. (13 %) und eine Studie von Langer et al. (11 %) [39](#), [40](#). Schäfer-Graf et al. und Leipold et al. gaben 2005 Zahlen zwischen 16 % und 17 % an [44](#), [66](#). Interessanterweise sahen Langer et al. in einer gesunden Kontrollgruppe einer Studie von 1989 eine LGA-Rate von 12,0 %, sowie in einer Studie von 2005 von 11,0 % [62](#), [40](#).

In der Ultraschallgruppe konnte unter Berücksichtigung des fetalen Abdomenumfangs als Kriterium zur Insulintherapie unabhängig von den mütterlichen Blutzuckerwerten mit einer 12,1 % hohen LGA-Rate das gleiche Ergebnis erreicht werden wie in der Standardgruppe. In der Pilotstudie um Kjos et al. unterschied sich der Anteil an LGA-Neugeborenen ebenfalls nicht zwischen den Studiengruppen: 6,3 % (ST) vs. 8,3 % (US).

Während sowohl in unserer als auch in der Studie von Kjos et al. sich die LGA-Rate zwischen den jeweiligen Studiengruppen nicht unterschied, konnten Bonomo et al. indessen einen signifikanten Unterschied in ihrem Studienkollektiv erkennen. Mit einer 17,9 % hohen LGA-Rate war der Anteil in deren Gruppe mit dem Standardregime signifikant höher als in der dortigen Gruppe, in der anhand des fetalen Wachstums über eine Insulintherapie entschieden wurde, mit einer nur 7,9 % hohen LGA-Rate ($p < 0,05$) [110](#). Hierbei spielt möglicherweise eine Rolle, dass bei Bonomo et al. in der dortigen Ultraschallgruppe trotz eines $AU \geq 75$. Perzentile schon ab BZ-Werten $> 100/140$ mg/dl Insulin auch verabreicht wurde, im Gegensatz zu unserer Studie, wo die Grenze bei $120/200$ mg/dl lag. Dazu muss man aber sagen, dass bei keiner unserer US-Probandinnen mit einem fetalen $AU < 75$. Perzentile durch diese hohen Grenzwerte jemals Insulin notwendig wurde. Bei Bonomo et al. könnte dieses Vorgehen die fast doppelt so hohe Insulinrate in der modifiziert behandelten Gruppe mit erklären. Außerdem wurden alle Probandinnen alle zwei Wochen gesehen, wo die BZ-Werte kontrolliert wurden und die dortige Ultraschallgruppe immer eine Bestimmung des fetalen AU erhielt. Häufigere Messungen des fetalen AU ermöglichten wahrscheinlich ein früheres therapeutisches Eingreifen und stellten so mehr Zeit zum Normalisieren des fetalen Wachstums zur Verfügung. Den Nutzen einer früheren Intervention durch früheres Erkennen der bezüglich einer Makrosomie High-Risk-Schwangerschaften stellten Rossi et al. in einer randomisierten Studie dar [112](#). Dies wird in unserer Studie bei Betrachtung der Therapiedauer bestätigt. Denn unter den auf Insulin eingestellten Probandinnen der Ultraschallgruppe, hatten diejenigen mit LGA-Kindern eine signifikant kürzere Therapiedauer als die ohne ein LGA-Kind. Diesen Effekt der häufigeren

Besuche und der niedriger gesetzten Grenzwerte von 110/140 mg/dl zur Insulineinstellung trotz unauffälligem fetalen Wachstum sieht man auch anhand der niedrigeren durchschnittlichen BZ-Werte in dieser Studiengruppe um Bonomo et al. mit nüchtern $80,6 \pm 7,7$ mg/dl und 2h pp $102,1 \pm 12,7$ mg/dl.

Die Ergebnisse von Bonomo et al. bestätigten frühere Untersuchungen, in denen sonographische fetale Parameter zur Unterscheidung von Schwangerschaften dienten, die ein geringes Risiko oder erhöhtes Risiko für eine Makrosomie zeigten, unabhängig ihrer maternalen Glukosewerte. Die Pilotstudie um Buchanan et al. gab ebenfalls an, durch Berücksichtigung des fetalen Wachstums bei der Entscheidung der Insulingabe, die LGA-Rate auf ein Drittel gesenkt haben zu können [109](#). Es wurden Gestationsdiabetikerinnen mit leicht erhöhten Nüchternblutzuckerwerten, aber < 105 mg/dl eingeschlossen, die nach dem dortigen Management nur eine Diät einhielten. Unter den Frauen mit einem fetalen $AU \geq 75$. Perzentile betrug bei alleiniger Diät die LGA-Rate 45 %, hingegen nur 13 % bei zusätzlicher Insulintherapie und Verwendung strengerer Einstellungsziele von 80/110 mg/dl. In einer Kontrollgruppe von Gestationsdiabetikerinnen mit ebenfalls leicht erhöhten Nüchternblutzuckerwerten unter Einhaltung einer Diät, aber mit einem fetalen $AU < 75$. Perzentile war die LGA-Rate ähnlich niedrig mit 14 %. Die Analyse unseres entsprechenden Subkollektivs ($AU \geq 75$. Perzentile und Euglykämie) zeigte eine vergleichbare Reduktion der LGA-Rate von 21,9 % in der Standardgruppe auf 8,3 % in der Ultraschallgruppe. Außerdem konnte in dieser Sekundäranalyse die Einbeziehung fetaler Kriterien beim Management des GDM eine ebenfalls auf ein Drittel gesunkene Sectiorate erzielen. In einer ähnlichen Analyse von Bonomo et al., wo nur Patientinnen mit einem $AU \geq 75$. Perzentile berücksichtigt wurden, stellte sich dann eine größere Differenz zwischen den Studiengruppen dar [110](#). Hierbei zeigte sich in der dortigen Ultraschallgruppe eine 7,9 % hohe LGA-Rate, während die dortige Standardgruppe eine 30,8 % hohe LGA-Rate aufwies ($p < 0,001$).

Bei der differenzierteren Betrachtung der LGA-Neugeborenen in unseren beiden Studiengruppen erkennt man, dass in der Standardgruppe bis auf ein Kind alle von Müttern geboren wurden, die nur eine Diät erhielten. Interessanterweise zeigten sich bis auf eine bei allen Schwangerschaften sonographisch ein fetaler $AU \geq 75$. Perzentile und 3/4 davon hatten diesen wiederum bereits bei Studieneintritt. In der Ultraschallgruppe wurden zwar bei 11 von 12 der LGA-Neugeborenen sonographisch ein fetaler $AU \geq 75$. Perzentile erkannt, jedoch konnte bei fünf Müttern keine Insulintherapie entweder aufgrund zu niedriger BZ-Werte, eines zu fortgeschrittenen

Gestationsalters, der Ablehnung durch die Patientin oder fehlberechneten AU erfolgen. Es wurde bereits erwähnt, dass unter den Müttern der Ultraschallgruppe, die auf Insulin eingestellt wurden, diejenigen mit LGA-Neugeborenen eine signifikant kürzere Therapie erhielten.

Es bestätigt sich wieder, dass unter Verwendung des fetalen Abdominalumfangs eine Differenzierung in high- und low-risk Schwangerschaften bezüglich der Entwicklung eines makrosomen Kindes möglich ist und durch die gezielte Insulingabe bei rechtzeitigem Beginn das Makrosomierisiko vermindert werden kann.

5.6.3 SGA

Andererseits scheint es durch das modifizierte Management auch möglich zu sein, die Rate an Wachstumsrestriktion zu senken. Bei der Primäranalyse war die SGA-Rate mit 13,0 % in der Standardgruppe und 12,1 % in der Ultraschallgruppe gleich. Langer et al. gaben für eine gesunde Kontrollgruppe eine SGA-Rate von 11,1 % an [62](#). García-Patterson et al. und die ACHOIS-Studie ermittelten jeweils 7 % SGA-Neugeborene unter den Kindern von Gestationsdiabetikerinnen [113](#), [39](#). Im Gegensatz zu unserem Ergebnis erreichten Bonomo et al. durch das an fetalen Kriterien orientierte Management eine geringere SGA-Rate als durch das konventionelle Management (6,0 % vs. 10,3 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant [110](#).

In unserer Sekundäranalyse wurden u. a. alle Frauen eingeschlossen, die im Laufe der Schwangerschaft eine Hyperglykämie, jedoch nie einen fetalen Abdomenumfang ≥ 75 . Perzentile entwickelten. Hierbei wies die Standardgruppe mit einer aufgrund der Blutzuckerwerte induzierten Insulinbehandlung doppelt so viele SGA-Kinder auf wie die Ultraschallgruppe, die aufgrund des unauffälligen fetalen Wachstums kein Insulin erhielt (35% vs. 17%). Eine Normalisierung der Blutzuckerwerte aller Frauen kann also auch zu unnötiger Insulintherapie bei Schwangerschaften mit geringem Risiko für fetale Komplikationen führen und somit zu einem erhöhten Risiko für Wachstumsrestriktionen. Dies wird in unserer Studie außerdem bei der Untersuchung aller Probandinnen deutlich, die eine Insulintherapie erhielten. Die Mütter der Standardgruppe, die ohne Berücksichtigung des fetalen Abdomenumfangs auf Insulin eingestellt wurden, bekamen signifikant mehr SGA-Neugeborene als die Mütter der Ultraschallgruppe, bei denen die Insulintherapie aufgrund eines fetalen AU ≥ 75 . Perzentile erfolgte.

Sowohl ein IUGR als auch ein übermäßiges fetales Wachstum sind mit neonatalen Komplikationen und Langzeitfolgen assoziiert [44](#), [113](#), [118](#), [119](#). García-Patterson et al.

ermittelten eine höhere Rate an ungünstigem Schwangerschaftsergebnis bei SGA-Neugeborenen im Vergleich zu AGA- und LGA-Neugeborenen von Gestationsdiabetikerinnen 113. Sie schlussfolgerten, dass unter GDM- Schwangeren mit intensiver Therapie das perinatale Outcome bei den SGA-Neugeborenen schlechter ist als bei den AGA- oder LGA-Neugeborenen.

5.6.4 Verlegung

Die Anzahl der Neugeborenen, die auf die Kinderstation verlegt wurden, war mit Raten von 15,0 % (15) in der Standardgruppe und 14,1 % (14) in der Ultraschallgruppe nicht unterschiedlich, aber verhältnismäßig hoch. 2006 gaben Bauer et al. für Deutschland an, dass 10,8 % der Neugeborenen von Gestationsdiabetikerinnen verlegt wurden 28. Bonomo et al. gaben mit 9,7 % in der Standardgruppe vs. 6,9 % in der Ultraschallgruppe niedrigere Zahlen an, aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied 110. 1989 untersuchten Langer et al. ihr Outcome aufgeteilt nach dem Geburtsgewicht. Hierbei zeigten die SGA-Neugeborenen eine signifikant höhere Rate an Verlegungen als die normalgewichtigen Neugeborenen diabetischer Mütter (17,0 % vs. 6,0 %) 62. Gonzáles-Quintero et al. führten ebenfalls eine differenzierte Analyse durch und fanden eine 10,6 % Rate an Verlegungen im Vergleich zu 7,3 % unter den gut eingestellten Probandinnen 98.

Einen nicht unerheblichen Anteil der Gründe für eine Verlegung auf die Kinderstation machte die Hypoglykämie aus.

5.6.5 Hypoglykämie

In unserem Kollektiv entwickelten 16,0 % der Neugeborenen von der Standardgruppe und 17,0 % der Neugeborenen von der Ultraschallgruppe eine Hypoglykämie unter 40 mg/dl. Für eine Hypoglykämie unter 30 mg/dl betrug der Anteil 3,0 % (ST) vs. 3,2 % (US).

Bezüglich einer Hypoglykämie von unter 30 mg/dl zeigte die Studie von Bonomo et al. höhere Raten von 11,5 % in der dortigen Standardgruppe und 7,3 % in der dortigen Ultraschallgruppe. Hier war der Anteil in der Standardgruppe zwar höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant 110. In einer Studie von Schäfer-Graf, Dupak et. al entwickelten mit 40,3 % ebenfalls deutlich mehr Kinder von GDM-Frauen eine Hypoglykämie unter 30 mg/dl als in der hier vorgestellten Studie. Im Vergleich dazu zeigten in derselben Studie 34,3 % der Kinder der gesunden Kontrollgruppe eine Hypoglykämie unter 30 mg/dl 57.

Hingegen gaben Langer et al. in ihrer Studien niedrigere Zahlen von 5,0 % bis 8,0 % an, wobei hier 35 mg/dl als cut-off gewählt wurde 52.

5.7 Ressourcenumverteilung

Der Therapieansatz unter Hinzuziehung des fetalen Wachstums führte bei einem Drittel der Frauen der Ultraschallgruppe zu einer Modifikation der Indikation für Insulintherapie.

Insulin wurde Frauen mit einem sonographisch normalen fetalen Wachstum vorenthalten, obwohl sie aufgrund der Blutzuckerwerte nach den konventionellen Kriterien einer Insulintherapie zugeführt worden wären. Dies betraf 43 % der hyperglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe. Hierbei ergab sich kein nachteiliges Outcome, sondern es wurde die SGA-Rate in der Ultraschallgruppe dieses Subkollektivs um mehr als die Hälfte reduziert. Leicht erhöhte Blutzuckerwerte sind möglicherweise zur Ernährungsversorgung des Feten wichtig, ähnlich wie ein Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus eine schlechte plazentare Durchblutung kompensiert. Dagegen wurde trotz normaler Blutzuckerwerte in der Ultraschallgruppe Insulin aufgrund eines übermäßig fetalen Wachstums gegeben. Unter all diesen Frauen mit einer Normoglykämie, aber einem $AU \geq 75.$ Perzentile (24% der euglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe) reduzierte der sonographische Ansatz die Rate an LGA-Kindern und Kaiserschnitten um mehr als 50%. Ähnliche Ergebnisse wurden in früheren Studien beobachtet, in denen aber durch die strenge maternale Blutzuckerkontrolle aller GDM-Patientinnen letztlich jedoch die Mehrheit der Frauen auf Insulin eingestellt werden musste [62](#), [120](#). Hingegen ermöglicht das Erkennen der fetalen Makrosomie durch die Ultraschalldiagnostik eine gezielte Insulingabe bei den Frauen, die ein erhöhtes Risiko für LGA und Kaiserschnittentbindung zeigen. Bei keiner Frau der Ultraschallgruppe, die Insulin ohne das Auftreten einer Hyperglykämie erhielt, zeigte sich eine schwere Hypoglykämie.

Bonomo et al. berichteten, durch ihre Methode bei 16,7 % der Frauen der dortigen Ultraschallgruppe, die laut Standardprotokoll aufgrund der BZ-Werte die Kriterien für Insulin erfüllt hätten, darauf verzichtet haben zu können [110](#). Die im Vergleich zu unserem Ergebnis niedrigere Zahl resultierte sicherlich auch durch das Einstellen auf Insulin bereits bei BZ-Werten von 100/140 mg/dl. Weiter gaben sie an, dass bei rund 40 % (51 von 127) der dortigen Ultraschallgruppe, die laut Standardprotokoll nur eine Diät einhalten müssten, Insulin aufgrund des fetalen AU zusätzlich hätte gegeben werden müssen. Da allerdings bei 25 von denen die BZ-Werte durch die Diät unter 80/100 lagen und Insulin daher nicht verabreicht werden musste, erhielten also nur rund 20 % (26/127) zusätzlich Insulin, was mit unserem Ergebnis vergleichbar ist.

Ein Therapieregime unter Einsatz des sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfangs erscheint sowohl für Mutter als auch für das Kind sicher. Verschiedene primäre Outcome-Parameter, anhand derer die Qualität des GDM-Management gemessen werden sollte, unterschieden sich nicht in den beiden Therapieansätzen.

Zusammenfassung

Schwangerschaften mit GDM stellen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer fetalen Makrosomie mit dessen maternalen und neonatalen Komplikationen sowohl bei der Geburt als auch langfristig dar. Daher ist die Reduzierung der Makrosomierate das erstrangige Ziel der Behandlung von Schwangerschaften mit GDM. Das derzeitige Management konzentriert sich allein auf die Normalisierung der mütterlichen Blutzuckerwerte ohne Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren, die das fetale Wachstum mit beeinflussen.

Ziel dieser Studie war die Evaluation eines GDM-Managements, das monatliche Ultraschalluntersuchungen des fetalen Wachstums einbezog im Vergleich zum Standardmanagement mit ausschließlich strikter Blutzuckerkontrolle

Hierzu wurden Frauen mit GDM und kapillären Blutzuckerwerten nach einwöchiger Ernährungsumstellung von nüchtern < 120 mg/dl und zwei Stunden postprandial < 200 mg/dl durch Randomisierung entweder der Standardtherapie (Standard-Gruppe) oder der modifizierten Therapie (Ultraschall-Gruppe) zugeführt. Eine Insulineinstellung erfolgte in der Standardgruppe, wenn trotz Einhaltens der Diät die Blutzuckerwerte nüchtern bei > 90 mg/dl oder zwei Stunden postprandial bei > 120 mg/dl lagen. Hingegen erfolgte eine Insulineinstellung in der Ultraschallgruppe, wenn die fetale Ultraschalluntersuchung einen Abdominalumfang über der 75. Perzentile für das entsprechende Gestationsalter zeigte bzw. die Blutzuckerwerte nüchtern > 120 mg/dl oder zwei Stunden postprandial > 200 mg/dl betragen. Als Outcomeparameter wurden die Rate an large-for-gestational-age (LGA) und small-for-gestational-age (SGA) Kindern, an Kaiserschnitten, neonataler Hypoglykämie (< 40 mg/dl) sowie der Verlegungen in die Kinderklinik betrachtet.

Mütterliche Charakteristika und fetale Parameter unterschieden sich bei Studieneintritt nicht zwischen der Standardgruppe (n=100) und der Ultraschallgruppe (n=99). Die Zuweisung zur Insulintherapie (30,0 % vs. 40,4 %) und die durchschnittliche Dauer der Insulintherapie (8,3 vs. 8,1 Wochen) waren in den Gruppen ähnlich. Das GDM-Management in der Ultraschallgruppe unter Hinzuziehung des fetalen Wachstums führte bei 34% der Frauen (30 von 90 Probandinnen der Ultraschallgruppe) zu einer anderen Behandlung als die, die sie unter der alleinigen maternalen Glykämiekontrolle erhalten hätten. Die Rate an LGA-Kindern (10,0 % vs. 12,1 %), SGA-Kindern (13,0 % vs. 12,1 %), Kaiserschnitten (19,0 % vs. 18,2 %), neonataler

Hypoglykämie (16,0 % vs. 17,0 %) und Verlegungen (15,0 % vs. 14,1 %) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das GDM-Management, basierend auf fetalen Wachstumskriterien in Kombination mit großzügigen Blutzucker-Zielwerten das gleiche perinatale Outcome ergibt wie das Management, das auf der alleinigen strikten Kontrolle der maternalen Blutzuckerwerte basiert. Ein Therapieregime unter Einsatz des sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfangs erscheint somit sowohl für die Mutter als auch für das Kind sicher.

In der Ultraschallgruppe erfolgte die Insulineinstellung ausschließlich aufgrund eines fetalen AU ≥ 75 . Perzentile. Hierbei entwickelte keine Frau eine schwere Hyperglykämie, die laut Studienprotokoll eine Insulineinstellung unabhängig vom fetalen Wachstum erfordert hätte.

Es kam zu einer Umverteilung der Insulintherapie von Schwangerschaften mit einem geringen Risiko für die Entwicklung eines makrosomen Kindes zu Schwangerschaften mit hohem Risiko. Durch zusätzliche Insulintherapie bei 24 % (12/49) bei euglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe konnte eine deutliche Verminderung der LGA- und Sektiorate erzielt werden. Es trat keine behandlungsbedürftige Hypoglykämie bei euglykämischen Frauen auf, die aufgrund eines fetalen AU ≥ 75 . Perzentile auf Insulin eingestellt wurden. Der Verzicht auf Insulin bei 43 % (18/41) bei hyperglykämischen Frauen der Ultraschallgruppe führte zur Verringerung von Wachstumsrestriktionen ohne Erhöhung anderer geburtshilflicher Komplikationen. Hier zeigt sich, dass unter Einbeziehung des fetalen Abdomenumfangs gut zwischen einer high-risk- und einer low-risk-Schwangerschaft unterschieden werden kann. Es ist möglich, Insulin gezielter bei Frauen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines makrosomen Kindes (AU ≥ 75 . Perzentile) einzusetzen und bei Frauen mit einem dafür niedrigen Risiko auf Insulin zu verzichten.

Somit kann der Einsatz der sonographischen Messung des fetalen Abdomenumfangs empfohlen werden, um zu entscheiden, wer von einer strengen Blutzuckerkontrolle profitiert und für wen diese zum eventuellen Nachteil werden könnte.

Anhang

Patientinnenaufklärung

Titel: Fetales Wachstum als zusätzliches Kriterium zur Insulintherapie bei Gestationsdiabetes

Institution: Klinik für Geburtsmedizin

Verantwortliche Ärzte:

Prof. Dr. Dudenhausen Dr. U. Schäfer-Graf

Dr. K. Bühling Prof. Dr. S. Kjos

Kontakttelefon: Schwangerenberatung der Geburtsklinik 4505-64048

1. Hintergrund der Untersuchung

Übermäßiges Wachstum ist die häufigste Komplikation bei Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes. Wegen der Größe des Kindes kann es zu Problemen bei der Entbindung kommen. Es gibt zudem Hinweise, dass für zu große Kinder von Gestationsdiabetikerinnen (Makrosomie) ein erhöhtes Risiko besteht, später einen Diabetes zu entwickeln. Man weiß, dass ein Zusammenhang zwischen den mütterlichen Blutzuckerwerten und dem kindlichen Wachstum besteht. Deshalb versucht man bei Gestationsdiabetes die Blutzuckerwerte möglichst niedrig zu halten, was manchmal nur durch eine zusätzliche Insulintherapie möglich ist. Durch Insulintherapie lässt sich die Rate an großen Kindern verringern. Jedoch nicht bei jeder Mutter mit hohen Blutzuckerwerten wächst das Kind übermäßig. Andererseits sieht man auch bei Müttern mit normalen Blutzuckerwerten sehr große Kinder.

2. Untersuchungsablauf

Sie werden randomisiert nach einem bestimmten Schema zwei verschiedenen Therapiearmen zugeordnet: 1. Behandlung nach Standardtherapie (Standardgruppe) 2. Behandlung unter Einbeziehung des kindlichen Wachstums (Ultraschallgruppe). Randomisierung heißt, dass Sie eine gleiche Chance haben, einem der beiden Arme zugeordnet zu werden. Sie können nicht den Therapiearm wählen.

Die Standardtherapie sieht eine zusätzliche Insulintherapie bei allen Müttern vor, deren Blutzuckerwerte ein gewisses Niveau überschreiten. Auch wenn Sie nicht an der Untersuchung

teilnehmen, haben Sie eine Chance von 1: 5, dass Sie aufgrund zu hoher Blutzuckerwerte eine Insulintherapie benötigen. In der Ultraschallgruppe erhalten Sie nur eine Insulintherapie, wenn Ihr Kind eine Tendenz zu übermäßigem Wachstum zeigt oder wenn Ihre Blutzuckerwerte in seltenen Fällen sehr stark ansteigen. Unabhängig von der Therapiegruppe erhalten alle Frauen bei Eintritt in die Untersuchung und alle 4 Wochen einen Ultraschall, so dass Sie immer über das Wachstum Ihres Kindes informiert sind.

Alle Frauen erhalten zu Beginn der Untersuchung eine Unterweisung in Diät und in der eigenständigen Messung ihrer Blutzuckerwerte. Alle 2 Wochen werden ihre Blutzuckerwerte in der Diabetessprechstunde mit Ihnen besprochen. Alle 4 Wochen werden zudem verschiedene Stoffwechselfparameter in Ihrem Blut bestimmt. Ab 36 Schwangerschaftswochen werden wir Sie bitten 1x/Woche ein CTG schreiben zu lassen. Wenn Sie Insulintherapie benötigen, sind regelmäßige CTG-Kontrollen ab 32 Wochen nötig. Diese Maßnahmen gehören zur Routinebetreuung bei Gestationsdiabetes. Wir raten Ihnen zur Ihrer Sicherheit Ihres Kindes, diese Termine wahrzunehmen.

Nach der Entbindung wird etwas Nabelschnurblut entnommen, um zu bestimmen, ob Ihr Kind als Reaktion auf Ihren Diabetes zuviel Insulin produziert hat. Da die Kinder von Müttern mit Diabetes zur Unterzuckerung neigen, wird nach der Entbindung aus der Ferse Ihres Kindes zu festgelegten Zeiten etwas Blut entnommen, um den Blutzucker zu bestimmen. Diese Maßnahmen gehören wieder zur Routinebetreuung bei Gestationsdiabetes. Zusätzlich werden wir nur am Tag nach der Entbindung die Hautfaltendicke Ihres Kindes messen. Die Messung dauert nur wenige Minuten und ist völlig schmerzlos für Ihr Kind.

3. Mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundene Risiken:

1. Für Patientinnen der Ultraschallgruppe, deren Blutzuckerwerte nach den Kriterien der Standardtherapie eine Insulintherapie erfordern würde:

Die häufigste Komplikation von zu hohen Blutzuckerwerten ist das übermäßige Wachstum des Kindes. In diesem Falle würden Sie jedoch auch nach den Kriterien der Untersuchung eine Insulintherapie erhalten. Wächst das Kind normal, gehen wir davon aus, dass das Kind nicht durch Ihren Diabetes gefährdet ist und keine Insulintherapie nötig ist. Mit Sicherheit kann das jedoch noch niemand sagen. Durch die oben erwähnten Ultraschall- und CTG-Kontrollen besteht eine engmaschige Überwachung Ihres Kindes.

2. Für Patientinnen der Ultraschallgruppe, die wegen des Wachstums des Kindes eine Insulintherapie erhalten, obwohl ihre Blutzuckerwerte nicht erhöht sind:

Eine Komplikation der Insulintherapie ist die Unterzuckerung (Hypoglykämie). Das heißt, dass Ihre Blutzuckerwerte z.B. durch fehlende Nahrungsaufnahme oder körperliche Aktivität unter ein gewisses Niveau fallen. Die Unterzuckerung kündigt sich an durch Symptome wie Heißhunger, Schwitzen, und Zitterigkeit. In den meisten Fällen lässt sich eine Unterzuckerung durch Nahrungsaufnahme beheben, sehr selten ist die Gabe von Glukose über die Vene nötig.

3. Alle im Rahmen der Untersuchung anfallenden Maßnahmen wie Ultraschall, Blutzuckermessungen, Blutentnahmen und CTG sind Routinemaßnahmen der Schwangerenvorsorge und sind mit keinem bekannten schwerwiegenden Risiko behaftet.

4. Mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundene Vorteile:

Für sie selbst:

- Regelmäßige monatliche Ultraschalluntersuchungen mit hohem technischen Standard
- Intensive Betreuung bezüglich Ihres Diabetes
- Eventuell die Vermeidung einer Insulintherapie, wenn Ihr Kind trotz hoher mütterlicher Blutzuckerwerte normal wächst
- Eventuell die Geburt eines normalgewichtigen Kindes, wenn bei Tendenz zu übermäßigem Wachstum gezielt eine Insulintherapie begonnen wird.

Für andere Schwangere mit Diabetes: die Entwicklung von Therapiekriterien, die es erlauben, gezielt die Frauen mit Insulin zu behandeln, deren Kinder von Diabetes der Mutter betroffen sind.

5. Alternative zur Teilnahme an der Untersuchung

Falls Sie sich gegen eine Teilnahme an der Untersuchung entscheiden, würde sich Ihre Betreuung nach den Prinzipien der Standardtherapie richten mit Ausnahme der regelmäßigen Ultraschalluntersuchungen.

6. Rücknahme der Einverständniserklärung

Sie haben das Recht, jederzeit während des Untersuchungszeitraumes die Teilnahme an der Untersuchung abubrechen.

7. Vertraulichkeit

Alle im Rahmen der Untersuchung entstehenden Daten werden vertraulich behandelt.

Rekrutierungsbogen für die GDM-Studie

Name				
Vorname				
Patientennummer				
Geburtsdatum				
Straße				
PLZ Ort				
Telefon privat				
Telefon Arbeit				
SSW ($\geq 16/0, \leq 35/0$)			ja	nein
GDM-Diagnose	SSW:	Werte oGTT:	ja	nein
Erster Ultraschall (< 20 .SSW)			ja	nein
Diätberatung am:				
Einführung BZ-Kontrolle am:				
Ergebnisse der Tagesprofile	<u>Erstes Tagesprofil:</u> (nü < 120 mg/dl, 2 h pp < 200 mg/dl)		ja	nein
	nüchtern			
	2 Stunden nach dem Frühstück			
	vor dem Mittagessen			
	2 Stunden nach dem Mittagessen			
	vor dem Abendessen			
	2 Stunden nach dem Abendessen			

	<u>Zweites Tagesprofil:</u> (nü < 120mg/dl, 2 h pp < 200 mg/dl)	ja	nein
	nüchtern		
	2 Stunden nach dem Frühstück		
	vor dem Mittagessen		
	2 Stunden nach dem Mittagessen		
	vor dem Abendessen		
	2 Stunden nach dem Abendessen		
Einlingsschwangerschaft?		ja	nein
fetale Anomalien bekannt?		ja	nein
bestehende Hypertonie?		ja	nein
untherapierte Hyperthyreose?		ja	nein
Nikotinabusus(> 5/d)?		ja	nein
Alkoholkonsum?		ja	nein
Aufklärungsgespräch durchgeführt		ja	nein
Verständigung möglich?		ja	nein
Einverständnis der Patientin		ja	nein
Aufnahme in die Studie am:		ja	nein

Besonderheiten:

Datenerhebungsbogen GDM-Studie

Name _____

Geburtsdatum _____

Geburtsnummer _____

ID _____

Anamnese

DM Klassifikation	1=GDM	2 = IGT	
Therapie z. Z. der Konzeption	1 = keine	2 = Diät	3 = Insulin
Nationalität	1 = Westeuropa	2 = Türkei	3 = Osteuropa
	4 = Balkan	5 = Asien	6 = Andere
Diabetes in der Familie	1 = nein	2 = Eltern, Geschwister	3 = Verwandte 2. Grades
Frühere SS mit GDM	1 = nein		2 = ja
GDM mit Insulin	1 = nein		2 = ja
Nach GDM postpartal getestet?	1 = nein		2 = ja, normal
	3 = ja, pathologisch im Wochenbett		4 = ja, pathologisch nach Wochenbett
Makrosomes Kind	1 = nein		2 = ja
Totgeburt	1 = nein		2 = ja
Kind mit Fehlbildungen	1 = nein		2 = ja
	Wenn ja, welche:		
Frühere Sectio	1 = nein		2 = ja

Vorerkrankungen	1 = keine	2 = Hypertonus	3 = Epilepsie
	4=Hyperthyreose	5 = Hypothyreose	6 =kardiovaskular
	7 = renal	8 = pulmonal	9 = sonstige

Jetzige Schwangerschaft

Gravidität	Aborte	Abruptio	Parität
Gemini	1 = ja		2 = nein
Letzte Regel	Entbindungstermin (ET)		Korrigierter ET (Ultraschall)
Gewicht zu Beginn der SS	kg		
Gewicht am Ende der SS	kg		
Größe	cm		
Medikamente in der SS	1 = keine	2 = Tegretal	3 = Steroide
	4 = Betablocker	5 = Euphyllin	6 = Heparin
	7 = Partusisten	8 = Thyreostatika	9 = ASS
Drogen etc.	1 = keine		2 = Nikotin
	3 = Alkohol		4 = Heroin
	5 = Barbiturate		Bemerkungen:
Komplikationen in der SS	1 = keine		2 = Präeklampsie
	3 = vorzeitige Wehen		4 = Harnwegsinfekt
	5 = Blutungen		6 = Hypertonus

Glukosestoffwechselfparameter

50 g Screening	SSW:	Wert:	
1.oGTT	SSW:	Werte:	
GDM Diagnose nach O'Sullivan	1 = nein	2 = ja	
Carpenter und Coustan	1 = nein	2 = ja	
Indikation zum oGTT	1 = Anamnese	2 = Glukosurie	3 = Makrosomie
	4 = Gewichtszunahme	5 = Adipositas	6 = Alter
	7 = Allgemeines Screening	8 = Polyhydramnion	9 = pathologischer 50 g Test
2. oGTT	1 = nein	2 = ja	
	SSW:	Werte:	
Diagnosestellung	1 = oGTT	2 = Nüchternblutzucker, Wert:	
SSW der Diagnose GDM (oGTT oder Nüchternblutzucker)			
HbA1c bei Diagnose			
Insulin	1 = nein	2 = ja	
Indikation für Insulin	1 = Hyperglykämie		
	2 = AU \geq 75. Perzentile		
	3 = AU \geq 75. Perzentile und Hyperglykämie		
	4 = Non compliance		
	5 = AU nicht messbar		

Zusatzbefund	1 = keine							
	2 = Standardgruppe mit $AU \geq 75$. Perzentile während Studie							
	3 = Ultraschallgruppe mit Hyperglykämie							
	4 = Standardgruppe, ohne Insulin wegen Nichtbeachtung der Kriterien							
	5 = keine konsequente Insulineinstellung							
Insulindosierung	Morgens		Mittags		Abends		Spät	
	Actr.	Prot.	Actr.	Prot.	Actr.	Prot.	Actr.	Prot.
Start								
Ende								

Entbindung

Entbindungsdatum:

Geburtenbuchnummer:

Aufnahmegrund	1 = spontane Wehen	2 = Blasensprung
	3 = Einleitung wegen Makrosomie	4 = Einleitung wegen Übertragung
	5 = Einleitung wegen suspektem CTG	6 = Einleitung wegen BZ-Einstellung
	7 = sonstiges	
Komplikationen bei Entbindung	1 = keine	2 = Schulterdystokie
	3 = dick grünes Fruchtwasser	4 = i.v.-Insulin
	5 = Hypoglykämie (< 60 mg/dl)	6 = Hyperglykämie (> 160 mg/dl)
Entbindungsmodus	1 = spontan	
	2 = vaginaloperativ	
	3 = Sectio	
	4 = vaginale Entbindung bei Beckenendlage	
Indikation für operative Entbindung	1 = Z.n. Resectio	
	2 = Geburtsstillstand	
	3 = geplante Sectio wegen Makrosomie	
	4 = geplante Sectio wegen Plazenta prävia	
	5 = geplante Sectio wegen Lageanomalie	
	6 = fetal distress	
	7 = AIS	

Outcome		1 = Lebendgeburt		2 = Neonataler Tod	
		3 = Abort		4 = Totgeburt	
Geburtsgewicht		Gramm			
Geschlecht		1 = Junge		2 = Mädchen	
Gewichtszentile		1 = < 5.	2 = <10.	3 = Norm	4 = >90.
BMI		kg/m ²			
Perzentile BMI		1 = < 5	2 = <10.	3 = Norm	4 = >90.
Länge		cm			
Apgar:	Art. NS ph:	Laktat:		ABE:	
Gestationsalter		nach letzter Regel:		nach Reifezeichen:	
Wiederbelebung		1 = keine	2 = Maske	3 = Intubation	
Glucose postpartal		1 Std. postpartal:	3 Std. postpartal:	6 Std. postpartal:	12 Std. postpartal:
Hypoglykämie (< 40 mg/dl)/ 24 h		1 = nein		2 = ja	
i.v.-Infusion		1 = nein		2 = ja	
Verlegung in Kinderklinik		1 = nein		2 = ja, Tage:	
Indikation		1 = Adaptationsstörung		2 = Hypotrophie	
		3 = Hypoglykämie		4 = Infektion	
		5 = andere			
Diagnose					
Höchster Bilirubinwert					
Hyperbilirubinämie (Phototherapie)		1 = nein		2 = ja	
Hb					

Polyzythämie (Austauschtransfusion)	1 = nein	2 = ja
Kongenitale Fehlbildungen	1 = nein	2 = ja
Drop out	1 = nein	
	2 = verweigert Therapie, bleibt aber in Betreuung	
	3 = verweigert Therapie, verlässt Betreuung	
	4 = akzeptiert Therapie, weitere Betreuung extern	
	5 = verlässt Betreuung z.B. durch Umzug, Krankheit	
	6 = weitere Gründe	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Leitlinien 2008:
2. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2006; 29 (Suppl.1): S.43-48.
3. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J: Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes 1999; 48: S.1807-1814.
4. Ryan E, Enns L: Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: S.341-347.
5. Kühl C: Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21: S.B19-26.
6. Sivan E, Boden G: Free fatty acids, insulin resistance and pregnancy. Curr Diab Rep 2003; 3 (4): S.319-322.
7. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhaus W, et al: Pronounced insulin resistance and inadequate betacell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. Diabetes Care 1997; 20: S.1717-1723.
8. Ryan EA, Imes S, Liu D, et al: Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. Diabetes 1995; 44: S.506-512.
9. Buchanan TA: Pancreatic β -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: S.989-993.
10. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: S.903-916.
11. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G: Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86: S.568-573.

12. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; *264*: S.E60-67.
13. Catalano PM, Tyzbir, Sims EA: Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1990; *13*: S.478-482.
14. Xiang AH, Peters RK, Trgo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA: Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; *48*: S.848-854.
15. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kühl C, Molsted-Pedersen L, Buschard K: GAD 65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 1996; *39*: S.1329-1333.
16. Weng J, Ekelund M, Lekto M, et al: Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA-genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; *25*: S.68-71.
17. Shaat N, Ekelund M, Lernmark A: Genotypic and phenotypic differences between Arabian and Scandinavian women with GDM. *Diabetologia* 2004; *47*: S.878-884.
18. Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, et al: Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the glucokinase gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. *Diabet Med* 1997; *14*: S.228-234.
19. Rissanen J, Markkanen A, Karkkanen P, et al: Sulfonylurea receptor q gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care* 2000; *23*: S.70-73.
20. Leipold H, Knofler M, Gruber C, Haslinger P, Bancher-Todesca D, Worde C: Calpain-10-haplotype combination and association with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004; *103*: S.1235-1240.
21. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Bischof M, et al: Increased C282Y heterozygosity in gestational diabetes. *Fetal Diagn Ther* 2005; *20*: S.349-354.
22. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA: Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; *102* (4): S.850-856.

23. Weiss P, Walcher W, Scholz H: Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. *Geburtsh Frauenh* 1999; 59: S.535-544.
24. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK Jr: Obstetric complications with GDM. Effect of maternal weight. *Diabetes* 1991 ; 40 (*Suppl. 2*) : S.79-82.
25. Suhonen L, Teramo K: Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: S.269-272.
26. Yogeve Y, Xenakis EM, Langer O: The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: S.1655-1660.
27. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): S.1991-2002.
28. Bauer S, Fischer B, Sandu C, Vetter K: Mütterliches und kindliches Outcome bei Gestationsdiabetes. Eine Sekundäranalyse zur Qualitätssicherung Geburtshilfe des Jahres 2006. *Frauenarzt* 2009; 50 (2): S.130-139.
29. Saydah SH, Chandra A, Eberhardt MS: Pregnancy experience among women with and without gestational diabetes in the U.S., 1995 National Survey of Family Growth. *Diabetes Care* 2005; 28: S.1035-1040.
30. Mac Neill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, Hof MV: Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: S.659-662.
31. Henry OA, Beischer NA: Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5: S.461-483.
32. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB: Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: S.914-919.
33. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H: Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1995; 86: S.97-101.
34. Kjos SL, Buchanan TA: Gestational Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: S.1749-1756.

35. Persson B, Hanson U: Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; *21 (Suppl. 2)*: S.B79-84.
36. Kim C, Berger DK, Chamany S: Recurrence of gestational diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2007; *30*: S.1314-1319.
37. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL: Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; *186*: S.751-756.
38. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, The Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; *30 (Suppl. 2)*: S.251-260.
39. Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2005; *352*: S.2477-2486.
40. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis E: Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; *192*: S.989-997.
41. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J: Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 1991; *40*: S.74-78.
42. Schäfer-Graf U: Diabetes Mellitus und Schwangerschaft. Hrsg.: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM: Die Geburtshilfe 3. Heidelberg: Springer, 2006: S.395-414.
43. Majewski F: Embryopathien und Fetopathien. Hrsg.: Niessen KH: Pädiatrie 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001: S.83. 3-13-113246-9.
44. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, et al: Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2005; *28 (7)*: S.1745-1750.
45. Boney CM, Verna A, Tucker R, Vohr BR: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes. *Pediatrics* 2005; *115 (3)*: S.e290-296.
46. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al: A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes. *JAMA* 1997; *278*: S.1078-1083.

47. Dornhorst S, Paterson CM, Nicholls JS, et al: High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabetes Med* 1992; *9* (9): S.820-825.
48. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA: Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; *73*: S.557-561.
49. O Sullivan J, Mahan C: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; *13*: S.278-285.
50. Carpenter M, Coustan D: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; *144*: S.768-773.
51. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Is exercise safe or useful for gestational diabetic women? *Diabetes* 1991; *40* (Suppl.2): S.179-181.
52. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B: Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; *192* (1): S.134-139.
53. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; *358* (19): S.2003-2015.
54. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; *164* (1Pt 1): S.103-111.
55. Doubilet PM, Benson CB, Callen PW: Ultrasound Evaluation of Fetal Growth. Hrsg.: Callen PW: Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology 4. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005: S.215-217. 0-7216-8132-8.
56. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sodowski K: Components of metabolic syndrome and their impact in fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *Physiol Pharmacol* 2008; *59* (4): S.5-18.
57. Schaefer-Graf UM, Dupak J, Vogel M, et al: Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinat Med* 1989; *26*: S.27-36.

58. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; *173*: S.146-156.
59. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbaka I, et al: Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2008; *31*: S.1858-1863.
60. Kalkhoff RK: Impact of maternal fuels and nutritional state in fetal growth. *Diabetes* 1991; *40* (2): S.61-65.
61. Metzger BE: Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth: quintessential expression of fuel-mediated metabolism. *Diabetes* 1991; *40* (2): S.99-105.
62. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M: Glycemic control in gestational diabetes mellitus - How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1989; *161* (3): S.646-652.
63. Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz Ö, Pandura A, Henrich W, Vetter K: Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicates by gestational diabetes. *J Perinat Med* 2002; *30*: S.313-321.
64. Langer O: Fetal macrosomia. Etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; *43*: S.283-297.
65. Schaefer-Graf UM, Kjos S, Kilavuz O, et al: Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; *26* (1): S.193-198.
66. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Kautzky-Willer A, Husslein PW, Bancher-Todesca D: Large for gestational age newborns in women with insulin-treated diabetes under strict metabolic control. *Wien Klin Wochenschr* 2005; *117* (15-16): S.521-525.
67. Sacks DA: Etiology, detection and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007; *50* (4): S.980-989.
68. Landon MB, Thom E, Spong CY, et al: The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network randomized clinical trial in progress: standard therapy versus no therapy for mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; *30* (2): S.194-199.

69. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S: Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350.311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; *111* (1): S.9-14.
70. Asplund CA, Seehusen DA, Callahan TL, Olsen C: Percentage change in antenatal body mass index as a predictor of neonatal macrosomia. *Ann Fam Med* 2008; *6* (6): S.550-554.
71. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewitz Z: Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; *80* (3): S.405-410.
72. King RG, Osmond DT, Brennecke SP, Gude NM: Effect of fetal macrosomia on human placental glucose transport and utilization in insulin-treated gestational diabetes. *J Perinat Med* 2003; *31* (6): S.475-483.
73. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS: How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; *198* (5): S.517.e1-6.
74. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA: Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985; *66* (6): S.762-728.
75. Oral E, Cagdas A, Gezer A, Kaleli S, Aydini K, Ocer F: Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; *99* (2): S.161-171.
76. Akcakus M, Koklu E, Baykan A, et al: Macrosomic newborns of diabetic mothers are associated with increased aortic intima-media thickness and lipid concentrations. *Horm Res* 2007; *67* (6): S.277-283.
77. Gnirs J, Schneider KTM: Schulterdystokie. Hrsg.: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM: *Die Geburtshilfe 3*. Heidelberg: Springer, 2006: S.839-856. 3-540-33896-9.
78. Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J: Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; *31* (1): S.2126-2130.
79. Pedersen NG, Wojdemann KR, Scheike T, Tabor A: Fetal growth between the first and second trimesters and the risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; *32* (2): S.147-154.

80. Ben-Haroush A, Melamed N, Mashiach R, Meizner I, Yogev Y: Use of the amniotic fluid combined with estimated fetal weight within 10 days of delivery for prediction of macrosomia at birth. *J Ultrasound Med* 2008; 27 (7): S.1029-1032.
81. Pates JA, McIntire DD, Casey BM, Leveno KJ: Predicting macrosomia. *J Ultrasound Med* 2008; 27 (1): S.39-43.
82. Hackmon R, Bornstein E, Ferber A, Horani J, O'Reilly Green CP, Divon MY: Combined analysis with amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of severe macrosomia at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (4): S.333.e1-4.
83. Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, Siesto G, Bergamini V, Raio L: Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (6): S.861-866.
84. Meyer WJ, Gauthier D, Ramakrishnan V, Sipos J: Ultrasonographic detection of abnormal fetal growth with the gestational age-independent, transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (4): S.1057-1063.
85. Ogata ES, Sabbagha R, Metzger BE, Phelps RI, Depp R, Freinkel N: Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. Studies in 23 pregnant women. *JAMA* 1980; 243 (23): S.2405-2408.
86. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd, Castro L, Hobel CJ, Wade ME: Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157 (3): S.703-708.
87. Heywood RE, Magann EF, Rich DL, Chauhan SP: The detection of macrosomia at a teaching hospital. *Am J Perinatol* 2009; 26 (2): S.165-168.
88. Jovanovic L: Never say never in medicine: confessions of an old dog. *Diabetes Care* 2001; 27: S.610-612.
89. Kjos S, Schaefer-Graf U, Sardesi A, et al: A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24 (11): S.1904-1910.

90. Buchanan TA, Kjos SL, Schaefer U, et al: Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; *21 (Suppl.2)*: S.B99-106.
91. Weiss PA, Hofman HM, Winter RR, Lichtenegger W, Pürstner P, Haas J: Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Arch Gynecol* 1986; *239 (2)*: S.81-91.
92. WHO Departement of Noncommunicable Disease Surveillance: Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Hrsg.: World Health Organization: Definition, diagnosis and classifications. Report of a WHO consultation Genf: http://s152785174.online.de/~s07-01/Who_1999_Definition_GDM-report.pdf; http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.
93. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R: The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; *157 (3)*: S.758-763.
94. Gruendhammer M, Brezinka C, Lechleitner M: The number of abnormal plasma glucose values in the oral glucose tolerance test and the feto-maternal outcome of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; *108 (2)*: S.131-136.
95. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M: Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; *161 (3)*: S.593-599.
96. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, et al: The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; *93 (5)*: S.1689-1695.
97. Willman SP, Leveno KJ, Guzick DS, Williams MI, Whalley PJ: Glucose thresholds for macrosomia in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; *154 (2)*: S.470-475.
98. Gonzáles-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, et al: The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; *30 (3)*: S.467-470.

99. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; *170* (4): S.1036-1046.
100. Weiss P, Scholz H, Haas J, Tamussino K: Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; *184* (3): S.470-475.
101. Hod M, Yogev Y: Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar?. *Diabetes Care* 2007; *30* (2): S.180-187.
102. Dooley SL, Metzger BE, Cho N: Gestational diabetes: influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes* 1991; *40* (2): S.25-29.
103. Buehling KJ, Mönnich J, Henrich W, et al: Association between amniotic fluid insulin in the second trimester, maternal glucose tolerance and fetal malformations. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004; *208* (6): S.226-231.
104. Weiss PAM, Lichtenegger W, Winter R, Purstner P: Insulin levels in amniotic fluid: management of pregnancy in diabetes. *Obstet Gynecol* 1978; *51*: S.393-398.
105. Kainer F, Weiss PA, Hüttner U, Haas J, Reles M: Levels of amniotic fluid insulin and profiles of maternal blood glucose in pregnant women with diabetes type I. *Early Hum Dev* 1997; *49* (2): S.97-105.
106. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG: Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the Large-for- gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; *160* (1): S.115-121.
107. Schaefer-Graf UM, Kjos S, Buehling K, et al: Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumferences at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabetes Med* 2003; *20*: S.349-354.
108. Kainer F, Weiss PAM, Hüttner U, Haas J: Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type I. *Early Hum Dev* 1997; *49*: S.113-121.

109. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, et al: Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; *17* (4): S.275-283.
110. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, et al: Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004; *30*: S.237-243.
111. Schaefer-Graf UM, Wendt L, Gaber B, Kilavuz O, Abou-Dakn M, Vetter K: Lässt sich die Anzahl wiederholter Ultraschalluntersuchungen bei GDM limitieren ohne eine fetale Makrosomie zu übersehen? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009; *213*.
112. Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani B, Barbieri M, Vignali M: Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; *79* (8): S.649-654.
113. García-Patterson A, Corcoy R, Balsells M, et al: In pregnancies with gestational diabetes mellitus and intensive therapy, perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1998; *179*: S.481-485.
114. Yogev Y, Langer O: Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; *137* (1): S.21-26.
115. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC: Gestational diabetes; can low glycemic index diet reduce the need for insulin? A randomized trial. *Diabetes Care* 2009; *32* (6): S.996-1000.
116. Shushan A, Ezra Y, Samueloff A: Early treatment of gestational diabetes reduces the rate of fetal macrosomia. *Am J Perinatol* 1997; *14* (5): S.253-256.
117. Statistisches Bundesamt: Anteil der Kaiserschnittentbindungen steigt 2007 auf fast 30 %.. Pressemitteilung Nr. 050 vom 07.02.2007: 2007, 08.05.2009: www.destatid.de.
118. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner, Mastorakos G: Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; *1092*: S.138-147.

119. Thornton JG, Kornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M: Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentres randomised controlled trial. *Lancet* 2004; *364* (9433): S.513-520.
120. Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; *150*: S.836-842.

Abkürzungsverzeichnis

AU	Abdominalumfang
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM	Diabetes Mellitus
ET	Entbindungstermin
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
GI	Glykämische Index
IGT	Impaired glucose tolerance
LGA	large for gestational age
nü	nüchtern
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p	p-Wert
Perz.	Perzentile
pp	postprandial
2hpp	Mittelwert der 2 Stunden postprandialen Blutzuckerwerte
SGA	small for gestational age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
ST	Standard (-gruppe)
US	Ultraschall (-gruppe)

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Publikation

Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan ROH, Buehling KJ, Siebert G, Bühler C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004; 27, S. 297-302.

Danksagung

Frau PD Dr. med. Ute Schäfer-Graf, Leiterin des Berliner Diabeteszentrums für Schwangere im St. Joseph Krankenhaus, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die vielen, die Arbeit begleitenden, wertvollen Hinweise und Anregungen bei der Auswertung der Studie und Abfassung der Arbeit.

Ganz besonders danke ich an dieser Stelle Herrn Dr. med. Frank Chen, der eine maßgebliche Rolle an der Fertigstellung dieser Arbeit hatte, für seine konstruktiven Ratschläge und seine jahrelange, freundschaftliche Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich bei Alexander Giese, Kerstin Krisch, Irina Scharfe, Anja Scheinpflug und Luise Wendt sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Geburtsmedizin des Virchow-Klinikums der Charité und des Vivantes Klinikums Neukölln, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Gedankt sei auch Herrn Dr. med. Rühlmann für die Durchsicht des Manuskripts.

Mein herzlichster Dank gilt meiner gesamten Familie, denen ich diese Arbeit widme. Ich danke meinen geliebten Eltern und meinen Schwestern, die mich, jeder auf seine Weise, unterstützt haben und deren Motivation sich nicht nur auf diese Arbeit beschränkt, sondern mich das ganze Leben begleitet hat. Insbesondere danke ich meiner Mutter, die mir so manches Mal den Rücken freihielt.

Der größte Dank gebührt aber meinem liebevollen Mann Andi, der mich in jeder Lebenslage immerfort unterstützt hat. Durch seine Motivation, seinen Beistand und vor allem sein Verständnis war es mir möglich, mich intensiv auf diese Arbeit zu konzentrieren. Ich danke ihm für seine Geduld und Ausdauer, mich immer wieder auf meine Promotion anzusprechen. Ohne seine Liebe und sein Vertrauen, aber auch ohne die Einführung in die Geheimnisse des Computers wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Zum Schluss danke ich meinen geliebten Kindern Mutiara Islami und Aulia Rahman für ihre ganz spezielle Art der Motivation, Unterstützung und Aufmunterung. Sie zeigten mir immer wieder mit ihrem Lachen, was für mich wirklich wichtig ist.

Erklärung

„Ich, Ryna Ostary Hadaina Fauzan, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fetales Wachstum statt maternaler Blutzuckerwerte als Kriterium zur Insulineinstellung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 16.10.2009

Ryna Fauzan