

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

St. Joseph Krankenhaus, Berlin

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin

Dissertation

Prospektive Untersuchung des prädiktiven Vorhersagewertes von Fruchtwasserinsulin,
bestimmt in der Frühschwangerschaft, zur Risikoevaluierung eines Gestationsdiabetes
und fetaler Makrosomie im Verlauf der Schwangerschaft

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Luise Rosenthal

aus München

Gutacher/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Schäfer-Graf
2. Prof. Dr. med. K. Kalache
3. Prof. Dr. med. T. Somville

Datum der Promotion:

16. Mai 2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung und Fragestellung	7
B	Hintergrund	9
1	Gestationsdiabetes mellitus (GDM)	9
1.1	Definition	9
1.2	Inzidenz	10
1.3	Pathophysiologie	10
1.4	Risikofaktoren	11
1.5	Diagnostisches Vorgehen	11
2.	Klinische Relevanz des GDM	13
2.1	Maternale Konsequenzen	13
2.2	Fetale Konsequenzen	14
3.	Management des GDM	15
3.1	Therapie	15
3.2	Geburtshilfliche Betreuung	17
3.3	Nachsorge und Prävention	17
4.	Fruchtwasserinsulin – fetales Insulin	18
5.	Ultraschalldiagnostik	19
6.	Amniozentese	19
C	Material und Methodik	21
1.	Patientenkollektiv	21
2.	Untersuchungsparameter	21
2.1	Anamnestische Daten	21

2.2	Glukosewerte	22
2.2.1	50-g-Glukosetest, Durchführung und Bewertung	22
2.2.2	75-g-Glukosebelastungstest, Durchführung und Bewertung	22
2.3	Ultraschall	24
2.4	AC	25
2.5	Fruchtwasserproben	25
2.6	Entbindungsdaten	26
2.7	Statistische Auswertung	26
D	Ergebnisse	28
1.	Deskriptive Daten	28
1.1	Mütterliche Charakteristika	28
1.1.1	Diabetesdiagnostik	28
1.1.2	Alter der Schwangeren	29
1.1.3	Indikation für eine AC	30
1.1.4	Schwangerschaftsalter bei AC	31
1.1.5	Body Mass Index (BMI)	32
1.1.6	Ethnische Herkunft	34
1.1.7	HbA1c bei AC	35
1.2	Kindliche Charakteristika	35
1.2.1	Fetales Wachstum	35
1.2.2	Kindliches Outcome	37
1.2.3	Fruchtwasserinsulin	39
2.	Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Fruchtwasserinsulin und den erhobenen klinischen Daten	43

2.1	Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem MoM-Fruchtwasserinsulin und dem Ergebnis der Diabetesdiagnostik	43
2.2	Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem MoM-Fruchtwasserinsulin und dem kindlichen Wachstum	44
2.3.	Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den erhobenen anamnestischen Daten und dem MoM-Fruchtwasserinsulin	46
E	Diskussion	47
F	Abkürzungen	55
G	Danksagung	56
H	Publikationsliste	57
I	Literaturverzeichnis	59

A Einleitung und Fragestellung

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gewinnt in der medizinischen Betreuung von Schwangeren zunehmend an Bedeutung. Er ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von 1-20% (1;2). Die Angaben differieren je nach untersuchter Population. GDM ist definiert als in der Schwangerschaft aufgetretene oder erstmals diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Aus der resultierenden maternalen Hyperglykämie ergeben sich fetale Komplikationen wie ein erhöhter fetaler Blutglukosespiegel und ein reaktiver fetaler Hyperinsulinismus. Der fetale Hyperinsulinismus gilt als Ursache für die typische diabetesassoziierte kindliche Morbidität wie Makrosomie, verzögerte Lungenreife, neonatale Hypoglykämie und ein lebenslang erhöhtes Risiko für Diabetes (3) sowie für eine erhöhte Mortalität.

Das Prinzip der Therapie eines GDM ist die Normalisierung der Blutglukose während der Schwangerschaft. Dies führt zu einer Reduktion der kindlichen Morbidität und Mortalität. Durch diesen Ansatz wurde die neonatale Komplikationsrate von Kindern von Schwangeren mit einem GDM reduziert. Die Therapie ist aber erst möglich, wenn bei der Schwangeren eine messbare Glukosetoleranzstörung diagnostiziert wird. Die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sehen kein generelles Screening auf einen GDM vor, obwohl die Einführung eines generellen Screenings durchaus begründet scheint. Derzeit ist allein die Messung der Glukose im Urin vorgesehen. Diese reicht aber nicht aus, um eine frühzeitige Risikoevaluation der Schwangeren durchzuführen.

Es gilt also, die Glukosetoleranzstörung sowie den fetalen Hyperinsulinismus so früh wie möglich zu detektieren und das intrauterine Risiko zu evaluieren, um so frühzeitig eine intensive Therapie beginnen zu können. Ein Ansatz ist die Bestimmung des Fruchtwasserinsulins. Die Insulin-Produktion des menschlichen Fetus kann ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) durch die erste Harnausscheidung im Fruchtwasser gemessen werden (4). Im zweiten Trimenon scheint ein akuter hyperglykämischer Stimulus keine übersteigerte Insulinproduktion bei Feten von Schwangeren ohne einen GDM hervorzurufen (5), dies könnte aber bei Feten von Schwangeren mit einer gestörten Glukoseintoleranz der Fall sein. Spuren von Insulin im Fruchtwasser können ab der 12. SSW mittels eines Radioimmunoassays gemessen werden.

Im dritten Trimenon ist ein fetaler Hyperinsulinismus assoziiert mit der Entstehung einer diabetischen Fetopathie (6), zu der auch ein erhöhtes Geburtsgewicht gehört (7). Da der Fetus möglicherweise schon in der Frühschwangerschaft auf die Umstellung im Glukosestoffwechsel der Mutter reagiert, könnte die Bestimmung des Fruchtwasserinsulins in der Frühschwangerschaft einen zusätzlichen Informationsgewinn bedeuten und zur antenatalen Risikoabschätzung genutzt werden.

Der prädiktive Aussagewert des Fruchtwasserinsulins in der Frühschwangerschaft wurde bezüglich der Entwicklung eines manifesten GDM und fetaler Makrosomie bisher nur in wenigen Arbeiten untersucht. Ziel unserer Studie ist es zu untersuchen, ob anhand von aus Amniozentese (AC) gewonnenen Fruchtwasserinsulinwerten in der Frühschwangerschaft sich eine Aussage über das Risiko für die Entwicklung eines GDM oder fetaler Makrosomie treffen läßt. Dadurch könnte im Anschluss an die AC frühzeitig eine High-Risk-Gruppe definiert werden und ein wirksames Interventionsschema entwickelt werden, um frühzeitig Komplikationen und Folgeschäden von maternaler Hyperglykämie bzw. die Entstehung eines GDMs zu verhindern.

B Hintergrund

1 Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

1.1 Definition

GDM (ICD-10: O24.4) wird definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukose-Toleranzstörung (8-10). GDM ist eine weltweit zunehmende Erkrankung und eine der häufigsten Schwangerschafts-komplikationen.

Die Grenzen des oGTT für die Diagnose einer Glukosetoleranzstörung sind bisher nicht einheitlich festgelegt und orientieren sich mehr am Risiko der Mutter, postpartal einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, als am Schwangerschaftsergebnis, dem so genannten „fetal outcome“.

Die Definition des GDM schließt auch die Möglichkeit der Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus oder anderer spezifischer Formen während der Schwangerschaft ein. Ebenso können bereits präkonzeptionell manifeste, aber bisher nicht diagnostizierte Fälle von Typ-2-Diabetes mellitus vorkommen. Besonders bei Schwangeren mit einer Glukosetoleranzstörung im ersten Schwangerschaftsdrittel besteht die Möglichkeit eines präkonzeptionell unerkannten Diabetes mellitus. Die Definition gilt unabhängig davon, ob Insulin erforderlich ist.

Neben dem GDM wird die Glukose-Toleranzstörung (Impaired Glucose Tolerance = IGT) definiert. Die Patienten weisen dabei im Gegensatz zu GDM nur einen pathologischen Wert im Rahmen des oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) auf,

1.2 Inzidenz

Die Angaben zur Inzidenz des GDM schwanken weltweit zwischen 1% und 20%. Die großen Unterschiede erklären sich durch unterschiedliche Bewertungskriterien, unterschiedliches methodisches Vorgehen und durch eine unterschiedliche Inzidenz des Typ-2-Diabetes in der untersuchten Bevölkerung (11-14).

1.3 Pathophysiologie

Die Schwangerschaft stellt eine Umstellung der Stoffwechsellage der Frau dar. Vor allem durch die Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel zeigt sich, dass die Schwangerschaft diabetogenes Potential hat. Dabei spielen mehrere Faktoren eine Rolle.

In der Schwangerschaft werden insulinantagonisierende Hormone gebildet, zum Beispiel Cortisol, Östriol, humanes Plazentalaktogen HPL und Progesteron (9;15).

Die insulinantagonistische Wirkung der Schwangerschaftshormone führt zu einer Insulinresistenz, welche der Körper durch eine vermehrte Ausschüttung von Insulin zu kompensieren versucht. Die physiologische Reaktion der insulinproduzierenden Beta-Zellen im Pankreas ist ebenfalls verändert. Dies macht sich in einer inadäquat verlangsamten Insulinausschüttung bei erhöhten Blutzuckerspiegeln bemerkbar (16-18). Es kommt zudem zur Stimulation der Lipolyse, während die Blutzuckerspiegel ansteigen. Die Glukoneogenese aus Aminosäuren nimmt ab, da der fetale Bedarf an Alanin und anderen Fettsäuren erhöht ist. Autoimmunologische Faktoren, wie ein Zusammenhang mit Inselzell-Antikörpern bei Frauen mit GDM, werden ebenfalls diskutiert, neuere Studien geben eine Erhöhung der Inselzell-Antikörper um 1%-2% an (9;19). Eine genetische Disposition scheint ebenso eine Rolle zu spielen. Freinkel et al. untersuchten z.B. ob die Präsenz von HLA DR 3 und DR 4 Antigenen mit GDM assoziiert sind (20). Sie beobachteten, dass diese insgesamt selten waren, aber öfter vorhanden waren bei Frauen mit einem GDM als bei unauffälligen Schwangerschaften. Des Weiteren wurde bei Kaukasierinnen und Afroamerikanerinnen ein Zusammenhang einer Variation des Insulinrezeptors mit GDM festgestellt. Auch das insulin-like growth factor-binding protein-1 (21;22) und Glukokinase-Mutationen scheinen GDM-assoziert zu sein(23).

1.4 Risikofaktoren

Es sind einige Faktoren nachgewiesen, die ein erhöhtes Risiko für GDM:

- Alter >25
- Adipositas (BMI vor der Schwangerschaft >27,0 kg/m²)
- Frauen mit einem vorausgegangenen GDM
- Z.n. Geburt eines Kindes >4.500 g
- Z.n. Totgeburt
- Familiäre Prädisposition
- Glukosurie

Bei Vorliegen von mindestens einem dieser Risikofaktoren sollte nach den Leitlinien für Gestationsdiabetes (24) schon im ersten Trimenon der Schwangerschaft ein oGTT durchgeführt werden. Bei unauffälligem Ergebnis ist der Test im späteren Verlauf der Schwangerschaft zu wiederholen (24.-28. SSW, 32.-34. SSW). Es wurde in mehreren Studien aufgezeigt, dass durch selektive Diagnostik bei Risikofaktoren ein GDM bei bis zu 43% der betroffenen Frauen unerkannt bleibt (25;26).

1.5 Diagnostisches Vorgehen

Zur Diagnosestellung werden zwei Vorgehensweisen empfohlen. Zum einen die einzeitige Untersuchung mit einem 75-g-oGTT zwischen der 24.-28. SSW, zum anderen zunächst die Durchführung eines 50-g-Screening-Tests. Bei einem pathologischen Ergebnis muss zur letztendlichen Diagnosestellung ein 75-g-Test angeschlossen werden. Die Bestimmung der Urin-Glukose als Screening-Methode ist überholt.

Bei unauffälligem Ergebnis im ersten Trimenon sollte der Test in der 24.-28. SSW wiederholt werden.

Patientinnen mit nur einem pathologischen Wert gehören definitionsgemäß zur Gruppe der Frauen mit einer IGT. In unserer Arbeit wurden auf Grund der kleinen Fallzahlen die Frauen mit einem GDM und diejenigen mit einer IGT zu einer Gruppe mit gestörter

Glukosetoleranz zusammengefasst. Zudem ist bekannt dass IGT und GDM in ähnlichem Ausmaß mit Komplikationen verbunden sind.

Die Bewertung des oGTT erfolgte nach Carpenter/Coustan (27). Die ausführliche Beschreibung erfolgt im Kapitel „Material und Methodik“ unter Punkt 2.2.2.

Die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) fordert ein generelles Screening bei allen Schwangeren zwischen der SSW 24 und 28. Ein wesentliches Argument für ein generelles Screening ist die Tatsache, dass fast die Hälfte aller Frauen mit einem GDM keine der oben genannten Risikofaktoren aufweisen (28;29). Es ist nicht zuletzt von Bedeutung, da fast 65% der Gestationsdiabetikerinnen innerhalb eines Zeitraums von 12 bis 18 Jahren nach der Schwangerschaft einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln (30;31). Somit wird gleichzeitig ein Risikokollektiv für Diabetes mellitus erfasst.

In der Literatur wird diskutiert, ob ein risikobasiertes Screening einem generellen Screening vorzuziehen ist. Noch bis vor einigen Jahren empfahl die American Diabetes Association (ADA) ein Screening aller Schwangeren ungeachtet des Vorliegens von Risikofaktoren. Die Empfehlung wurde jedoch geändert und die ADA unterscheidet eine „low-, average-, oder high-risk“-Gruppe. Danach erhalten Frauen mit niedrigem Risiko kein Screening mehr, diejenigen mit einem mittleren Risiko zwischen 24. und 28. SSW einen 50-g-Test, der bei pathologischen Werten mit einem 75-g-oGTT komplettiert wird und diejenigen mit einem hohen Risiko sofort einen 75-g-oGTT.

Seit dem Jahr 2000 läuft eine internationale Studie (HAPO = Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), die den Zusammenhang zwischen einer Glukosetoleranzstörung und einem erhöhten Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft untersucht. Die Daten der inzwischen abgeschlossenen Studie sollen genutzt werden, um internationale Richtlinien für ein Screening, Kriterien der Diagnosestellung und einer Klassifizierung zu entwickeln.

Die Bestimmung von HbA1c und Fructosamin als Screeningmethode gelten aufgrund einer geringen Spezifität und Sensitivität als ungeeignete Methoden, einen GDM zu entdecken. Sie können aber zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung herangezogen werden.

2. Klinische Relevanz des GDM

GDM geht mit einer Vielzahl von Risiken für Mutter und Kind einher. Die fetale und maternale Morbidität sind um so höher, je höher die Hyperglykämie während der Schwangerschaft ist (10;32).

2.1 Maternale Konsequenzen

Durch die diabetische Stoffwechsellage können schwere Schwangerschaftskomplikationen entstehen. Schwangere mit GDM haben im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz, bedingt durch die insgesamt erhöhte Infektanfälligkeit, ein relatives Risiko von 3,8 für Harnwegsinfekte und vaginale Candida-Mykosen. Diese Infekte können zu frühzeitiger Wehentätigkeit führen und somit eine Frühgeburt provozieren. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie/Eklampsie treten bei GDM-Betroffenen bis zu 8,2-fach häufiger auf (33). In einer Studie von Persson et al. mit einem Kollektiv von 3322 Patientinnen mit einem GDM wurde im Vergleich mit dem „outcome“ der normal verlaufenden Schwangerschaften eine 2-fach erhöhte Rate an Präeklampsie sowie eine 1,6-fache Rate an Sectiones beobachtet (34). Hier wird dem Hypertonus eine herausragende pathogenetische Bedeutung zugeschrieben. Auch ein Polyhydramnion wird häufiger beobachtet. Es entsteht eine durch fetale Hyperglykämie bedingte osmotische Diurese.

Die Rate an Sectiones und vaginaloperativen Entbindungen ist bei GDM auf das 2,5-fache erhöht (3;35). Die hohe Sectio-Rate resultiert zum einen aus der Makrosomie der Kinder und zum anderen daraus, dass fetopathische Kinder dem Geburtsstress weniger gewachsen sind. Ebenfalls als Folge der Makrosomie kommt es bei Überdehnung des Uterus 30-mal häufiger zu postpartalen atonischen Blutungen.

Das prospektive Risiko für Schwangere mit einem GDM beträgt 50% in der folgenden Schwangerschaft wieder eine Glukosetoleranz-störung zu entwickeln. Des Weiteren bestehen eine Diabetesneigung (vor allem Typ 2) im weiteren Leben sowie ein vermehrtes Auftreten von diabetesassoziierten Erkrankungen. In den meisten Fällen normalisiert sich der Stoffwechsel nach der Geburt wieder. Es sollte zur Kontrolle 6 bis 12 Wochen

nach der Entbindung ein oGTT durchgeführt und dieser in zweijährigen Abständen kontrolliert werden, um das Auftreten eines Diabetes rechtzeitig zu erkennen.

2.2 Fetale Konsequenzen

Das erhöhte transplazentare Glukoseangebot der Mutter an den Feten zwingt diesen zu gesteigerter Insulinproduktion mit der Folge einer β -Zell-Hypertrophie/Hyperplasie (36;37). Bei erhöhten Blutzuckerwerten während der ersten Wochen der Schwangerschaft, der Organogenese, können verstärkt Fehlbildungen auftreten. Nach Schäfer-Graf muss bei Diagnosestellung eines GDM ab Nüchtern-blutzuckerwerten von >120 mg/dl von einem zweifach erhöhten Risiko an schweren Fehlbildungen ausgegangen werden. Mit steigenden Blutzuckerwerten steigt das Risiko. Eine Fehlbildungs-rate von 5,2% wurde bei Blutzuckerwerten von 121-260 mg/dl beobachtet, von 30,4% bei Werten >260 mg/dl (38). Es ist anzunehmen, dass bei diesen Frauen ein unerkannter Typ 2 Diabetes vorliegt.

Der fetale Hyperinsulinismus und seine Auswirkungen auf den fetalen Organismus werden für die erhöhte Rate von Makrosomie mit Gefahr der Schulterdystokie, neonataler Hypoglykämie, Hypokalzämie, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie und Atemnotsyndrom verantwortlich gemacht (3). Durch sehr ausgeprägten Hyperinsulinismus kann es zur Muskelhypertrophie mit Ventrikel- und Septumverdickung kommen, die schließlich im Extremfall zu Nekrose und intrauteriner Herzinsuffizienz führen (39).

All diese diabetesassoziierten Komplikationen korrelieren mit der Insulinkonzentration im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser und somit dem fetalen Hyperinsulinismus. Diese Faktoren können zu einem „minimal brain damage“ mit dem Risiko späterer psychomotorischer Störungen und Verhaltensauffälligkeiten führen (40;41).

Das schwerwiegendste fetale Risiko des GDM ist der intrauterine Fruchttod (IFT). Dies kann unter anderem auf eine Plazentareifungsstörung zurückgeführt werden, bei der es zu einer verminderten Kapillarisation kommt. In 28% der pränatalen Todesfälle muss ein unerkannter GDM als Todesursache angenommen werden (42).

Eine nicht genetisch bedingte Disposition zum Diabetes durch eine intrauterine Schädigung der fetalen β -Zellen wurde durch Langzeit-Beobachtungen nach fetalem Hyperinsulinismus nachgewiesen (stoffwechselvermittelte Teratogenese) (43).

Langfristig gesehen kann die β -Zellhypertrophie des Pankreas bereits in der Pubertät mit einem erhöhten Risiko für eine Glukose-toleranzstörung und einer Adipositas einhergehen (33).

3. Management des GDM

3.1 Therapie

Zur optimalen Betreuung einer Schwangeren mit einem GDM zählt eine enge Überwachung von Mutter und Fetus vom Zeitpunkt der Diagnose an. Dabei sollte die mütterliche Überwachung das kontinuierliche Monitoring der Nüchtern- und postprandialen Blutglukosewerte im kapillären Blut beinhalten. Das kann durch tägliche Selbstkontrolle erfolgen. Ideal hierfür ist die Blutzuckerkontrolle anhand eines Handmessgerätes: sechs Werte pro Tag, drei Werte jeweils vor und eine Stunde nach einer Mahlzeit.

Das Therapieziel ist vor allem, das Risiko für Mutter und Kind so gering wie möglich zu halten. Blutzuckerschwankungen sollen vermieden und die Therapie regelmäßig angepasst werden.

Folgende Werte gelten als Richtwert:

nüchtern	60-90 mg/dl (3,3 mmol/l)
nach 1h	140 mg/dl (7,8 mmol/l)
nach 2h	120 mg/dl (6,7 mmol/l)

Tabelle 1: Richtwerte der Therapie

Die Therapie des GDM besteht aus drei Eckpfeilern: Ernährungsumstellung, körperliche Betätigung und Insulintherapie.

Am Anfang der Therapie steht immer die Ernährungsumstellung. Mittels einer Beratung wird unter Berücksichtigung der jeweiligen kulturellen Situation ein optimaler Tagesplan entworfen. Die Kalorienzufuhr sollte circa 30 kcal/kg Körpergewicht betragen und die Beschränkung der Kohlehydratzufuhr sollte 40% der totalen Kalorienzufuhr nicht unterschreiten. Eine gezielte Gewichtsreduktion während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Regelmäßige, sportliche Betätigung ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie. Es sollten natürlich für die Schwangerschaft risikolose Sportarten betrieben werden (Schwimmen, Walking und leichte ergometrische Armübungen). Die erhöhte körperliche Aktivität verbessert die Insulinsensitivität und erhöht die Glukoseaufnahme in den Zellen ohne zusätzliches Insulin (44).

Bei nicht befriedigenden Blutzuckerwerten unter diesen konservativen Maßnahmen ist die Insulintherapie indiziert. Bei grenzwertig erhöhten Blutglukose-Werten sollte die fetale Makrosomie als Entscheidungshilfe herangezogen werden. Man orientiert sich hierbei am Abdomenumfang des Feten. Überschreitet dieser die 90. Perzentile, sollte die Insulintherapie begonnen werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich dadurch einerseits die Makrosomierate reduziert (45), andererseits Frauen mit einer milden Hyperglykämie eine Insulintherapie erspart werden kann (46).

Die Bestimmung des Insulins im Fruchtwasser gilt als weitere Methode, die Indikation zur Insulintherapie zu stellen. Nach Weiss und Kainer (47) erlaubt die Einstellung und Kontrolle des mütterlichen Stoffwechsels aufgrund des unterschiedlichen Glukosetransports durch die Plazenta und der unterschiedlichen Glukoseempfindlichkeit des Feten keine exakte Einschätzung der fetalen Insulinsekretion. Die AC stellt jedoch eine invasive und risikoreiche Methode dar und gehört daher nicht zur Routine.

Die Insulintherapie sollte nach den gemessenen Tagesprofilen dosisadaptiert sein und kann von der Schwangeren selbst durch-geführt werden. Als Insulinpräparate stehen vor allem das Human-Insulin, aber neuerlich können auch kurz wirksame Insulinanaloga in der Schwangerschaft angewendet werden. Orale Antidiabetika in Schwangerschaft und Stillzeit sind bislang kontraindiziert. Langer et al. zeigten in einer randomisierten Studie, dass die Verwendung von Glibenclamid nach der Organogenese Insulin ersetzen

kann (48;49). Diese Ergebnisse müssten jedoch in größeren Kollektiven bestätigt und die Langzeitr Risiken für das Kind evaluiert werden.

3.2 Geburtshilfliche Betreuung

Bei Patientinnen mit einem GDM und erhöhten Nüchtern-Blutzucker-Werten ist im Hinblick auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko eine qualifizierte Ultraschalldiagnostik durchzuführen. Ab der 24. SSW werden monatliche Kontrollen empfohlen, um eine mögliche fetale Makrosomie zu erfassen und vor der Geburt das Geburtsgewicht möglichst exakt abschätzen zu können.

Bei der Patientin sind insbesondere auf Anzeichen von Harnwegs- und Vaginal-Infektionen, Hypertonus und Präeklampsie zu achten. Beim Verabreichen von Medikamenten wie zum Beispiel Cortison zur Lungenreifeinduktion sollte unbedingt die Wirkung auf den Glukosestoffwechsel im Blick behalten werden.

Bei insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen sollte eine Überschreitung des errechneten Geburtstermins möglichst vermieden werden.

Um die optimale Versorgung des Kindes nach der Geburt zu gewährleisten, sollte in einer Klinik mit angeschlossener Neo-natologie entbunden werden. Jedes Neugeborene muss in besonderer Weise überwacht werden, es ist besonders auf Stoffwechsellentglei-sungen zu achten (Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie).

3.3 Nachsorge und Prävention

Bei Wöchnerinnen mit insulinpflichtigem Diabetes sollten zwei Tage nach der Entbin-dung nüchtern und postprandial die Blutzucker-Werte gemessen und bei erhöhten Wer-ten eine diabetologische Betreuung angeschlossen werden.

Der betreuende Neonatologe sollte informiert werden, um eine engmaschige Überwa-chung mit Blutzucker-Kontrolle und Monitoring der Vitalparameter gewährleisten zu können. Zusätzlich sollte ein Eintrag ins Kindervorsorgeheft erfolgen, da Kinder von

Müttern mit einem Gestationsdiabetes ein erhöhtes Risiko besitzen, Diabetes oder Adipositas zu entwickeln (50).

4. Fruchtwasserinsulin – fetales Insulin

Für die vorliegende Studie wurde fetales Insulin im Rahmen der AC in der Frühschwangerschaft bestimmt. Das durch die AC gewonnene Fruchtwasser enthält ausschließlich fetales Insulin, da die Plazenta zwar für Glukose durchgängig ist, nicht jedoch für Insulin. Das fetale Pankreas entwickelt sich während der Organogenese zwischen der 5.-8. SSW. Im Anschluss daran entwickeln sich die insulinproduzierenden β -Zellen des endokrinen Pankreas mit der beginnenden Insulinproduktion. Nach der ersten Harnproduktion um die 12. SSW gelangt das Insulin in die Fruchthöhle und ist dann im Fruchtwasser nachweisbar. Die Insulinkonzentration steigt dann bis um die 20. SSW an und im letzten Monat wieder leicht abzufallen (51). Diese Entwicklung hängt mit der Reifung der fetalen Nieren zusammen und der somit neu gewonnenen Befähigung zur Resorption.

In der Frühschwangerschaft scheinen einzelne hyperglykämische Reize beim menschlichen Feten keine übermäßige Insulinausschüttung zur Folge zu haben. Jedoch gilt dies nur bei Feten von Schwangeren mit einem ausgewogenen Glukosestoffwechsel (5). Die meisten Daten über das Insulin im Fruchtwasser wurden bisher in der späten Schwangerschaft (drittes Trimenon) erhoben (51-54). Die Höhe des Fruchtwasserinsulins im dritten Trimenon scheint mit den BZ-Werten der Mutter, einer diabetischen Fetopathie und einem erhöhten Geburtsgewicht bei Schwangeren ohne einer Glukosetoleranzstörung assoziiert zu sein (7). Die Rolle des Fruchtwasserinsulins und die Reaktion des Pankreas auf verschiedene Stimuli ist ungenügend bekannt. Nach der Pedersen-Hypothese (6;55) führt ein gesteigertes Angebot von Glukose bei Schwangeren mit einem GDM zu einem fetalen Hyperinsulinismus. Durch diese vermehrte Insulinausschüttung verbraucht der Fetus wiederum mehr Glukose und dies führt zu einem erhöhten feto-maternalen Glukosegradienten, dem so genannten Glucose-steal-effect (56). Es wird angenommen, dass der Fetus durch den erhöhten Glukoseverbrauch die Glukosestoffwechselstörung der Mutter sogar verschleiern kann.

Das Insulin im Fruchtwasser kann mittels Radioimmunoassay ab der 12. und 16. SSW nachgewiesen werden.

5. Ultraschalldiagnostik

Der Ultraschall dient der genauen Bestimmung des Gestationsalters und des regulären Wachstums. Bei makrosomen Kindern ist mit einer erhöhten Rate geburtshilflicher Komplikationen zu rechnen. Insbesondere bei einem Missverhältnis zwischen einem noch normalen Kopfumfang und einem sehr voluminösen Rumpf des Kindes können Schwierigkeiten wie zum Beispiel eine Schulterdystokie bei der Geburt auftreten (57).

Die Ultraschalluntersuchung zur Gestationsalterbestimmung erfolgt vor der 14. SSW. Ferner haben Buchanan et al. 1994 gezeigt, dass mit Hilfe der Ultraschallbiometrie Frauen mit GDM identifiziert werden konnten, die ohne die in Folge eingeleitete Insulintherapie ein hohes Risiko für eine fetale Makrosomie gehabt hätten. Die Insulintherapie führte zu einer Reduktion der Makrosomierate (58). Die fetale Ultraschalldiagnostik scheint also zur Führung und Kontrolle der metabolischen Therapie in Schwangerschaften, die durch einen GDM kompliziert sind, geeignet (59). Allerdings ist festzuhalten, dass ein gestörter Glukosestoffwechsel nicht die einzige Ursache für eine Makrosomie ist. Auch eine Adipositas der Mutter oder ein hoher mütterlicher Aminosäuren- und Triglyzeridspiegel kann ein übermäßiges Wachstum bedingen.

6. Amniozentese

Die Amniozentese ist eine Untersuchung zur genetischen Diagnostik und wird in der 16. bis 20. SSW durchgeführt. Als Indikationen für eine AC gelten folgende Faktoren: erhöhtes Alter (>35 Jahre), familiäre Prädisposition für chromosomale Störungen, pathologische Befunde im Ultraschall oder ein positiver Triple-Test.

In 0,5 bis 1% der Fälle muss mit einem Abort gerechnet werden. Eine Infektion der Mutter und die Verletzung des Feten selbst sind äußerst selten. Rhesus-negative Patientinnen erhalten nach der Punktion ein Anti-Rhesus-Faktor-Präparat, um eine eventuelle Antikörperbildung zu verhindern.

In den letzten Jahren hat die Anzahl der Fruchtwasserpunktionen zur Bestimmung des Insulins nach der SSW 30 bei Patientinnen mit GDM stark abgenommen. Wie bereits erwähnt, haben aber einige Studien gezeigt, dass eine Diabetestherapie, die sich ausschließlich nach der Blutglukose der Mutter gerichtet hat, nicht ausreicht (60). Aus diesem Grund kann die Bestimmung des Fruchtwasserinsulins zusätzliche Hinweise auf das Ausmaß einer Glukosestoffwechselstörung geben.

C Material und Methodik

1. Patientenkollektiv

Bei dem vorliegenden Kollektiv handelt es sich um 152 Schwangere, bei denen in dem Studienzeitraum vom 01.10.2002 bis zum 31.07.2003 entweder im Vivantes-Klinikum Neukölln, in der Charité, Standort Virchow Klinikum, oder in der Praxis Dr. Janke/Dr. Schmock in Berlin-Neukölln eine AC durchgeführt wurde. Diese 152 Schwangeren schlossen im späteren Verlauf der Schwangerschaft (24.-28. SSW) eine Diabetesdiagnostik an und erfüllten somit die Kriterien für die Aufnahme in die Studie.

2. Untersuchungsparameter

2.1 Anamnestische Daten

Das Alter der Schwangeren bezieht sich auf das angegebene Geburtsdatum. Die Zuordnung der verschiedenen ethnischen Zugehörigkeiten erfolgte in folgenden sechs Gruppen:

- Mitteleuropa
- Türkei
- Osteuropa
- Asien
- Arabische Länder
- andere

Für die statistische Auswertung wurden auf Grund der kleinen Fallzahlen zwei Gruppen gebildet: Mitteleuropa und andere.

Das prägravidе Gewicht (kg) und die Größe (cm) der Schwangeren wurden anhand der Anamnese beziehungsweise des Mutterpasses ermittelt. Die Bestimmung des Body Mass Index (BMI) erfolgte mittels SPSS 11.0 nach der Formel: $\text{Gewicht (kg)} / \text{Größe}^2(\text{cm}^2)$

Die Gründe für die Indikationsstellung sind in sieben Kategorien zu gliedern: positiver Triple Test, Alter der Mutter (>35), mittels Ultra-schall festgestellte Auffälligkeiten, Angst der Mutter, chromosomale Auffälligkeiten bei der Mutter, anamnestische Chromosomen-aberration

Die Altersindikation stand bei den meisten Frauen dieser Studie im Vordergrund.

2.2 Glukosewerte

2.2.1 50-g-Glukosetest, Durchführung und Bewertung

Der Test kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von der voraus-gegangenen Nahrungszufuhr durchgeführt werden.

Eine Lösung von 50 g Glukose wird in 200 ml Flüssigkeit gelöst und innerhalb von fünf Minuten getrunken. Die Schwangere sollte während des Tests jegliche körperliche Aktivität vermeiden und aus diesem Grund in der Praxis/Ambulanz bleiben und nicht rauchen. Nach 60 Minuten wird mit Hilfe einer Lanzette Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen. Gemessene Werte über 140 mg/dl werden als pathologisch angesehen. Bei auffälligen Ergebnissen muss ein 75-g-oGTT folgen.

Die Glukosekonzentration im Blut wird mittels der enzymatischen Hexokinase-Methode bestimmt.

2.2.2 75-g-Glukosebelastungstest, Durchführung und Bewertung

Der Test sollte morgens nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz durchgeführt werden. Es sollte vor dem Test keine Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme erfolgen. Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers müssen 75 g Oligosaccharide in

300 ml Flüssigkeit gelöst innerhalb von fünf Minuten getrunken werden. Nach jeweils 60 und 120 Minuten wird aus der Fingerbeere mittels einer Lanzette Kapillarblut entnommen und der Blutzucker mittels der Hexokinase-Methode bestimmt.

In dieser Arbeit wurde gemäß den geltenden Standards ein GDM durch den oben beschriebenen, standardisierten 3-h-75-g-Glukose-toleranztest mit mindestens zwei pathologischen Werten diagnostiziert.

Bewertet wurden die Blutglukose-Messergebnisse nach den Grenzwerten von Carpenter und Coustan (27):

nüchtern	≤ 95 mg/dl 5,3 mmol/l
1-h-Wert	≤180 mg/dl 10 mmol/l
2-h-Wert	≤155 mg/dl 8,6 mmol/l
3-h-Wert	≤125 mg/dl 7,8 mmol/l

Tabelle 2: Grenzwerte nach Carpenter/Coustan

Die ursprünglich von O’Sullivan und Mahan (61) entwickelten Grenzwerte beziehen sich auf einen oralen Glukosetoleranztest mit 100 g Glukosebelastung, gemessen mit der Somogyi-Nelson-Methode im venösen Vollblut. Heutzutage wird jedoch die Hexokinase-Methode verwendet, da diese spezifischer ist und nicht wie die Somogyi-Nelson-Methode auch andere Saccharide neben der Glukose misst. Die Grenzwerte wurden dann von Carpenter und Coustan umgerechnet.

Es gibt keine international verbindlichen Richtlinien für die Abgrenzung zwischen normalen, grenzwertigen und pathologischen Blutzuckerwerten (62). Um einheitliche Werte zu schaffen, passte die DDG in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) die für Deutschland geltenden Grenzwerte jenen von Carpenter und Coustan an.

Auch die Frage, welche Glukosemenge für den oGTT die geeignetste ist, wird diskutiert. Laut Weiss wäre eine Anpassung der Glukosemenge an das Körpergewicht sinnvoll, da das Gewicht mit der Glukosetoleranz der Patientin korreliert. Da dies schwer zu standardisieren und in der Praxis schwer durchzuführen ist, empfiehlt er die Belastung

mit 75 g Glukose, da diese am ehesten dem durchschnittlichen Körpergewicht einer an GDM erkrankten Schwangeren entspricht (Stoffwechselgesunde 70 kg, GDM 77 kg) (6).

Nach Weiss hat die unterschiedliche Belastung mit 50, 75, oder 100 g Glukose aufgrund der oben erwähnten peripheren Insulin-resistenz in der Schwangerschaft nur einen sehr geringen Einfluss auf die Ergebnisse des oGTT. Er spricht, bezogen auf den fetalen Hyperinsulinismus, dem 1-h-Wert (≥ 160 mg/dl) mit 98% die höchste Sensitivität zu.

Heute steht im Gegensatz zu früher die kindliche Morbidität im Vordergrund der Grenzwertdiskussion. Bei O'Sullivan und Mahan wird noch ausschließlich die mütterliche Morbidität berücksichtigt. Die dort angegebenen Grenzwerte richten sich nach dem Kriterium, ob bis acht Wochen post partum ein Diabetes mellitus bei der Mutter auftritt oder nicht. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die kindliche und mütterliche Morbidität mit der Höhe der mütterlichen Blutzuckerwerte in Form eines Kontinuums korrelieren (63).

2.3 Ultraschall

Das Ultraschall-Screening dient der Überwachung der Schwangerschaft, der Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten und einer genauen Bestimmung des Gestationsalters. Die Mutterschaftsrichtlinien sehen folgende Ultraschall-untersuchungen vor:

- Screening zwischen Beginn der 9. bis zum Ende der 12. SSW
- Screening zwischen Beginn der 19. bis zum Ende der 22. SSW
- Screening zwischen Beginn der 29. bis zum Ende der 32. SSW

In unserer Studie diente der Ultraschall am Tag der AC zur Erfassung der fetalen Biometrie.

Als Standardmessungen werden der biparietale Durchmesser (BPD), der fronto-okzipitale Durchmesser (FO), Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) ermittelt.

2.4 AC

Nach der Feindiagnostik mittels Ultraschall wird eine geeignete Stelle für die Punktion lokalisiert. Nach Desinfektion der Bauchdecke wird unter sterilen Bedingungen mit einer AC-Nadel (Spinocan 0,70 x 120 mm) transabdominal unter ständiger Ultraschallkontrolle punktiert. Die Fruchtwasserentnahme erfolgt durch Ansaugen in eine Spritze. Die Nadel wird wieder entfernt und die Einstichstelle mit einem Heftpflaster versorgt. Mehrfachinsertion und Komplikationen werden vermerkt.

2.5 Fruchtwasserproben

Die Insulinkonzentration der Fruchtwasserproben wurde mit Hilfe der kompetitiven Radioimmunassay-Methode (Human Insulin Specific RIA-Kit) im Labor der Charité, Standort Virchow Klinikum, ermittelt. Bei der Bestimmung mit dem RIA-Kit konkurriert das Insulin im Serum mit einer bekannten Menge 125-Jod markiertem Insulin um die Bindungsstellen von spezifischen Antikörpern.

Je höher die Menge des Insulins im Fruchtwasser ist, desto mehr Insulin wird an die markierten Antikörper gebunden. Nachdem das an radioaktive Antikörper gebundene Insulin von dem nicht gebundenen getrennt wurde, wird der Anteil des markierten freien Insulins gemessen und umgekehrt exponentiell auf die Menge des Fruchtwasserinsulins übertragen. Da die gesamte Zahl des markierten Insulins bekannt ist, wird über eine Standardkurve ein Wert ermittelt.

Bei kurzer Aufbewahrungszeit mussten die Proben zwischen 2° und 8° C gelagert werden, bei einer Aufbewahrungszeit von über zwei Wochen bei mindestens -20° C eingefroren werden.

Die Nachweisgrenze liegt bei 0,5 µU/l. Die Spezifität bei humanem Insulin liegt bei 100%.

2.6 Entbindungsdaten

Die Daten zur Entbindung (Geburtsgewicht, Größe des Kindes, APGAR-Werte) wurden anhand des Geburtenbuches des Virchow Klinikums oder durch die Angaben der Patientinnen ermittelt.

2.7 Statistische Auswertung

Die mathematisch-statistischen Berechnungen wurden mit dem Programmpaket SPSS für Windows, Version 11.5 durchgeführt. Die Daten wurden zum Vergleich in zwei Gruppen aufgeteilt, gesunde Schwangere und Schwangere mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik (IGT oder GDM). Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe von nicht-parametrischen Testverfahren. Im Fall von ≥ 2 zu vergleichenden Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Im Fall von 2 zu vergleichenden Stichproben stimmen die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests mit den Testergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests überein.

Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Größen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Tests geprüft.

Der Zusammenhang zwischen zwei metrischen Größen wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Rho, nicht-parametrischer Korrelationskoeffizient) geprüft. Ist der dazugehörige P-Wert (Signifikanz) kleiner als 0,05, dann ist der Zusammenhang statistisch signifikant nachweisbar. Ist Rho negativ, dann spricht man von einem gegenläufigen Zusammenhang, ist Rho positiv, dann spricht man von einem gleichläufigen Zusammenhang.

Getestet wurde mit einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (5%).

Um den Einfluss der SSW auf den Fruchtwasserinsulin-Wert zu kontrollieren, wurde der MoM-Fruchtwasserinsulin Wert (Multiple of Median) bezüglich der SSW berechnet. Der Median in den einzelnen SSW ist definiert als 1. Mit dieser Berechnung ist es möglich, nicht mehr die absolute Höhe des Fruchtwasserinsulins zu betrachten, sondern das Vielfache des einzelnen Wertes in einer SSW bezogen auf den Median (1) der jeweiligen SSW. Zur Bestimmung der Odds Ratios des Fruchtwasserinsulins bezüglich Dia-

betesrisiko und Makrosomierisiko wurde die logistische Regressionsanalyse basierend auf den MoM-Fruchtwasserinsulin-Werten verwendet.

D Ergebnisse

1. Deskriptive Daten

Die vorliegenden Daten wurden für die statistische Auswertung in zwei Gruppen aufgeteilt. In die der Schwangeren mit einer unauffälligen Diabetesdiagnostik und derjenigen mit einer gestörten Glukosetoleranz. Dies beinhaltet sowohl die IGT als auch den manifesten GDM.

1.1 Mütterliche Charakteristika

1.1.1 Diabetesdiagnostik

138 Schwangere unterzogen sich einem oGTT, durchschnittlich in der 26. SSW (MW SSW 25,9, Minimum 19. SSW, Maximum 32. SSW).

16 Schwangere führten einen 50-g-Glukosetest durch, durchschnittlich in der 24. SSW. Bei 6 Schwangeren ergab sich ein Wert, der die Grenze von 140 mg/dl überschritt. 2 Schwangere von diesen 6 schlossen einen oGTT an, bei dem sich aufgrund nur eines pathologischen Wertes eine IGT ergab. Die restlichen 4 mussten wegen der fehlenden weiterführenden Diagnostik aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden. Die restlichen Schwangeren ohne ein pathologisches Ergebnis des 50-g-Glukosetests wurden in die Gruppe der Gesunden aufgenommen.

Insgesamt wurden 109 Schwangere mittels oGTT und 50-g-Test als gesund und 39 als pathologisch eingestuft. Bei 20 von diesen 39 Schwangeren wurde eine IGT diagnostiziert und bei 19 Schwangeren ein manifester GDM.

Insgesamt waren definitionsgemäß der Nüchternwert, der einstündige und der zweistündige Wert bei den Schwangeren mit einer Glukosetoleranzstörung signifikant erhöht (Nüchternwert $p=0,017$, 1-h-Wert $p=0,000$, 2-h-Wert $p=0,035$).

Folgende Tabelle zeigt die definitiven Werte der beiden Gruppen:

Diagnose		Gesund	Pathologisch
oGTT nüchtern	mg/dl	80 ± 10	93 ± 11
- 1h	mg/dl	130 ± 25	178 ± 40
- 2h	mg/dl	101 ± 22	115 ± 27
50-g-Test	mg/dl	87,1± 8	

Tabelle 3: Ergebnisse des oGTT und des 50-g-Tests bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

1.1.2 Alter der Schwangeren

Das Alter der Schwangeren betrug im Durchschnitt 37,6 Jahre (der Mittelwert (MW) betrug 37,7 Jahre, (Standardabweichung (SD) 4,9). Die jüngste Patientin war 21, die älteste 47 Jahre alt.

Nach der Aufteilung der Schwangeren in die verschiedenen Diagnose-Gruppen (gesund, pathologisch) war kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen zu erkennen.

Diagnose	Gesund	Pathologisch	Gesamt
N	115	37	152
Alter	37±5	38±5	38±5
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; p = 0,204		

Tabelle 4: mütterliches Alter bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Die folgende Grafik zeigt ebenfalls deutlich, dass zwischen den einzelnen Gruppen kein Unterschied besteht.

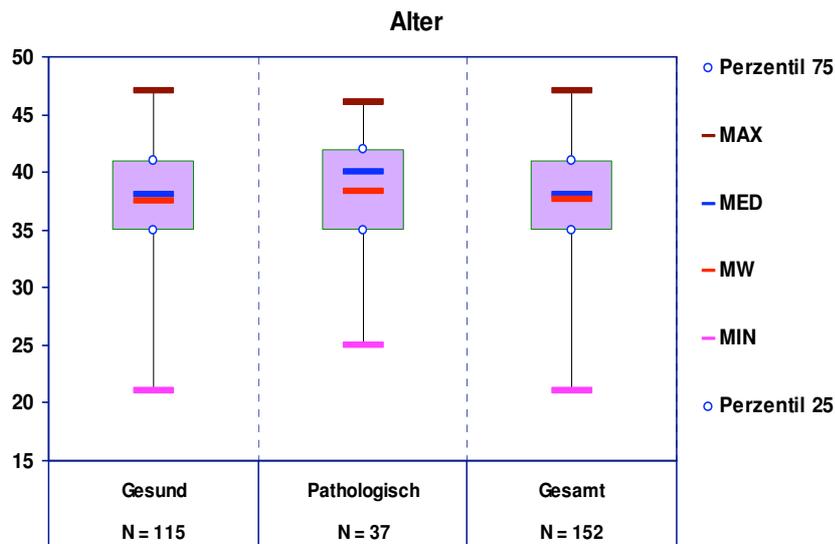


Abbildung 1: Alter bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Jedoch ist auch zu erkennen, dass die Schwangeren mit einer gestörten Glukoseintoleranz durchschnittlich ein Jahr älter waren.

1.1.3 Indikation für eine AC

Bei den 144 untersuchten Frauen war das Alter der Mutter mit 68,1% die häufigste Indikation zur AC. Es folgte mit 15,3% ein positiver Triple-Test, der beim behandelnden Gynäkologen aufgefallen war. Zu den weiteren Indikationen gehörten beim Ultraschall festgestellte Auffälligkeiten, Ängste der Schwangeren und eine anamnestisch festgestellte familiäre Vorbelastung bezüglich einer chromosomalen Aberration. Bei 8 Patientinnen fehlten die Angaben zur Indikation. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Diagnose bei den Schwangeren und der Indikation zur AC in unserem Kollektiv.

Folgende Grafik stellt die verschiedenen Indikationen sowohl für das gesamte Kollektiv als auch für die einzelnen Gruppen dar:

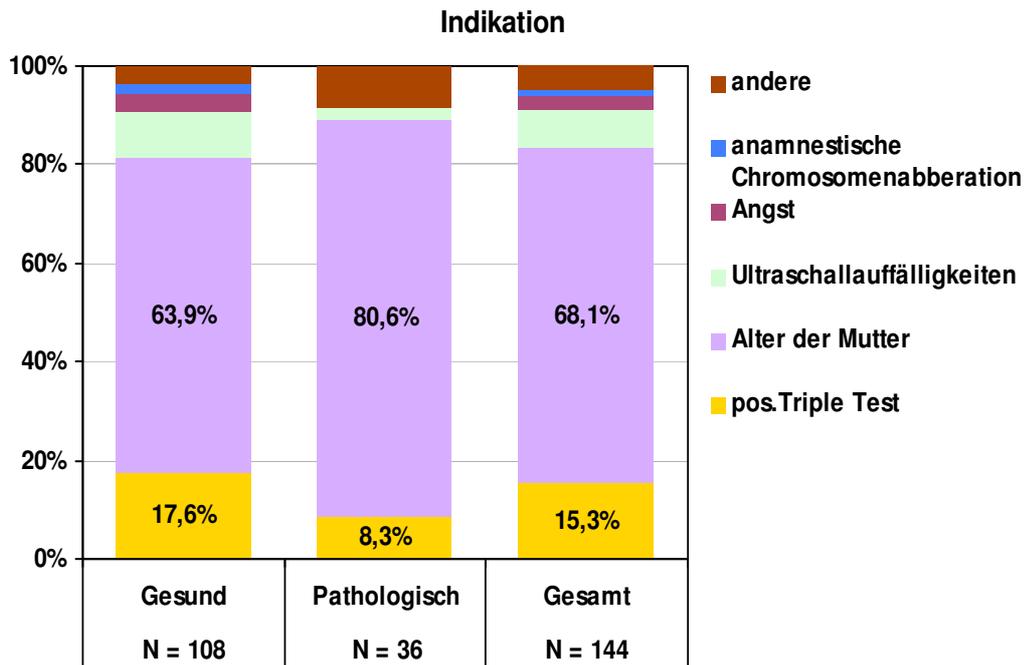


Abbildung 2: Zusammenhang Indikation zur AC bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

1.1.4 Schwangerschaftsalter bei AC

Die AC wurde zwischen der 14. und der 22. SSW vorgenommen. Im Durchschnitt betrug das Schwangerschaftsalter bei AC 16+3 SSW. Wie man anhand der Grafik sehen kann, unterscheidet sich das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der AC unter den einzelnen Gruppen nicht. Es gab somit keinen signifikanten Unterschied ($P=0,429$). Bei 2 Schwangeren fehlte die Angabe zur Schwangerschaftswoche.

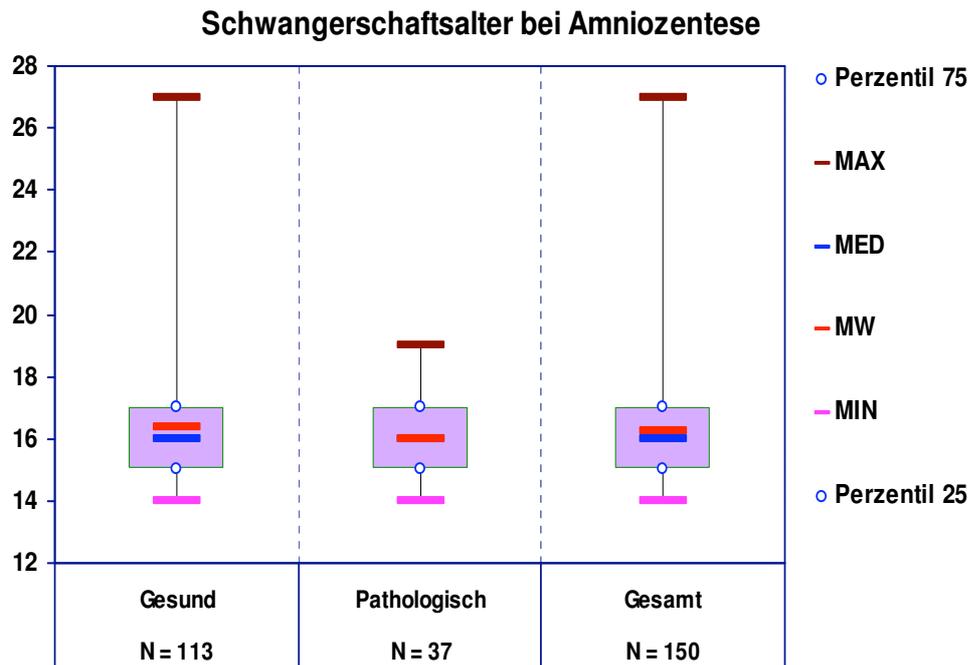


Abbildung 3 : SSW zum Zeitpunkt der AC

Das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der AC hat aber einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Fruchtwasserinsulins ($P=0,007$). Um korrekte Aussagen über den Zusammenhang des Fruchtwasserinsulins mit einer später entwickelten Glukosetoleranzstörung oder einer Makrosomie zu ermöglichen, muss das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der AC vom Wert des Fruchtwasserinsulins unabhängig gemacht werden. Dies erreicht man, indem man den MoM berechnet und mit diesem die statistischen Berechnungen anstellt. Dadurch wird nicht mehr die absolute Höhe des Fruchtwasserinsulins betrachtet, sondern das Vielfache des einzelnen Fruchtwasserinsulin-Wertes bezogen auf den Median in einer SSW (Median einer SSW = 1). Diese Berechnung ermöglicht den Vergleich der Werte in den einzelnen SSW.

1.1.5 Body Mass Index (BMI)

In der vorliegenden Studie wurde das Ausgangsgewicht der Schwangeren betrachtet.

Der Durchschnitt des Körpergewichts bei den Teilnehmerinnen betrug 66 kg (SD $\pm 13,29$). Der Mittelwert der Körpergröße betrug 165,5 cm (SD $\pm 6,56$). Der BMI be-

trug im Durchschnitt 24 kg/m² (SD ±5,2, mit einem Minimum von 17 kg/m² und einem Maximum von 44 kg/m²). Bei 4 Schwangeren fehlten die Angaben zum Gewicht und der Größe. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den Variablen gefunden.

Folgende Tabelle zeigt den BMI der beiden untersuchten Gruppen:

Diagnose	Gesund	Pathologisch
Gültige N	N = 111	N = 37
BMI (kg/m ²)	23,7 ± 4,2	25,3 ± 5,6
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; P = 0,249	

Tabelle 5: BMI bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Bei 27,5% des gesamten Kollektivs war ein BMI >25 kg/m² festzustellen. Bei 5,9% eine Adipositas per magna. Die Werte des BMI in die folgenden drei Gruppen aufgeteilt:

BMI <21 kg/m² (Untergewicht)

BMI 21-25 kg/m² (Normalgewicht)

BMI 25-30 kg/m² (Übergewicht)

BMI > 30 kg/m² (Adipositas)

Eine Adipositas per magna war bei 3,6% der Gesunden und bei 12,2% der Patientinnen mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik festgestellt worden. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat, P = 0,28).

Dies verdeutlicht folgende Grafik:

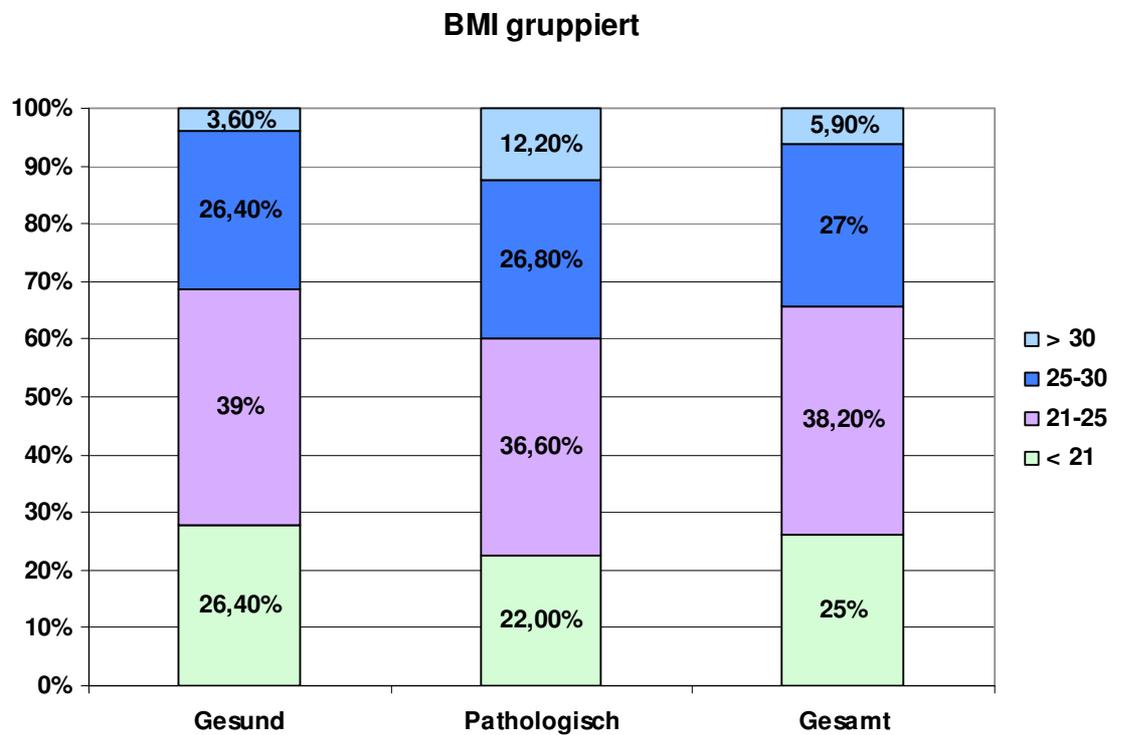


Abbildung 4: prozentuale Aufteilung des BMI bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

1.1.6 Ethnische Herkunft

Der größte Teil der untersuchten Schwangeren stammt aus Mitteleuropa (N=113, 76,9%). Für das gesamte Kollektiv lautet die weitere ethnische Verteilung wie folgt:

Türkei (N=20, 13,2%), Osteuropa (N=6, 4,0%), Asien (N=4, 2,6%) und arabische Länder (N=6, 4,0%)

Um aussagekräftige statistische Berechnungen durchzuführen, wurde auf Grund der kleinen Fallzahl das Kollektiv in Mitteleuropäerinnen und Andere aufgeteilt. Es konnte kein Unterschied in diesen Gruppen bezüglich eines pathologischen oGtt dargestellt werden (Kruskal-Wallis-Test, P = 0,821). In der Gruppe der Mitteleuropäer waren es 23,9% (27/113). In der Gruppe der Anderen 26,5% (9/34)

1.1.7 HbA1c bei AC

Bei allen Schwangeren wurde zum Zeitpunkt der AC der HbA1c gemessen.

In unseren Daten gab es nur eine Patientin, deren HbA1c über der Norm lag (4,5-6,4%), sie hatten im Verlauf einen negativen oGTT.

Folgende Tabelle zeigt die gemessenen Durchschnittswerte:

Diagnose	Gesund	Pathologisch	Gesamt
Gültige N	101	33	34
MW	5,0 ± 0,4	5,1 ± 0,4	± 0,4
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; p = 0,432		

Tabelle 6 : HbA1c-Werte bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Es lagen nicht von allen Frauen HbA1c Werte vor.

1.2 Kindliche Charakteristika

1.2.1 Fetales Wachstum

Zum Zeitpunkt der AC wurden mittels Ultraschall der biparietale Durchmesser (BPD), der Kopfumfang (KU), die Femurlänge (FL) und der Abdomenumfang (AU) gemessen. Die gleichen Daten wurden in der 21. und der 32. SSW erhoben. Der AU wurde nach der Perzentilenkurve von Hadlock eingeteilt(64). Für die statistischen Berechnungen wurden die Perzentilen kategorisiert von 1 entsprechend < der 3. Perzentile bis 7 entsprechend > der 97. Perzentile (2=3.Perz.; 3=10.Perz.; 4=50.Perz.; 5=90.Perz.; 6=97.Perz.) Der Vergleich der Gruppen bei den einzelnen Ultraschalluntersuchungen zeigte keinen Wachstumsunterschied zwischen den Gruppen in den einzelnen SSW. Somit gibt es nach den erhobenen Daten bis zur SSW 32 keinen Hinweis auf ein verstärktes Wachstum bei den Kindern der Gestationsdiabetikerinnen (SSW 16: p=0,571; SSW 21: p=0,103; SSW 32: p=0,721). Es gab in unserem Kollektiv keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines AU > der 90. Perzentile zwischen den Feten der Gesunden und den Feten der Schwangeren mit

Perzentile zwischen den Fetten der Gesunden und den Fetten der Schwangeren mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik.

Folgende Tabelle zeigt die prozentualen und die absoluten Zahlen in den einzelnen Gruppen:

AU, Perzentil (Pz)		Gesund		Pathologisch		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
AU 16	≤ 90. Pz	75	66,4%	28	75,7%	103	68,7%
	> 90. Pz	38	33,6%	9	24,3%	47	31,3%
	Gesamt	113	100%	37	100%	150	100%
AU 21	≤ 90. Pz	99	95,2%	35	100,0%	134	96,4%
	> 90. Pz	5	4,8%	0	0,0%	5	3,6%
	Gesamt	104	100%	35	100%	139	100%
AU 32	≤ 90. Pz	74	93,7%	23	95,8%	97	94,2%
	> 90. Pz	5	6,3%	1	4,2%	6	5,8%
	Gesamt	79	100,0%	24	100,0%	103	100,0%

Tabelle 7: AU ≤/≥ 90. Perzentile gemessen in der einzelnen SSW bei Fetten von Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Die folgende grafische Darstellung zeigt den jeweils prozentualen Anteil der Fetten mit einem AU über der 90. Perzentile innerhalb der Diagnosegruppen:

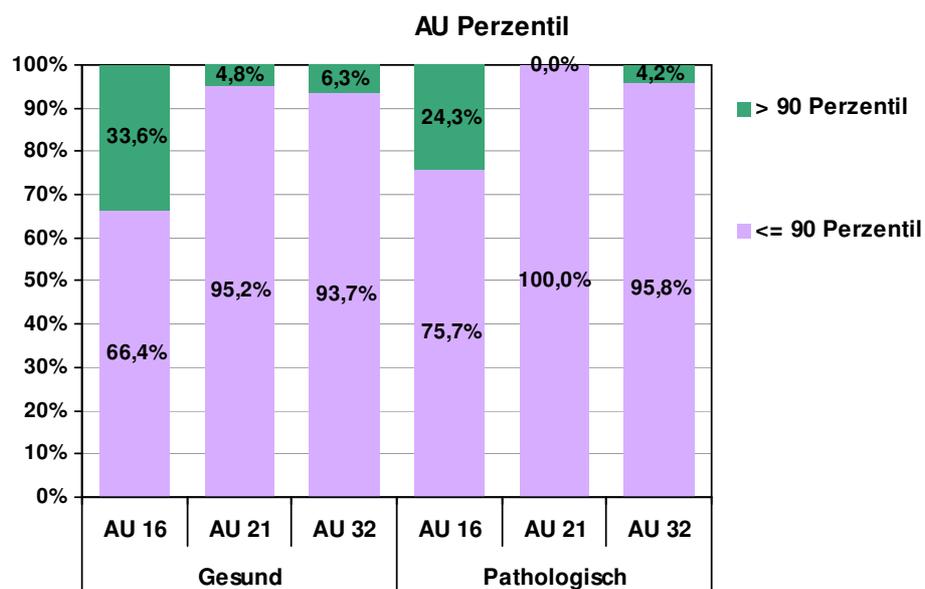


Abbildung 6: AU \leq / $>$ 90. Perzentil prozentual dargestellt für die einzelne SSW

1.2.2 Kindliches Outcome

Das Durchschnittsgewicht (MW) der Neugeborenen betrug 3394,8 g (SD \pm 563,

Gewicht Kind in g	Diagnose		
	Gesund	Pathologisch	Gesamt
MIN	1570,0	2510,0	1570,0
MAX	4400,0	4670,0	4670,0
90. Perzentil	4000,0	4190,0	4010,0
MW	3383,4	3431,7	3394,8
STDDEV	562,5	572,9	563,3
N	110	34	144
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; p = 0,778		

Min. 1570 g, Max. 4670 g). In den zwei Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede im Geburtsgewicht der Kinder (p= 0,778).

Tabelle 8: Zusammenhang des kindlichen Geburtsgewichtes und Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Obwohl bei auffällig vielen Schwangeren mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik das kindliche Geburtsgewicht über der 90. Perzentile lag (14,7%), gab es auch nach dieser Aufteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die 90. Perzentile in unseren Daten lag bei einem Geburtsgewicht von 4010 g.

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung des Geburtsgewichts $<$ und $=$ der 90. Perzentile, aufgeteilt nach den verschiedenen Gruppen:

Geburtsgewicht	Gesund		Pathologisch		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%

< 90% (4.010g)	101	91,8%	29	85,3%	130	90,3%
≥ 90% (4.010g)	9	8,2%	5	14,7%	14	9,7%
Gesamt	110	100,0%	34	100,0%	144	100,0%
p-Wert	exakter Test nach Fisher; p = 0,320					

Tabelle 9.:Zusammenhang des kindlichen Geburtsgewichtes \leq/\geq der 90. Perzentile und Müttern mit normaler und gestörter Glukosetoleranz

Die grafische Darstellung zeigt noch deutlicher das Ergebnis der prozentualen Anteile der Kinder $><$ der 90.Perzentile der einzelnen Gruppen:

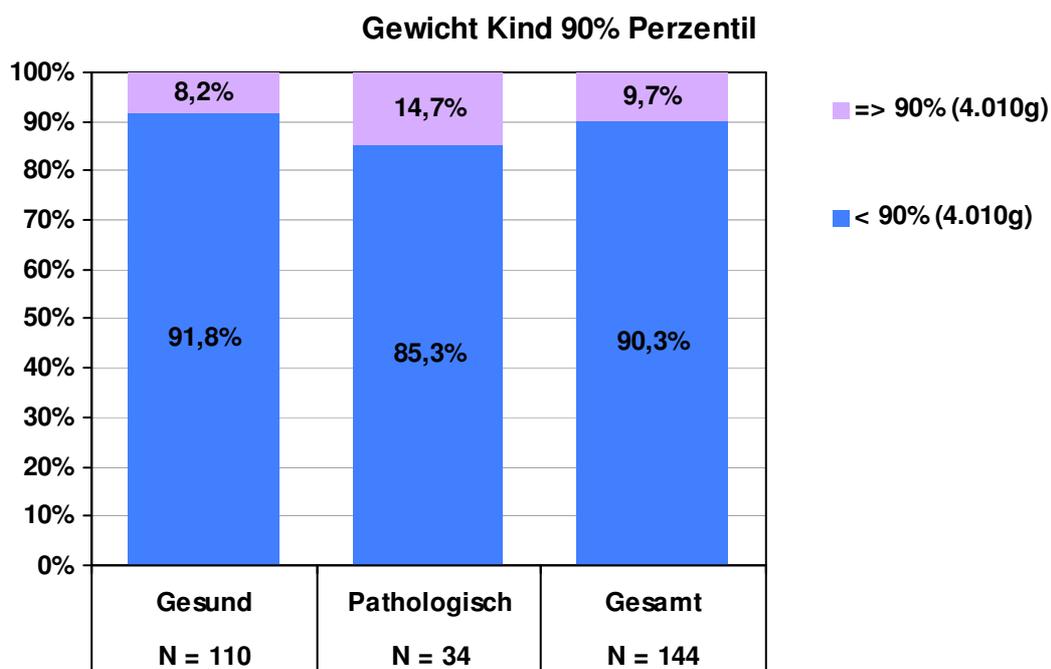


Abbildung 7: prozentualer Anteil der Kinder $<$ und \geq der 90. Perzentile bei Müttern mit normaler und gestörter Glukosetoleranz

1.2.3 Fruchtwasserinsulin

Die Fruchtwasserinsulinwerte lagen zwischen 0,37 $\mu\text{U/ml}$ und 5,10 $\mu\text{U/ml}$ (Median 1,50 $\mu\text{U/ml} \pm \text{SD } 0,76 \mu\text{U/ml}$). Wie man den Ergebnissen in der folgenden Tabelle entnehmen kann, konnte kein Zusammenhang zwischen den absoluten Werten des Fruchtwasser-insulins und dem Ergebnis der Diabetesdiagnostik bei den Frauen festgestellt werden.

Fruchtwasser- insulin in $\mu\text{U/ml}$	Diagnose		
	Gesund	Pathologisch	Gesamt
MIN	0,4	0,4	0,4
MAX	5,1	3,2	5,1
Perzentil 25	1,0	1,0	1,0
Perzentil 75	2,0	2,1	2,0
Perzentil 90	2,5	2,6	2,5
MED	1,5	1,5	1,5
MW	1,6	1,6	1,6
STDDEV	0,8	0,8	0,8
Gültige N	115	37	152
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; $p = 0,800$		

Tabelle 10: Zusammenhang der absoluten Fruchtwasser-Insulinwerte gemessen bei Müttern mit normaler und gestörter Glukoseintoleranz

Betrachtet man die SSW zum Zeitpunkt der AC, ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SSW und den Fruchtwasserinsulin-Werten nachweisbar (siehe Tabelle 12). Mit zunehmender SSW steigt auch der Fruchtwasserinsulin-Wert (Jonckheere-Test; $p = 0,007$; $N = 150$).

Folgende Tabelle zeigt zunächst die Verteilung des Kollektivs in den verschiedenen SSW. Schwangere, die in der 18. oder einer höheren SSW untersucht wurden, wurden auf Grund der kleinen Fallzahlen zu einer Gruppe zusammengefasst.

SSW	gültige N	%
14. SSW	19	12,7%
15. SSW	34	22,7%
16. SSW	45	30,0%
17. SSW	26	17,3%
18. – 27. SSW	26	17,3%
Gesamt	150	100,0%

Tabelle 11: Verteilung des Kollektivs bezüglich SSW bei AC

Die Abhängigkeit des Fruchtwasserinsulins von der SSW zeigt folgende Tabelle mit den absoluten Werten des Fruchtwasserinsulins für Perzentilen und Mittelwerte:

Fruchtwasserinsulin in $\mu\text{U/ml}$	AC-US-SSW					
	14. SSW	15. SSW	16. SSW	17. SSW	18.-27. SSW	Gesamt
MIN	0,380	0,500	0,370	0,500	0,370	0,370
MAX	3,100	2,590	5,100	3,253	2,653	5,100
Perzentil 25	0,500	0,970	1,127	1,007	1,220	0,970
Perzentil 75	1,750	1,867	2,040	2,240	2,260	2,000
Perzentil 90	2,900	2,030	2,320	2,800	2,447	2,400
MED	0,980	1,243	1,500	1,818	1,570	1,500
MW	1,272	1,364	1,631	1,702	1,656	1,542
STDDEV	0,845	0,587	0,894	0,758	0,616	0,764
Gültige N	19	34	45	26	26	150
p-Wert	Jonckheere-Terpstra-Test; $p = 0,007$					

Tabelle 12: absolute Werte des Fruchtwasserinsulins pro SSW

In der grafischen Darstellung sieht man besonders deutlich den kontinuierlichen Anstieg des Fruchtwasserinsulins bis zur 18. SSW.

In der letzten Gruppe 18-27 SSW werden niedrigere Werte gemessen, gemäß dem Abfall des Fruchtwasserinsulins nach der Plateauphase um die 20. SSW.

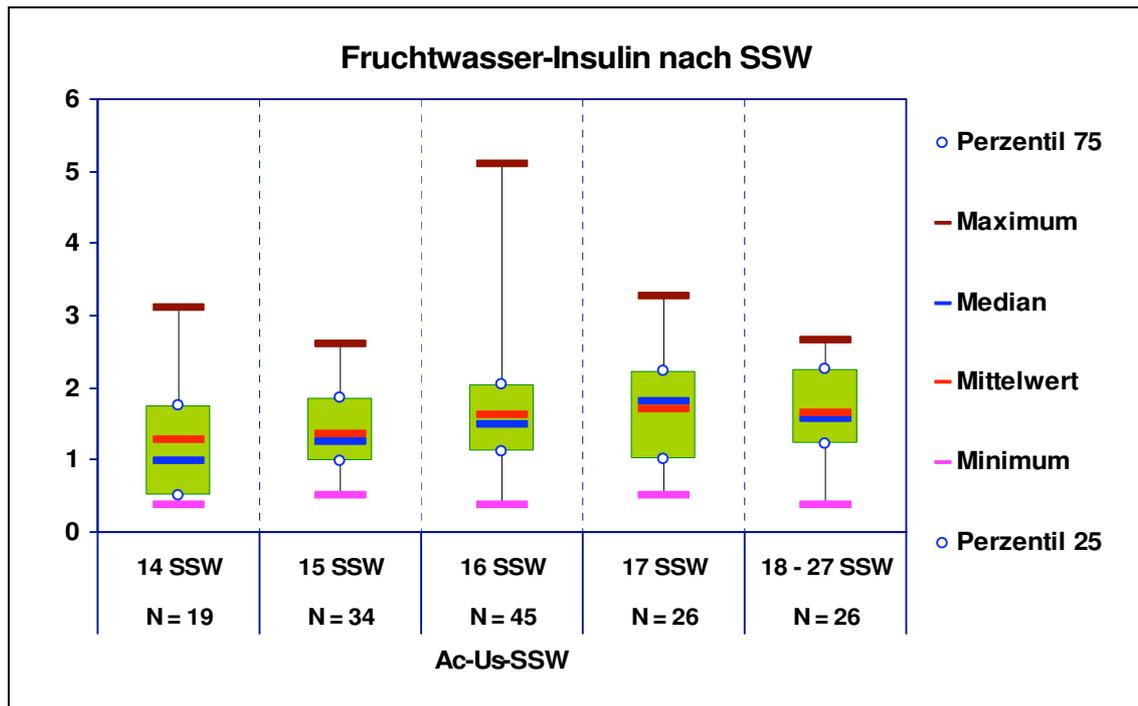


Abbildung 8: Fruchtwasserinsulinwerte absolut/SSW bei AC

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die Fruchtwasserinsulin-Konzentration zwischen der 14. und 18. SSW assoziiert ist mit einer später entwickelten Glukoseintoleranz oder/und einer fetalen Makrosomie. Um diesen Zusammenhang analysieren zu können, muss die Abhängigkeit des Fruchtwasserinsulins von der SSW beachtet werden. Dies ist möglich durch den MoM = Multiple of Median. Für das Fruchtwasserinsulin wird das MoM-Fruchtwasserinsulin auf Basis der jeweiligen SSW berechnet. Die Werte für die einzelnen SSW werden als vielfaches zu dem standardisierten Median 1 der jeweiligen SSW ausgedrückt.

Für die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Fruchtwasserinsulin und den erhobenen klinischen Daten wurde deshalb auch jeweils das MoM-FW-Insulin für die statistischen Berechnungen verwendet.

2. Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Fruchtwasserinsulin und den erhobenen klinischen Daten

2.1 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem MoM-Fruchtwasserinsulin und dem Ergebnis der Diabetesdiagnostik

Die berechneten MoM Fw-Inulinwerte unterscheiden sich nicht in den beiden Diagnosegruppen. Es ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,72$).

MoM-Fruchtwasserinsulin	Diagnose		
	Gesund	Pathologisch	Gesamt
MIN	0,275	0,236	0,236
MAX	3,400	3,163	3,400
Perzentil 90	1,677	1,882	1,692
MED	1,000	1,000	1,000
MW	1,064	1,146	1,085
STDDEV	0,521	0,654	0,556
Gültige N	113	37	150
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; $p = 0,721$		

Tabelle 13: Zusammenhang des MoM-Fruchtwasserinsulins und der Diabetesdiagnostik

Der Zusammenhang des Fruchtwasserinsulins (MoM-Werte) auf das Ergebnis der Diabetesdiagnostik wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,440$; $n = 150$). Auch ein risikoerhöhender Effekt ist statistisch nicht nachweisbar (Odds Ratio = 1,09).

Folgende Grafik verdeutlicht die MoM FW- insulinwerte für die einzelnen Gruppen:

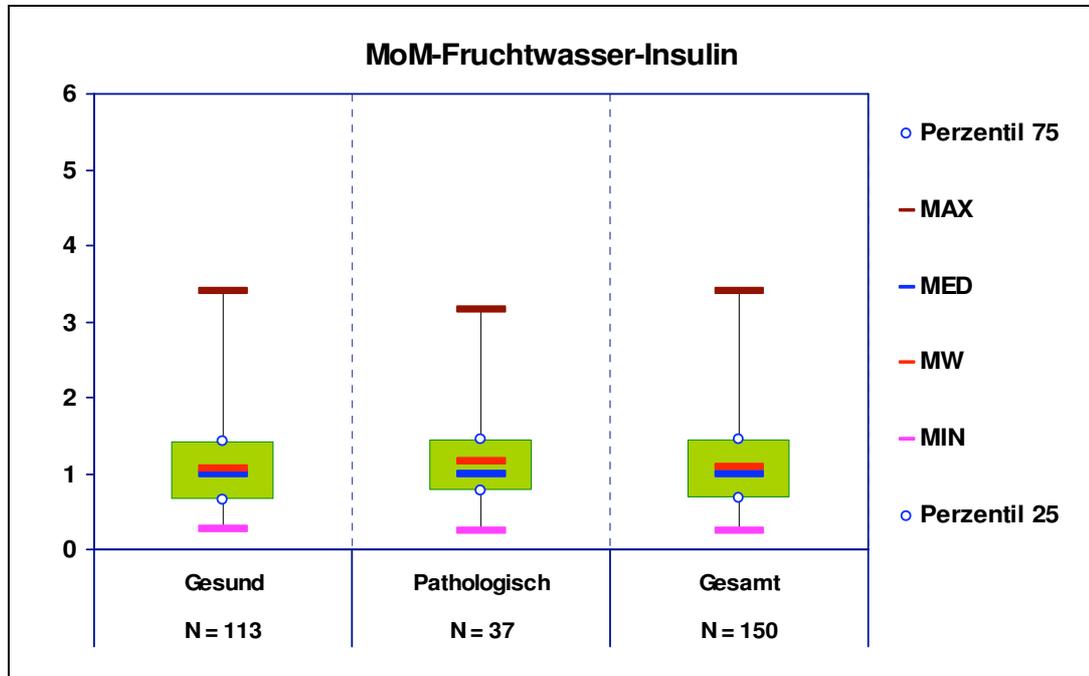


Abbildung 9: MoM-Fruchtwasserinsulinwerte/Diagnosegruppen

2.2 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem MoM- Fruchtwasserinsulin und dem kindlichen Wachstum

Betrachtet man die fetale Wachstumskurve, also den Zusammenhang zwischen den fetalen Ultraschalldaten, dem AU des Kindes zum Zeitpunkt der einzelnen Ultraschallmessungen, gibt es gemessen am AU keinen signifikanten Zusammenhang. Dies ist sowohl zum Zeitpunkt der AC und Probegewinnung als auch zu den späteren Ultraschalluntersuchungen der Fall (16.SSW AU, $p=0,012$; 21 SSW AU, $p=0,730$; 32.SSW AU, $p=0,554$).

Betrachtet man das kindliche Gewicht bei Geburt ergibt sich eine Tendenz für einen Zusammenhang mit dem MoM Fruchtwasserinsulin ($p=0,050$, $r=0,164$). Diesen linearen Zusammenhang verdeutlicht die folgende Grafik:

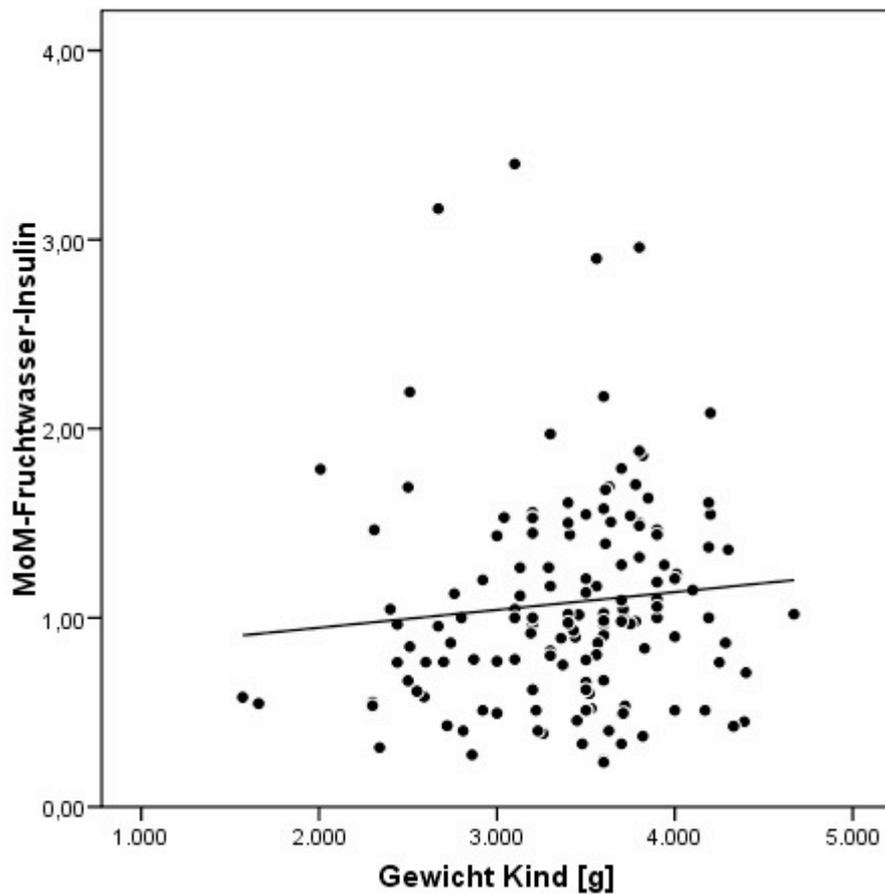


Abbildung 10: Zusammenhang des Fruchtwasserinsulins und des kindlichen Gewichts

Um den Zusammenhang des MoM-Fruchtwasserinsulins auf eine später entwickelte Makrosomie zu untersuchen, wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells der Einfluss des Fruchtwasserinsulins (MoM-Werte) auf die Makrosomie untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden, weder mit dem absoluten ($> 4000\text{g}$, $p= 0,843$) noch dem relativen kindlichen Geburtsgewicht ($> 90.$ Perzentil, $p = 0,973$). Das MoM-Fruchtwasserinsulin erwies sich nicht als Prädiktor für eine fetale Makrosomie (OR 0,978; CI 0.37-2,55). Bei 7 Fällen fehlten die Angaben bezüglich des Kindgewichtes.

Bei Schwangeren mit makrosomen Kindern wurden keine signifikant höheren MoM-Fruchtwasserinsulin-Werte gemessen, wie folgende Tabelle und Grafik deutlich zeigen:

MoM-Fruchtwasserinsulin	Makrosomie		
	≤ 4.000g	> 4.000g	Gesamt
MIN	0,24	0,43	0,24
MAX	3,40	2,08	3,40
Perzentil 90	1,69	1,61	1,69
MED	0,99	1,02	1,00
MW	1,08	1,07	1,08
STDDEV	0,57	0,47	0,56
Gültige N	129	15	143
p-Wert	Kruskal-Wallis-Test; p = 0,843		

Tabelle 14: MoM-Fruchtwasserinsulins bei Müttern mit Kindern ≤ oder > 4000g

2.3. Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den erhobenen anamnestischen Daten und dem MoM-Fruchtwasserinsulin

Laut unseren Daten bestand zwischen dem Körpergewicht der Mutter (p= 0,714), dem BMI und den absoluten Fruchtwasserinsulin-Werten kein signifikanter Zusammenhang (p = 0,580). Betrachtet man die MoM Fruchtwasserinsulin-Werte zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang (p= 0,702) mit dem mütterlichen BMI. Auch der Vergleich der Insulinwerte von Frauen mit einem BMI < 30 und > 30 ergab keinen signifikanten Zusammenhang (p=0,37).

Bei der ethnischen Herkunft der Schwangeren gibt es für die Gesunden und die mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des Fruchtwasserinsulins (absolut p=0,401; MoM Fruchtwasserinsulin p= 0,920).

E Diskussion

Ziel dieser prospektiven Studie war es, zu untersuchen, ob das Insulin im Fruchtwasser, bestimmt in der Frühschwangerschaft, einen prädiktiven Aussagewert für die Entstehung eines GDM oder einer fetalen Makrosomie im späteren Verlauf der Schwangerschaft hat.

152 Schwangere, die in der Frühschwangerschaft eine AC durchführen ließen, ließen einen 75g-oGTT oder einen 50g-Test im späteren Verlauf der Schwangerschaft durchführen und erfüllten damit die Kriterien, in die Studie aufgenommen zu werden. Nur durch einen oGTT lässt sich erkennen, ob die Schwangere durch die hormonelle Belastung in der Schwangerschaft eine Glukosestoffwechselstörung entwickelte oder nicht.

GDM ist eine Glukosestoffwechselstörung, die ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für Mutter und Kind darstellt. Um die fetalen und maternalen Folgen eines GDM zu minimieren, wird nach Möglichkeiten gesucht, ihn frühzeitig zu erkennen und somit die Risikoevaluation der schwangeren Frauen zu optimieren. Eine theoretische Option ist, das Insulin im Fruchtwasser zu messen. Dies könnte bei Schwangeren, die aus anderen geburtshilflichen Indikationen eine AC erhalten, zusätzliche Informationen über ein Risiko für GDM der Mutter liefern und dadurch eine frühzeitige therapeutische Intervention ermöglichen und die fetale und maternale Morbidität senken.

Nach der Pedersen Hypothese (37) spielt der fetale Hyperinsulinismus eine wichtige Rolle in der Pathogenese der diabetischen Fetopathie. Durch die maternale Hyperglykämie und der erhöhte transplazentare Glukosetransport kann die fetale Insulin-Produktion gesteigert sein und das Wachstum von insulinsensitiven Geweben stimuliert werden (65). Die fetale Hyperglykämie vor der 20. SSW scheint die fetale Insulinfreisetzung nur in diabetischen Schwangerschaften zu beeinflussen, da das fetale Pankreas nur in sehr geringen Mengen Insulin produziert. Reiher et al. untersuchten das fetale Pankreas in frühen Aborten und fanden ein größeres Volumen an Beta-Zellen und in vitro eine höhere Insulinsekretion in Feten von diabetischen Schwangeren (5;66). Nur einige wenige Studien untersuchten im zweiten Trimenon das Fruchtwasserinsulin, somit sind keine Normwerte vorhanden. Carpenter et al. beschreiben in ihrer Studie für den Zeitraum der Frühschwangerschaft einen signifi-

kant höheren Fruchtwasserinsulingehalt bei Schwangeren mit einem späteren GDM (54). Hinsichtlich des dritten Trimenon ist die Datenlage umfangreicher. So beschreiben Weiss et al. einen starken Zusammenhang zwischen dem Fruchtwasserinsulin und einer diabetischen Fetopathie zum Zeitpunkt der Geburt (6). Die Konzentration des Fruchtwasserinsulins um 28 SSW soll bei Schwangeren mit einem GDM signifikant erhöht sein (67).

Die mittlere Konzentration des Fruchtwasserinsulins bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von SSW 16+3 betrug in unserem Kollektiv $1,55 \mu\text{U/ml} \pm 0,76 \mu\text{U/ml}$. Insgesamt wurden Werte zwischen $0,37 \mu\text{U/ml}$ und $5,1 \mu\text{U/ml}$ ermittelt. Weiss et al. beschreiben bei 16 SSW Werte von $1-4 \mu\text{U/ml}$ (4;68). Studien wie die von Paulin et al. und Cormbach et al. berichten von Werten in einer ähnlichen Größenordnung (68). Die Arbeitsgruppe um Carpenter et. al untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie sowie in einer Kohorten-Studie das Fruchtwasserinsulin in der Frühschwangerschaft (54;72). Auf Grund des angewendeten Nachweisverfahrens konnte in 14% der Proben kein Insulin nachgewiesen werden. Wegen der geringen Sensitivität des Testverfahrens schlossen sie eine Studie mit einem Radioimmunoassay an. Es ergaben sich Werte zwischen $0,24- 7,41 \mu\text{U/ml}$, die mit unseren vergleichbar sind. Im Vergleich zu den oben genannten Studien und den wenigen Angaben aus der Literatur liegen unsere Werte wie die von Carpenter im eher unteren Bereich der berichteten Konzentrationsspanne(51;67-70). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass auf Grund der anfänglich wenig sensitiven Nachweismethoden für Fruchtwasserinsulin, die Werte überbewertet wurden. Mit dem heutzutage verwendeten RIA-Assay sind die Nachweismethoden spezifischer geworden und geringste Mengen können nachgewiesen werden (71).

Die Konzentration des Insulins in unserem Kollektiv stieg mit zunehmendem Schwangerschaftsalter um $0,1 \mu\text{U/ml}$. Carpenter et al. (72). beobachteten eine ähnliche Zunahme von $0,09 \mu\text{U/ml}$ pro Woche. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Fruchtwasserinsulin und dem Schwangerschaftsalter bei AC festgestellt. Aus diesem Grund ist es sinnvoll die Fruchtwasserinsulinwerte von der SSW unabhängig zu betrachten. Dies gelingt durch die Berechnung des MOM, Multiple of Median. Der Median in den einzelnen SSW ist definiert als 1. So wird der einzelne

Wert als Multiple of Median in Bezug auf den Median=1 für jede SSW einzeln dargestellt, damit sind die Werte jeder SSW zu vergleichen.

Star weist auf die Bedeutung der Lagerung des Insulins hin. Bei einer Lagerung bei -20°C über einen Monat fällt der Insulingehalt um 4% (55).. In der vorliegenden Studie wurden die Proben sofort eingefroren und bei -20°C aufbewahrt, bis genügend Proben (12 pro Kit) für einen Insulin-Kit gesammelt waren Das war vor Ablauf eines Monats der Fall. Bei Carpenter et al. wurden die Proben innerhalb von 6 Stunden nach der AC eingefroren und ebenfalls bei -20°C aufbewahrt. Die Tests wurden im Anschluss nach 9 ± 3 Tagen durchgeführt.

Entsprechend den Einschlusskriterien in der vorliegenden Studie unterzogen sich alle Schwangeren einer Diabetesdiagnostik, 138 führten einen 75g-oGTT, 16 einen 50g-Glukosetest durch. Der oGTT wurde nach den Grenzwerten von Carpenter&Coustan bewertet.

Die Inzidenz für GDM in unserem Kollektiv betrug 12,5%. Dieses Ergebnis liegt im oberen Bereich der im allgemeinen angegebenen Inzidenz von 3-14% (2;73). Diese hohe Inzidenz ist vermutlich auf das hohe Durchschnittsalter des Kollektivs zurückzuführen ($37,7 \pm 4,8$ Jahre).

Bei 19 (12,5%) Schwangeren wurde ein GDM, bei 18 (14,5%) eine IGT diagnostiziert, 104 Schwangere waren gesund. Die Schwangeren mit einem GDM und einer IGT wurden für die Auswertung zu einer Gruppe mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik zusammengefasst.

Schwangere mit einer IGT oder einem GDM zeigten keine höheren Fruchtwasserinsulinwerte in der Frühschwangerschaft im Vergleich zu den stoffwechsel-gesunden Schwangeren, es lagen auch nicht häufiger Insulinwerte > 90 . Perzentile vor.

Vergleicht man in unseren Daten die Häufigkeit von Fruchtwasserinsulinwerten $>$ und $<$ der 90. Perzentile (90.Perzentile= $2,4 \mu\text{U/l}$), gibt es anhand unserer Daten keinen Zusammenhang ($p = 0,800$ nach Pearson) zwischen einer pathologischen Diabetesdiagnostik und der Höhe des Insulins im Fruchtwasser. Es gab nur zwei Patientinnen, die einen Insulinwert im Fruchtwasser >90 . Perzentile hatten - beide waren gesund.

In der Studie von Carpenter unterzogen sich zunächst alle Schwangeren einem 50g-Glukosetest. Diejenigen, die einen Wert $>129\text{mg/dl}$ hatten, schlossen einen 100g-oGTT an. Bei 15% der positiv getesteten Patientinnen und bei 3,6% des Gesamt Kollektivs wurde ein manifester GDM diagnostiziert. Beim Vergleich der Gruppen mit Werten $>129\text{mg/dl}$ und $<129\text{mg/dl}$ hatten erstere keine statistisch signifikant erhöhten Fruchtwasserinsulinwerte (74).

In der Studie von Bühling et al. hatten die Schwangeren mit Werten über der 90. Perzentile (90. Perzentile = $2,2 \mu\text{U/l}$) signifikant häufiger einen GDM als die Schwangeren mit darunter liegenden Werten. Der Anteil betrug 27% (6/22). Allerdings konnte bei nur 43 von 483 Patientinnen das Ergebnis des oGTT ermittelt werden. Nur bei diesen 43 ist somit eine Aussage über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft bezüglich eines GDM oder einer IGT zu treffen. Bei Carpenter et al. betrug der Anteil der Gestationsdiabetikerinnen mit einem Fruchtwasserinsulinwert über dem 90. Perzentil von 22% (8/36). Im Gegensatz zu Carpenter et al. und unserer Studie haben aber Bühling et al. nicht den MoM-Fruchtwasserinsulinwert berechnet und somit nicht den Einfluss der SSW kontrolliert. In der Studie von Star et al. hatten 35% Prozent der Schwangeren mit einem GDM einen Fruchtwasserinsulinwert über dem 90. Perzentil (75).

Der prognostische Wert des Fruchtwasserinsulins

Der prognostische Wert von Fruchtwasserinsulin für die Diabetesdiagnose im weiteren Verlauf der Schwangerschaft wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang konnte in unseren Daten nicht nachgewiesen werden ($p=0,72$). In unseren Daten hat die Höhe des MoM-Fruchtwasserinsulins keinerlei Einfluß auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf, ein erhöhtes Risiko ist statistisch nicht signifikant nachweisbar (Odds Ratio = 1,09; CI 0,67-2,46). Bei Carpenter et al. ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des 50g-Tests und des MoM-Fruchtwasserinsulins. Die durchgeführte logistische Regressionsanalyse erbrachte aber einen vom Gestationsalter sowie mütterlichem Alter und Gewicht unabhängigen Einfluss des MoM-Fruchtwasserinsulins auf den weiteren Verlauf der Schwangerschaft (Odds Ratio = 1,87; CI 1,28-2,26), der in ihrer weiteren Studie bestätigt wurde(76). Sie beobachteten bei einem Anstieg des MoM-Fruchtwasserinsulins um 1,0 eine OR von 1,77, das

heißt einen risikoerhöhenden Effekt von 77%. In unserem Kollektiv betrug der höchste MoM-Fruchtwasserinsulinwert 3,4 und dies bei einer Stoffwechselgesunden Patientin.

Zusammenhang des Fruchtwasserinsulins mit den kindlichen Wachstum

Betrachtet man in unseren Daten den Zusammenhang zwischen den MoM-Fruchtwasserinsulinwerten und dem fetalen Wachstum (AU bei SSW 16, SSW 21, SSW 32), zeigt sich, dass nur zum Zeitpunkt der AC eine Tendenz für einen Zusammenhang ($p=0,087$) zwischen dem Fruchtwasserinsulin und dem fetalen Abdominalumfang besteht.

Schaefer-Graf et al.(77) sowie Kainer et al.(78) fanden eine positive Korrelation zwischen dem AU und den Fruchtwasserinsulinwerten. Jedoch konnte nur ein schwerer Hyperinsulinismus anhand des AU detektiert werden. Alle Schwangeren hatten bei einem AU > 75. Perzentile zum Zeitpunkt der AC, einen Fruchtwasserinsulinwert > $16\mu\text{U/ml}$. Nach Huttner et al.(79) muss ein fetaler Hyperinsulinismus bereits vier Wochen bestehen, bevor eine signifikante Wachstumsbeschleunigung nachweisbar ist.

Es ergab sich in unseren Daten für alle Schwangere mit ($p=0,050$) eine Tendenz für einen Zusammenhang zwischen dem MoM-Fruchtwasserinsulin und dem kindlichen Gewicht bei Geburt. Es ergab sich aber in unseren Daten bezüglich der Makrosomie kein signifikanter Zusammenhang mit dem MoM-Fruchtwasserinsulin, weder für die Definition > 4000 g noch für > 90. Perzentile. In der berechneten Regressionsanalyse erwies sich das MoM-Fruchtwasserinsulin in der Frühschwangerschaft nicht als Prädiktor für eine Makrosomie (Odds Ratio 0,978; CI 0,37-2,55)). Bei Carpenter et al. wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem kindlichen Gewicht bei Geburt und dem MoM-Fruchtwasserinsulin nachgewiesen. Dies galt auch für die berechnete Regressionsanalyse. Carpenter et al. stellten aber einen risikoerhöhenden Effekt zwischen dem MoM-Fruchtwasserinsulin und der fetalen Makrosomie (Geburtsgewicht > 90. Perzentile) fest (OR Odds Ratio 1,39; CI 1,1,0-2,68), unter den Schwangeren mit einem 50-g-Test >7,2 mmol/l sogar ein dreifach erhöhtes Risiko der fetalen Makrosomie mit einer Odds Ratio von 3,13.

Weiss beschrieb, dass Makrosomie zu 95% auf genetischen, mütterlichen und umweltbedingten Einflüssen beruht, wobei bei nur 5% der makrosomen Kinder eine diabetische Schwangerschaft festzustellen ist. Makrosomie tritt zwar häufiger in diabetischen Schwangerschaften auf, sie ist aber somit nicht spezifisch für eine diabetogene Fetopathie.(80)

Zusammenhang des FW-Insulins mit den anamnestisch erhobenen Daten

Laut unseren Daten bestand zwischen dem Körpergewicht der Mutter ($p= 0,714$), dem BMI und den Fruchtwasserinsulin-Werten kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,580$). Betrachtet man die MOM-FW-Insulin werte zeigt sich ebenfalls kein Zusammenhang ($p= 0,702$). In der vorliegenden Studie wurde allerdings das Ausgangsgewicht der Schwangeren betrachtet und nicht das Gewicht zum Zeitpunkt der AC. Carpenter et al. entdeckten in ihrer Studie einen Zusammenhang des mütterlichen Körpergewichts mit dem erhöhten Fw-Insulin (81). Bei Bühling et al. stieg bei Zunahme des BMI um 1kg/m^2 der Fruchtwasserinsulin-Wert um $0,04\ \mu\text{U/l}$ an (Bühling et al.).

Die ethnische Herkunft der Schwangeren spielte bei den Ergebnissen keine nachweisbare Rolle. Die Gesunden und die Schwangeren mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Ihrer Ethnizität in der Höhe des Fruchtwasserinsulins (absolut $p=0,491$; MOM-Fruchtwasserinsulin $p=0,920$) auf. Die ethnische Herkunft wurde bisher in keiner Studie im Zusammenhang mit dem Fruchtwasserinsulin untersucht. Beschrieben wurden jedoch Zusammenhänge zwischen dem GDM und der ethnischen Herkunft, wie zum Beispiel das erhöhte Risiko bei Asiatinnen für Glukosestoffwechselstörungen (82;83).

Zusammenfassung

Das Fruchtwasserinsulin im dritten Trimenon korreliert mit dem Geburtsgewicht von gesunden Schwangeren (Spellacy), einer diabetischen Fetopathie bei Schwangeren mit einem manifesten GDM (8), sowie mit kindlichem Übergewicht und einer IGT im Kindesalter(43). Dieser Zusammenhang lässt annehmen, dass das Fruchtwasserinsulin ein Indikator für die fetale Stoffwechsellage bei einer diabetischen Stoffwechsellage der Schwangeren ist.

Zum Fruchtwasserinsulin in der Frühschwangerschaft ist die Datenlage jedoch nicht eindeutig. Da der GDM ein großes Risiko für Mutter und Kind darstellt, ist eine Risikoevaluation der Schwangeren so früh wie möglich aber ein wichtiges Ziel der Forschung, dem wir uns mit dieser Studie angenommen haben

Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie waren eine AC in der Frühschwangerschaft (14.-22. SSW) und eine Diabetesdiagnostik (oGTT oder 50-g-Test) im späteren Verlauf der Schwangerschaft (24.-28. SSW). Das Fruchtwasserinsulin wurde mittels RIA-Assay bestimmt. Das kindliche Wachstum wurde sonografisch bei AC, bei dem US zur Feindiagnostik (20.-24. SSW) und in der 29.-32. SSW ermittelt und abschließend mit dem Geburtsgewicht dokumentiert.

152 Frauen wurden in die prospektive Studie aufgenommen. Bei 19 Patientinnen wurde ein GDM und bei 18 eine IGT diagnostiziert (insgesamt 27% des Kollektivs). Diese beiden Gruppen wurden zu der Gruppe mit einer pathologischen Diabetesdiagnostik zusammen-gefasst. Da die Schwangerschaftswoche bei AC einen signifikanten Zusammenhang mit dem bestimmten Fruchtwasserinsulin zeigte, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, für den Einfluss der SSW auf den Fruchtwasserinsulinwert zu kontrollieren. Dies konnte durch den MoM-Fruchtwasserinsulinwert erreicht werden. Dieser wird für jeden einzelnen Wert für jede SSW berechnet. Der Median in den einzelnen SSW ist definiert als 1. Somit ist jeder Wert in Bezug auf den Wert 1 zu betrachten. Mit dieser Berechnung ist es möglich, nicht nur die absolute Höhe des Fruchtwasserinsulins zu betrachten, sondern das Vielfache des einzelnen Wertes in einer SSW, bezogen auf den Median der jeweiligen SSW.

Die vorliegende Studie ist auf Grund der Kriterienauswahl gut mit der letzten Studie von Carpenter et al. vergleichbar, da in beiden Fällen bei allen Schwangeren eine

Glukosetestung stattfand (84). Bei Bühling et al. war dies nicht der Fall. Nur 43 von 483 Schwangeren unterzogen sich einem oGTT und somit ist keine Aussage über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft bezüglich der Diabetesdiagnose zu treffen. Unsere Daten zeigten im Gegensatz zu Carpenter et al. bei gleicher Berechnungsmethode (Carpenter et al. bedienten sich ebenfalls der Berechnung des MoM-Fruchtwasserinsulins) keinen Zusammenhang zwischen dem Fruchtwasserinsulin und dem Ergebnis des später durchgeführten oGTT.

Laut unseren Daten war im Gegensatz zu den Ergebnissen von Carpenter et al. eine Tendenz für einen Zusammenhang mit dem kindlichen Geburtsgewicht festzustellen. Der Zusammenhang zwischen Makrosomie und erhöhtem Fruchtwasserinsulin ergab sich hingegen in unseren Daten nicht. Das entspricht der Beobachtung von Carpenter et al., die auch noch kein Zusammenhang mit der fetalen Makrosomie, weder absolut noch relativ, fanden. Als Grund dafür nannten sie die therapeutische Intervention (85). In der zweiten Studie ergab sich bei Carpenter et al. aber für das Fruchtwasserinsulin ein risikoerhöhender Effekt für eine fetale Makrosomie.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit zeigt, dass die Bestimmung des Fruchtwasserinsulins in der Frühschwangerschaft keine prädiktive Aussagekraft für den späteren Verlauf der Schwangerschaft bezüglich eines GDM und fetaler Makrosomie hat. Um die Frage letztlich eindeutig zu klären, müsste eine Studie mit einem noch größeren Kollektiv abgeschlossen werden. Damit ist die Erhebung des Fruchtwasserinsulins im Rahmen der genetischen AC nicht geeignet für die frühe Risikoevaluation und prophylaktische Intervention.

F Abkürzungen

AC	Amniozentese
AU	Abdomenumfang
BMI	Body Mass Index
BPD	Biparietaler Durchmesser
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
FL	Femurlänge
GDM	Gestationsdiabetes
IGT	Impaired Guucose Intolerance
KU	Kopfumfang
LGA	Large for Gestational Age
MD	Median
MoM	Multiple of Median
MW	Mittelwert
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
STDDEV	Standardabweichung

G Danksagung

Mein Dank gilt: PD. Dr. med. Ute Schäfer-Graf für die Überlassung des Themas, die Betreuung und Unterstützung und das kontinuierliche Engagement bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Mutter für die fortwährende Motivation und Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung.

Vielen Dank an meinen Mann Florian für die Möglichkeit diese Arbeit fertig zu stellen und die liebevolle Betreuung unseres Sohnes Camilo.

Susanne Wagner für Ihren unermüdlichen Einsatz für diese Arbeit und die persönliche Unterstützung in allen Lebenslagen.

Mein besonderer Dank gilt auch den Patientinnen die an dieser Studie teilgenommen haben.

H Publikationsliste

2005 ZGN, Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, Abstractband, 22. Kongress für perinatale Medizin 1.-3-12.2005, Berlin, PO 10.11

Erklärung

„Ich, Katja Luise Rosenthal, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prospektive Untersuchung des prädiktiven Vorhersagewertes von Fruchtwasserinsulin, bestimmt in der Frühschwangerschaft, zur Risikoevaluierung eines Gestationsdiabetes und fetaler Makrosomie im Verlauf der Schwangerschaft 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.“

Datum

Unterschrift

I Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. 2008.

Ref Type: Statute

2. Gestational diabetes mellitus: *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S103-S105.

3. Weiss, P. A. M. Diabetes and Pregnancy: An international Approach to Diagnosis and Management. 221-240. 1996. Dornhorst, A: & Hadden, D.R.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

4. Weiss PAM, Kainer F, Haeusler M, Purstner P, Haas J: Amniotic fluid insulin levels in nondiabetic pregnant women: an update. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1998; 262:81-86.

5. Adam PAJ, Teramo K, Raiha N, Gitlin D, Schwartz R: Human Fetal Insulin Metabolism Early in Gestation - Response to Acute Elevation of Fetal Glucose Concentration and Placental Transfer of Human Insulin-I-131. *Diabetes* 1969; 18:409-&.

6. Weiss PAM, Hofman H, Winter R, Purstner P, Lichtenegger W: Gestational Diabetes and Screening During Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1984; 63:776-780.

7. Hoegsberg B, Gruppuso PA, Coustan DR: Hyperinsulinemia in Macroscopic Infants of Nondiabetic Mothers. *Diabetes Care* 1993; 16:32-36.

8. Kjos SL, Buchanan TA: Current concepts: Gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:1749-1756.

9. Weiss, P. A. Gestational Diabetes: A Survey and the Graz approach to Diagnosis and therapy. 1-55. 1988. Springer Verlag Berlin.

Ref Type: Generic

10. Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:B161-B167.
11. Dooley SL, Metzger BE, Cho N, Liu K: The Influence of Demographic and Phenotypic Heterogeneity on the Prevalence of Gestational Diabetes-Mellitus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1991; 35:13-18.
12. Hadden DR: Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2:8-12.
13. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N: Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1990; 163:86-92.
14. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH: Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:25-29.
15. Kuhl C, Hornnes PJ, Andersen O: Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2:66-70.
16. Garcia Carrapato MR: The offspring of gestational diabetes. *J.Perinat.Med.* 2003; 31:5-11.
17. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J: Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J.Nutr.* 2003; 133:1674S-1683S.
18. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM et al.: Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2:1-7.

19. Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EA: Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:478-482.
20. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM et al.: Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2:1-7.
21. Baldwin S, Chung T, Rogers M, Chard T, Wang HS: Insulin-like growth factor-binding protein-1, glucose tolerance and fetal growth in human pregnancy. *J.Endocrinol.* 1993; 136:319-325.
22. Lauszus FF, Klebe JG, Flyvbjerg A: Macrosomia associated with maternal serum insulin-like growth factor-I and -II in diabetic pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2001; 97:734-741.
23. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R: What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2:S105-S111.
24. AWMF AdWMF: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). *AWMF online*, 2001.
25. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J et al.: Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet.Med.* 2000; 17:26-32.
26. Soonthornpun S, Soonthornpun K, Aksonteing J, Thamprasit A: A comparison between a 75-g and 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2003; 81:169-173.
27. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for Screening-Tests for Gestational Diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; 144:768-773.
28. 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; 73:557-561.

29. Hopp H, Vollert W, Ragosch V, Pritze W, Ebert A, Entezami M et al.: [Prevention of neonatal risk by general screening for diabetes in pregnancy, intensive diagnosis and subsequent therapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1995; 55:28-31.
30. Coustan DR: Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Isr.J.Med.Sci.* 1991; 27:503-509.
31. Heyl W, Rath W: [Monitoring the pregnant diabetic patient]. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 1995; 199:132-137.
32. Langer O, Mazze R: The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1988; 159:1478-1483.
33. Weiss PA, Walcher W, Scholz HS: Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1999; 59:535-544.
34. Persson B, Hanson U: Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B79-B84.
35. Heyl W, Rath W: [Monitoring the pregnant diabetic patient]. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 1995; 199:132-137.
36. Pedersen J, Pedersen LM: Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. A new classification. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 1965; 50:70-78.
37. PEDERSEN J: Foetal Mortality in Pregnancy of Diabetics - Treatment by 1 Team During Pregnancy. *Acta Endocrinologica* 1965; 50:95-&.
38. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL: Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am.J Obstet.Gynecol.* 1997; 177:1165-1171.
39. Oberhoffer R, Hogel J, Stoz F, Kohne E, Lang D: Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr.* 1997; 156:262-265.
40. Weiss PA, Kainer F, Haas J: Cord blood insulin to assess the quality of treatment in diabetic pregnancies. *Early Hum.Dev.* 1998; 51:187-195.

41. Briese V, Stiete H, Stiete S: [Gestational diabetes--perinatal hyperinsulinism and postnatal developmental disorders]. *Zentralbl.Gynakol.* 1997; 119:324-330.
42. Salzberger M, Liban E: Diabetes and antenatal fetal death. *Isr.J.Med.Sci.* 1975; 11:623-628.
43. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995; 18:611-617.
44. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S: Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:182-185.
45. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J et al.: Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B99-106.
46. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH 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; 24:1904-1910.
47. Weiss PA, Hofmann HM, Kainer F, Haas JG: Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 1988; 5:1-7.
48. Langer O: Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol.Metab Clin North Am* 2006; 35:53-78, vi.
49. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:1134-1138.
50. Rosenthal M, Ugele B, Lipowsky G, Kuster H: The Accutrend sensor glucose analyzer may not be adequate in bedside testing for neonatal hypoglycemia. *Eur.J Pediatr.* 2006; 165:99-103.
51. Woltmann W.: Insulin, C-Peptide and IGF 1 im Fruchtwasser stoffwechselfesunder Schwangeren. *Berlin: akademos Wissenschaftsverlag* 1998.

52. Kainer F, Weiss PA, Huttner 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; 49:97-105.

53. Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K: Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. *Obstet.Gynecol.* 1996; 87:89-93.

54. Star J, Canick JA, Palomaki GE, Carpenter MW, Saller DN, Jr., Sung CJ et al.: The relationship between second-trimester amniotic fluid insulin and glucose levels and subsequent gestational diabetes. *Prenat.Diagn.* 1997; 17:149-154.

55. PEDERSEN J: Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 1954; 16:330-342.

56. Weiss PA, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF: Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet.Gynecol.* 2001; 184:470-475.

57. Holländer, H. J. Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft. 45-152. 1975. Urban&Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1975.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

58. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M et al.: Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17:275-283.

59. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH 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; 24:1904-1910.

60. Paulus WE, Stoz F, Bugan S, Kreienberg R: [Abnormal glucose tolerance and insulin resistance after diabetes in pregnancy]. *Zentralbl.Gynakol.* 1995; 117:417-422.

61. O'SULLIVAN JB, MAHAN CM: CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes* 1964; 13:278-285.

62. Heyl W, Rath W: [Monitoring the pregnant diabetic patient]. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 1995; 199:132-137.
63. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ et al.: The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B33-B42.
64. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK: Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152:497-501.
65. Ogata ES, Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Depp R, Boehm JJ et al.: Perinatal islet function in gestational diabetes: assessment by cord plasma C-peptide and amniotic fluid insulin. *Diabetes Care* 1980; 3:425-429.
66. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, Woltanski KP, Jutzi E, Hahn vD et al.: Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6:446-451.
67. Weiss PAM, Purstner P, Winter R, Lichtenegger W: Insulin Levels in Amniotic-Fluid of Normal and Abnormal Pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1984; 63:371-375.
68. Weiss PAM, Lichtenegger W, Winter R, Purstner P: Insulin Levels in Amniotic-Fluid - Management of Pregnancy in Diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 1978; 51:393-398.
69. Crombach G, Hammerschmidt C, Schmitz-Rockerath B, Herrmann F, Siebolds M, Mies R et al.: Relationship between amniotic fluid insulin and maternal blood glucose concentrations in patients with carbohydrate intolerance during pregnancy. *J.Perinat.Med.* 1996; 24:77-84.
70. Burkart W, Dame WR, Ruppig E, Schneider HP: [Significance of hormones in the amniotic fluid. 1. Insulin and C-peptide]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1984; 44:781-786.
71. Carpenter MW, Canick JA, Star JA, Shellum C, Somers M: A high-sensitivity assay for amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation. *Obstet.Gynecol.* 1999; 94:778-782.

72. Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K: Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. *Obstet.Gynecol.* 1996; 87:89-93.
73. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001: Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de 2005.
74. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA: Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001; 24:1259-1263.
75. Star J, Canick JA, Palomaki GE, Carpenter MW, Saller DN, Jr., Sung CJ et al.: The relationship between second-trimester amniotic fluid insulin and glucose levels and subsequent gestational diabetes. *Prenat.Diagn.* 1997; 17:149-154.
76. Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K: Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. *Obstet.Gynecol.* 1996; 87:89-93.
77. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Buhling KJ, Henrich W, Brauer M, Heinze T et al.: Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet.Med.* 2003; 20:349-354.
78. Kainer F, Weiss PA, Huttner U, Haas J: Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type-I. *Early Hum.Dev.* 1997; 49:113-121.
79. Huttner U, Kainer F, Weiss PA, Haas J: [Fetal ultrasound biometry and amniotic fluid insulin concentration in pregnant diabetic patients]. *Gynakol.Geburtshilfliche Rundsch.* 1997; 37:21-24.
80. Weiss PA, Walcher W, Scholz HS: Klinische Bedeutung des Geburtsgewichts bei Diabetes mellitus. *Gynäkologe* 1998; 31:58-67.
81. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA: Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001; 24:1259-1263.

82. Samanta A, Burden ML, Burden AC, Jones GR: Glucose tolerance during pregnancy in Asian women. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 1989; 7:127-135.

83. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T et al.: Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am.J.Public Health* 2005; 95:1536-1539.

84. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA: Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001; 24:1259-1263.

85. Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K: Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. *Obstet.Gynecol.* 1996; 87:89-93.