

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Bedeutung der Insulinresistenz
in der Schwangerschaft und beim Gestationsdiabetes

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Beatrice Asmus, geb. Wäsche

aus Dahme/Mark

Datum der Promotion: 22. 09. 2017

Ich widme diese Arbeit
meinen Fachkollegen
und den Patienten,
die vom Inhalt dieser Arbeit profitieren werden.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	1
2 Patienten und Methodik.....	8
2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	8
2.2 Die Durchführung des 75-g-oGTT	10
2.3 Bestimmung von Glukose und Insulin.....	11
2.4 Bestimmung weiterer Parameter mit den entsprechenden Normbereichen.....	12
2.5 Statistische Tests.....	14
2.6 Berechnung des Body Mass Index (BMI)	15
2.7 Berechnung der Grenzwerte	15
2.8 Berechnung des HOMA-Insulinresistenz-Index nach (Matthews <i>et al.</i> 1985).....	15
2.9 Berechnung des HOMA-Insulinsensitivitäts-Index nach (Belfiore <i>et al.</i> 1998).....	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Gewichtsverhalten in der Schwangerschaft	16
3.2 Alter der Mutter	18
3.3 Schwangerschaftsverlauf und Sectiorate	19
3.4 Perinatales Outcome	19
3.5 Glukose-0.....	20
3.6 Glukose-60.....	21
3.7 Glukose-120.....	22
3.8 Insulin-0	23
3.9 Insulin-60	24
3.10 Insulin-120	25
3.11 HOMA-Insulinresistenz-Index	26
3.12 HOMA-Insulinsensitivitäts-(Belfiore-)Index	27
3.13 Einteilung der Patienten.....	28
3.14 Gestationsdiabetes und Insulinresistenz in den einzelnen BMI-Gruppen	29
3.15 Plasmaspiegel von IGF-1 und IGF-BP3 und deren Quotient	30
3.16 Unterschiede zwischen Insulinresistenz positiven und Insulinresistenz negativen Schwangeren.....	31

3.17 Stufendiagnostik des gestörten Kohlehydratstoffwechsel	32
3.18 Die Häufigkeit der Insulinresistenz bei Schwangeren mit und ohne Gestationsdiabetes	33
3.19 HbA1c	34
3.20 Eisenmangelanämie	35
4 Diskussion	36
Literaturverzeichnis.....	49
Danksagung	61
Vita	62
Eidesstattliche Erklärung.....	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Dyslipidämie, Adipositas (A), Hyperandrogenämie, Polyzystische Ovarien und Metabolischen Syndrom (MS), Diabetes mellitus Typ II und Herz-Kreislauf-Erkrankung	2
Abbildung 2: Die Pathophysiologie der fetalen (Fehl-)Programmierung – Die primäre Insulinresistenz	3
Abbildung 3: Genetik – Epigenetik des Diabetes Mellitus Typ II.....	5
Abbildung 4: Veränderung des Gewichtes der Mutter während der Schwangerschaft	17
Abbildung 5: Die Sectorate in den einzelnen BMI-Gruppen.....	19
Abbildung 6: Verteilung des Gewichtes aller reifen Kinder, getrennt nach Geschlecht	19
Abbildung 7: G-Grenzwerte im oGTT bei Diabetes mellitus (rot), bei Prä-Diabetes mellitus (blau) und beim Gestationsdiabetes (grün, HAPO-Studie), bzw. beim Gestationsdiabetes (gelb, eigene Daten)	28
Abbildung 8: Gestationsdiabetes und Insulinresistenz in den einzelnen BMI-Gruppen (%)	29
Abbildung 9: Verteilung der Diagnosen bei einer Stufendiagnostik	33
Abbildung 10: Diagnose einer eingeschränkten Glukosetoleranz und Diabetesprävention nicht schwangerer Patienten,	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Unterteilung der BMI Gruppen in der Frühschwangerschaft (6. - 7. Schwangerschaftswoche).....	16
Tabelle 2:	Gewichtsguppen im Vergleich zur Gewichtszunahme.....	18
Tabelle 3:	Glukose-Werte (mg/dl) im oGTT bei 0 min,.....	20
Tabelle 4:	Glukose-Werte (mg/dl) im oGTT bei 60 min,.....	21
Tabelle 5:	Glukose-Werte (mg/dl) im oGTT bei 120 min,.....	22
Tabelle 6:	Insulin-Werte (μ U/ml) im oGTT bei 0 min,.....	23
Tabelle 7:	Insulin-Werte (μ U/ml) im oGTT bei 60 min,.....	24
Tabelle 8:	Insulin-Werte (μ U/ml) im oGTT bei 120 min,.....	25
Tabelle 9:	HOMA-IR-Index Grenzwert $\geq 4,1$	26
Tabelle 10:	HOMA-IS-Index - Grenzwert $\leq 0,6$	27
Tabelle 11:	Plasmaspiegel von IGF-1 in den einzelnen BMI-Gruppen.....	30
Tabelle 12:	Plasmaspiegel von IGF-BP-3 in den einzelnen BMI-Gruppen	30
Tabelle 13:	Quotient der Plasmaspiegel von IGF-1 und IGF-BP3 in den einzelnen BMI-Gruppen	30
Tabelle 14:	Signifikante Unterschiede zwischen Schwangerschaften mit und ohne Insulinresistenz bei einigen ausgewählten Parametern.....	31
Tabelle 15:	Effektivität einer Stufendiagnostik des gestörten KH-Stoffwechsels in den verschiedenen Gewichtsklassen.....	32
Tabelle 16:	Eisenmangelanämie Stufendiagnostik	35
Tabelle 17:	Grenzwerte für Glukose (mg/dl) und Insulin (μ U/ml) sowie HOMA-IR und HOMA-IS bei Nicht-Schwangeren und Schwangeren, Glukoseintoleranz bzw. Insulinresistenz im Vergleich mit der Literatur	40

Zusammenfassung

Einleitung: Im Rahmen der Diskussionen in den letzten Jahren über die generelle Einführung eines oralen Glukosetoleranztestes (oGTT) zur Früherkennung des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) in das Vorsorgeprogramm während der Schwangerschaft, stellt sich die Frage, ob in der Schwangerschaft – wie bereits beim Diabetes mellitus Typ II (DM) auch außerhalb der Schwangerschaft bekannt – die Insulinresistenz dem Gestationsdiabetes vorausgeht und, wenn ja, wann beziehungsweise wie der oGTT dann zum Nachweis der Insulinresistenz in der Schwangerschaft durchgeführt werden sollte, um noch rechtzeitig therapeutische Maßnahmen zur Primärprävention des Gestationsdiabetes mit all seinen negativen Folgen für Mutter und Kind einleiten zu können.

Methodik: Bei allen untersuchten 249 Einlingsschwangerschaften des Jahres 2010 wurde zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche ein oGTT mit Bestimmung von Glukose und Insulin bei 0, 60 und 120 Minuten durchgeführt, und der HOMA-IR-Index (homoeostasis modell assesment = Insulinresistenz-Index), (Matthews *et al.* 1985) und der HOMA-IS-Index (Insulinsensitivitätsindex nach Belfiore), (Belfiore *et al.* 1998) berechnet. Die Grenzwerte aller Messungen wurden mit der 10. bzw. 90. Perzentile bei Schwangerschaften mit Normgewicht festgelegt. Übergewichtige und adipöse Schwangere wiesen nicht nur signifikant höhere Werte für Glukose, sondern auch für Insulin im oGTT sowie signifikant erhöhte HOMA-Insulinresistenz- bzw. signifikant erniedrigte HOMA-IS-Indizes auf. Außerdem wurden Messungen von weiteren Parametern durchgeführt und beurteilt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Die 90. Perzentile von Glukose-0 lag bei 87 mg/dl, von Glukose-60 bei 165 mg/dl und von Glukose-120 bei 123 mg/dl, also noch unter den Grenzwerten von 92 mg/dl, /180 mg/dl und 155 mg/dl, die 2008 in der HAPO-Studie beschrieben wurden. 12 von 118 Schwangeren mit Normgewicht zu Beginn der Schwangerschaft (10,2 %) überschritten bereits den Glukose-0-Grenzwert! 32 Schwangere mit Normgewicht (27 %) überschritten den Insulin-0-Grenzwert von 19 μ U/ml. Die entsprechenden HOMA-Insulinresistenz- und HOMA-IS-Grenzwerte wurden mit $\geq 4,1$ bzw. $\leq 0,6$ ermittelt.

So liegt bereits bei 40 von 249 der Schwangeren (16,1 %) eine Insulinresistenz ohne Nachweis eines Gestationsdiabetes vor. Diese Frauen wurden bisher zu spät behandelt.

Das Ziel, die Häufigkeit des Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft zu reduzieren, kann erreicht werden, wenn frühzeitig, das heißt zu Beginn der fetalen Insulinproduktion zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche ein oGTT mit Bestimmung von Glukose und Insulin sowie die Berechnung der HOMA-Insulinresistenz und HOMA-IS-Indizes veranlasst werden. Da der Hyperinsulinämie in der Regel auch in der Schwangerschaft der Gestationsdiabetes mellitus mit allen negativen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mutter und Kind folgt, sind bereits die Schwangeren mit Insulinresistenz medizinisch so zu betreuen wie die Patienten mit pathologischen Glukosewerten, das heißt mit manifestem Gestationsdiabetes mellitus. Bereits die Insulinresistenz und nicht erst die Hyperglykämie löst in der Schwangerschaft die gefürchteten Mikro- und Makroangiopathien sowie auch alle metabolischen und plazentaren Schäden aus. Nur die frühzeitige Behandlung der Insulinresistenz kann die lebenslange fetale Fehlprogrammierung hypothalamisch-hypophysärer Zentren vermeiden, die ansonsten zu einem dauerhaften Risiko der Kinder für Diabetes Mellitus, Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen würde.

Die Durchführung des gesetzlich vorgeschriebenen 75g-oGTTs zwischen der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche erfolgt nach den vorliegenden Daten offensichtlich zu spät und ist ohne Insulinbestimmung ineffektiv, weil die Möglichkeiten der Primärprävention nicht genutzt werden können.

Abstract

Introduction

In the course of discussion about a general implementation of an oral glucose tolerance test (oGTT) to the screening programme during pregnancies for an early diagnosis of a gestational diabetes (GDM) the question arose if the insulin resistance (IR) also precedes a GDM during a pregnancy, as it is well known outside of pregnancies.

It was considered in what respect how an oGTT should be used as a detection of the IR to allow therapeutical steps early enough in order to prevent GDMs and all their negative influences on mother and child.

Methods

In 2010 an oGTT with determination of glucose and insulin level at 0, 60 und 120 minutes as well as calculation of the HOMA-IR (homeostasis modell assessment – insulin resistancy index), (Matthews *et al.* 1985) and HOMA-IS (insulin sensitivity), (Belfiore *et al.* 1998) indices was performed in 249 pregnancies between the 19th and the 21st week of the pregnancy. The limitations values of all results were set on the 10th and 90th percentile of normal weight pregnancies. Overweight and adipose women showed significantly higher results for glucose and insulin, significantly elevated HOMA-IR and significantly lower HOMA-IS indices.

Other parameters were measured and evaluated as well.

Results and Conclusion

The 90th percentile of glucose-0 was at 87 mg/dl, of glucose at 60 at 165 mg/dl of glucose 120 at 123 mg/dl, hence under the limitation values of 92 mg/dl, 180 mg/dl and 155 mg/dl as published in the HAPO-study (2008).

12 of 118 pregnancies with normal weight exceeded the glucose-0 limitation (10,2 %).

32 pregnancies with normal weight exceeded the insulin-0 limitation value of 19 μ U/ml (27 %). The corresponding HOMA-IR and HOMA-IS limitation values were identified at ≥ 4.1 respectively ≤ 0.6 .

40 of 249 pregnant women (16, 1 %) showed IR but no GDM. These women were treated fairly late.

The goal to reduce the frequency of GDMs during pregnancies can be reached if an oGTT with determination of glucose and insulin levels as well as a calculation of the HOMA-IR and HOMA-IS indices is induced early enough – during the beginning of the fetal insulin production – between the 19th and 21st week of pregnancy.

Even during a pregnancy hyperinsulinaemia is normally followed by a GDM with all its negative consequences for mother and child, therefore pregnancies with IR should medically be cared for in the same way as patients with pathologic glucose values, meaning a manifest GDM. The IR already causes the micro- and macroangiopathies and metabolic and placentary damage. Only the early treatment of the IR can avoid a lifelong defective programming of hypothalamic-hypophyseal centers in the foetus, which leads to a lifelong risk for DM, adiposity and cardiovascular diseases for these children.

The execution of the officially recommended 75-g-oGTT during the 24th and 28th week of the pregnancy is too late according to the presented data and is ineffective without an insulin test, because health risks to both mother and child may occur earlier and the possibilities of primary prevention are not used.

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ II (DM) wird durch eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen definiert, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung (Insulinresistenz/Insulinsensitivität) gekennzeichnet sind (Versorgungsleitlinie 2013).

Unter Insulinresistenz versteht man allgemein die Reduktion des insulinstimulierten Glukoseverbrauchs in den Muskelzellen, aber auch – weniger deutlich – in den Fett-, Leber- und Nierenzellen (Reaven, G. M. 1988, Matthaei 2000). Infolge der gleichzeitig abnehmenden Insulinsensitivität (IS) kommt es kompensatorisch zu einer Hyperinsulinämie, anfangs allerdings noch ohne Erhöhung der Glukose (G-)Plasmaspiegel. Die alleinige Hyperinsulinämie ohne weitere pathologische, klinische oder laboranalytische Befunde bezeichnet man als primäre Insulinresistenz (*Abbildung 1*).

Diese Form der Insulinresistenz kommt auch bei 22,5 % der anscheinend gesunden, normgewichtigen Frauen vor (Moltz & Holl 2010 a, Moltz 2014). So kann im Rahmen von Fehlprogrammierungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Perinatalzeit bereits intrauterin beim Feten eine primäre Insulinresistenz entstehen. Die primäre Insulinresistenz entwickelt sich im Rahmen eines negativen pathophysiologischen Circulus vitiosus zu einer sekundären Insulinresistenz. Hierbei spielen genetische und epigenetische Ursachen (Umwelt, chronischer Stress, Fehlprogrammierungen) eine große Rolle. Die Folge ist das sogenannte Insulinresistenzsyndrom (metabolisches Syndrom) mit Hyperinsulinämie, Dyslipidämie, Hypertonus, Adipositas, Hyperandrogenämie (polyzystische Ovarien, SHBG-Mangel) sowie erhebliche makro- und mikrovaskuläre Gefäßschäden, ein Symptomenkomplex, der dann den Diabetes Mellitus und schwere Herz-Kreislauf-Schäden auslösen kann (*Abbildung 1*). Bereits milde Glukose-Toleranzstörungen in der Schwangerschaft erhöhen das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Kindern im Verlauf von 12,3 Jahren von 1,19 auf 1,66 (Retnakaran & Shah 2009). Die Insulinresistenz ist obligat, die anderen Symptome des metabolischen Syndroms nicht (*Abbildung 1*). Fehlprogrammierungen des Kohlenhydratstoffwechsels können bereits intrauterin, und zwar zunächst als primäre Insulinresistenz, auftreten! Im Rahmen des bereits genannten Cirulus vitiosus entwickeln diese Kinder frühzeitig eine sekundäre Insulinresistenz und eine Hyperglykämie mit allen negativen

gesundheitlichen Folgen (Plagemann *et al.* 2007, Schellong *et al.* 2008, Plagemann 2011, Aris *et al.* 2014).

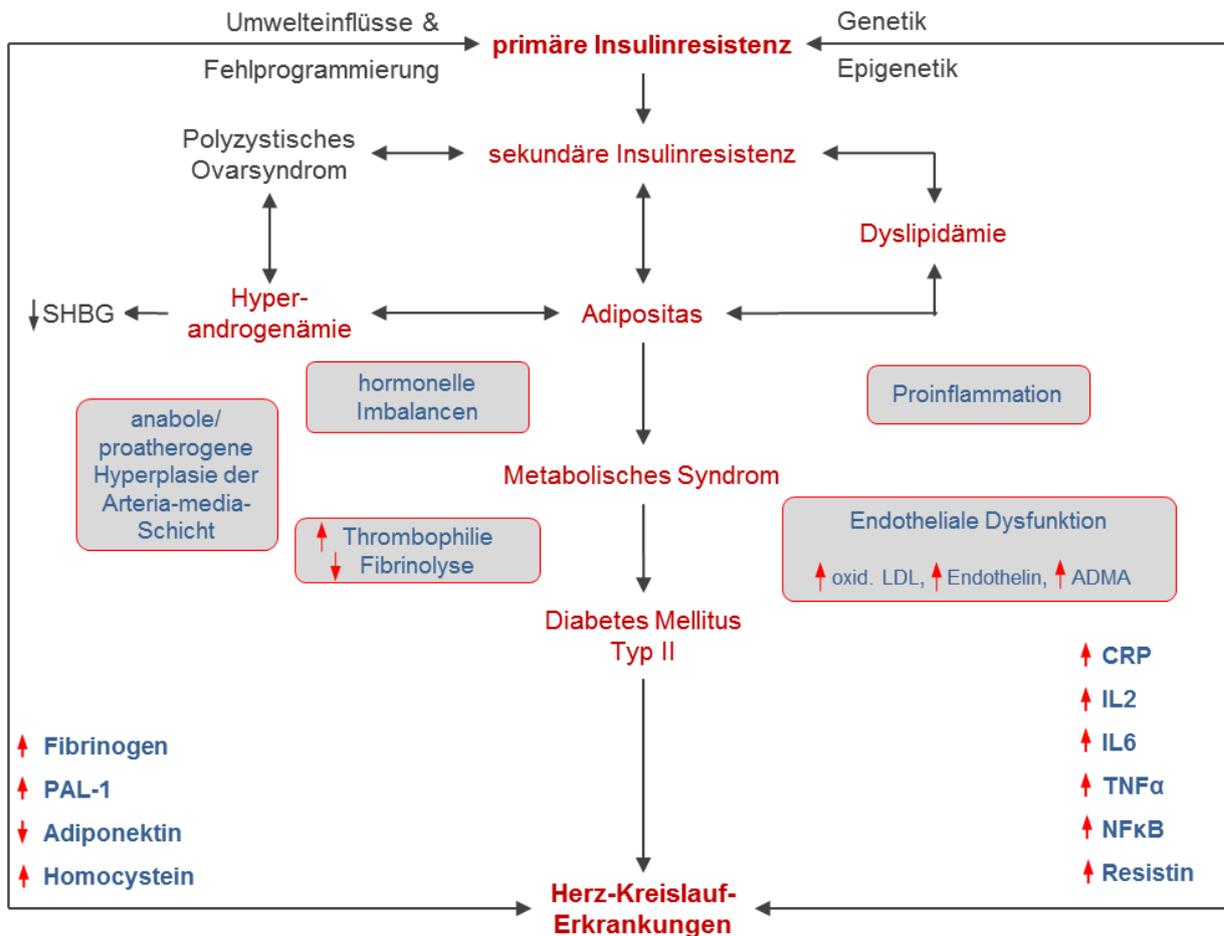


Abbildung 1: Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Dyslipidämie, Adipositas (A), Hyperandrogenämie, Polyzystische Ovarien und Metabolischen Syndrom (MS), Diabetes mellitus Typ II und Herz-Kreislauf-Erkrankung (modifiziert nach Moltz 2010 a und b)

In der Schwangerschaft liegt eine spezielle Situation vor. Die mütterliche Glukose passiert die Plazentaschranke, das mütterliche Insulin aber nicht. Der Fötus selbst kann Insulin erst ab der 18./19. Schwangerschaftswoche produzieren. Davor werden die für die Kohlenhydratregulation zuständigen hypothalamisch-hypophysären Zentren des Feten mit den beim Gestationsdiabetes erhöhten Glukosewerten der Mutter konfrontiert, das heißt dauerhaft fehlreguliert (Moltz 2008, Plagemann *et al.* 2012). So konnten die Mitarbeiter der Tübinger Arbeitsgruppe kürzlich zeigen, dass die fetalen auditorischen Reaktionen in der Kernspintomographie bei Kindern insulinresistenter Mütter langsamer auf Schallreize in den entsprechenden Hirnarealen reagierten, als die der Kontrollgruppe (Linder *et al.* 2014). Schon vorher wurde berichtet, dass eine starke Reduktion

der Insulinsensitivität mit der Gewichtszunahme und der Inzidenz des Diabetes Mellitus Typ II korreliert (Tschritter *et al.* 2012, Tura *et al.* 2012) bzw. dass die zentrale Insulinwirkung in spezifischen Hirnarealen die periphere Insulinsensitivität beeinflusst (Heni *et al.* 2012, Kullmann *et al.* 2012). Der Fötus entwickelt selbst sehr frühzeitig zunächst eine primäre Insulinresistenz, und zwar ohne gegenregulatorische Maßnahmen, und bald auch eine sekundäre Insulinresistenz (Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011). Eine fetale Insulinresistenz entsteht aber nicht nur bei überkalorisch versorgten Feten vor der Geburt (Makrosomie), sondern auch bei primär untergewichtigen Feten (Mangelernährung der Mutter), die postnatal überkalorisch (mit zu viel Kohlenhydraten) ernährt werden. Hinzu kommt bei diesen Kindern von Schwangeren mit Insulinresistenz bzw. Gestationsdiabetes mellitus die Aktivierung der Achse von Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde mit Erhöhung von Kortisol bzw. der Kortisolsensitivität und der Erhöhung von Androgenen sowie die Erniedrigung von Serotonin und weiteren Faktoren, die die spätere exzessive Gewichtszunahme dieser Neugeborenen erklären (Abbildung 2). Man kann mit Catalano (Catalano 2010) daher die Schwangerschaft als einen metabolischen Stresstest für das zukünftige metabolische Syndrom betrachten.

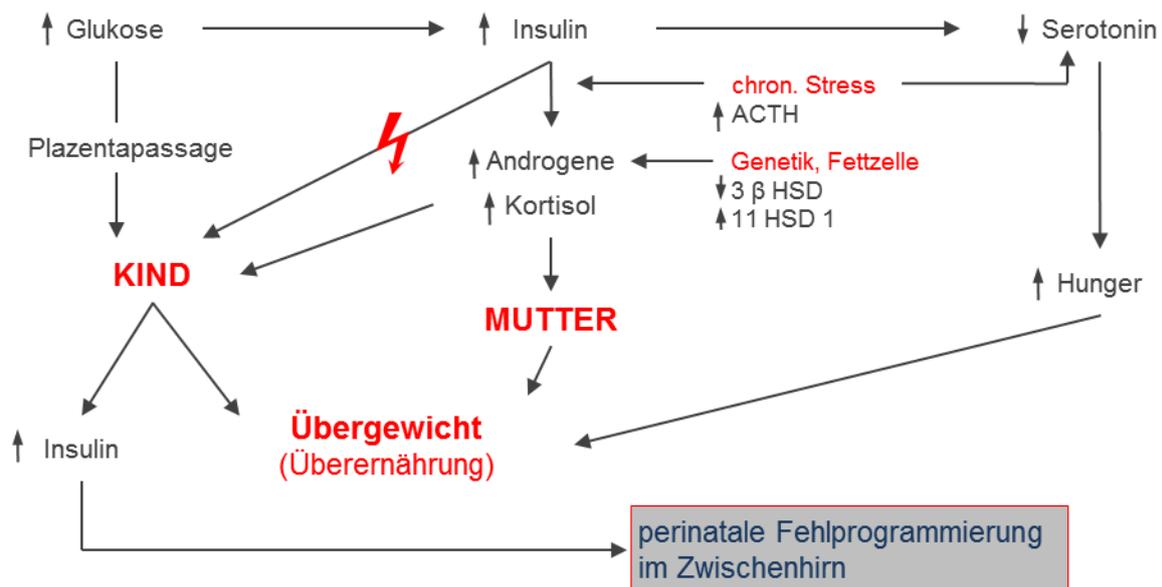


Abbildung 2: Die Pathophysiologie der fetalen (Fehl-)Programmierung – Die primäre Insulinresistenz modifiziert nach Moltz (Moltz 2008)

Bei der Entwicklung der sekundären Insulinresistenz aus der primären Insulinresistenz heraus, handelt es sich um einen schleichenden, über 5 bis 10 Jahre sich entwickelnden Prozess (*Abbildung 3*), der schließlich – bei Überschreiten bestimmter Grenzwerte für Glukose bzw. Nachlassen der Insulinsensitivität oder Insulinproduktion durch Apoptose der Betazellen – zum Prä-Diabetes bzw. zum Diabetes mellitus Typ II (DM) führt (DeFronzo 1992, Kahn 1994, Ferrannini 1998, DeFronzo 2004). In der Schwangerschaft entspricht der Gestationsdiabetes im Wesentlichen dem Prä-Diabetes mellitus nicht schwangerer Frauen. Dabei ist die Insulinproduktion primär genetisch, die Insulinresistenz vor allem durch die Umwelt (Epigenetik) determiniert (Pirola *et al.* 2010).

Die Hyperinsulinämie induziert wahrscheinlich die Symptome des metabolischen Syndroms über:

- Proinflammation, unter anderem erhöhtes CRP, Interleukin 2, Tumornekrosefaktor α (TNF α), Nukleärer Faktor κ B (NF- κ B), (Metzger *et al.* 2007, Lowe *et al.* 2010, Rittig 2011, Thornton *et al.* 2011),
- Dyslipidämie (Gouni-Berthold, I, *et al.* 2011), das heißt die Förderung der ektopen intramyozellären Ablagerung von Fettzellprodukten in Leber- und Skelettmuskel, unter anderem freie Fettsäuren, Adiponektin (Krssak *et al.* 1999, Schaefer-Graf *et al.* 2008),
- endotheliale Dysfunktion und Hypoxie (zum Beispiel verminderte Stickoxidproduktion, reaktive Sauerstoffspezies, oxidiertes LDL, Endothelin, asymmetrisches Dimethylarginin = ADMA), (Ramsay *et al.* 2002, Heitritter *et al.* 2005),
- Störungen der Hämostasiologie, unter anderem erhöhtes Fibrinogen, Plasminogenaktivator 1 (PAI 1), Homozystein und erniedrigtes Adiponektin (Byberg *et al.* 2000, Kopp 2011) und
- hormonelle Imbalancen, z. B. erhöhte Androgene, erhöhtes Wachstumshormon, diverse andere Wachstumsfaktoren und Östrogenmangel (DeFronzo & Ferrannini 1991, Margolis *et al.* 2004, Plagemann 2004, Ibáñez *et al.* 2005, Xita & Tsatsoulis 2006, Madazli *et al.* 2008, Keelan *et al.* 2012, Moltz & Holl 2012, Raissouni *et al.* 2012, Abbott & Bacha 2013, Maliqueo *et al.* 2013).

Diabetes mellitus Typ II – die Spitze des Eisbergs

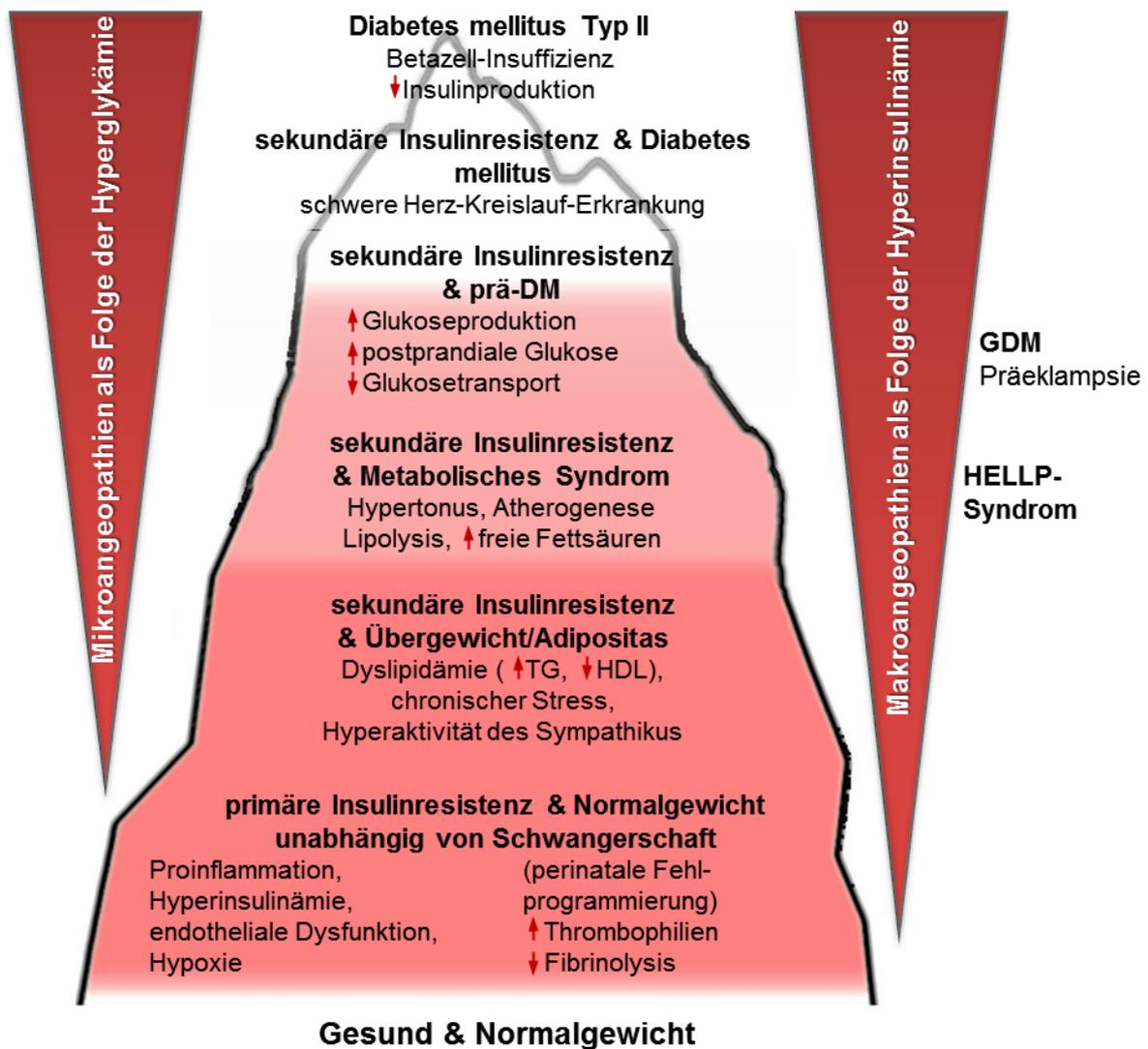


Abbildung 3: Genetik – Epigenetik des Diabetes Mellitus Typ II
(persönliche Mitteilung Dr. Thomas Eversmann, München)

Insulin hat aber auch proliferative und die Zelldifferenzierung fördernde Eigenschaften (DeFronzo & Ferrannini 1991). So führt die Hyperinsulinämie bei Nicht-Schwangeren maßgeblich (in Zusammenarbeit mit den anderen Faktoren des oben genannten Circulus vitiosus) bereits in einer Latenzphase von 5 bis 10 Jahren zwischen dem Nachweis der Insulinresistenz und dem Auftreten von Prä-Diabetes mellitus und Diabetes Mellitus zur fortschreitenden Entwicklung von schweren Makroangiopathien (Singleton *et al.* 2003, Janka 2011) und möglicherweise auch zu Mikroangiopathien. Diese bilden sich in der Phase der Insulinresistenz aus und sind nachweisbar, bevor die Diagnose Prä-Diabetes mellitus oder Diabetes Mellitus gestellt wird. Daher wird

seit langem gefordert, das metabolische Syndrom als Insulinresistenz-Syndrom zu bezeichnen, es frühzeitig zu diagnostizieren und rechtzeitig zu behandeln (Reaven, G. M. 1988, Moltz 2006).

Insulin – endogen oder exogen zugeführt – ist ab der 34. Schwangerschaftswoche ohne Einfluss auf das fetale Wachstum (Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011). Insulin hat nicht nur negative, sondern auch positive Eigenschaften in Bezug auf Langlebigkeit, Nährstofftransport in das Gehirn statt in den Muskel sowie eine Verbesserung der kognitiven Funktion (Watve & Yajnik 2007).

Die Pathophysiologie um die Insulinresistenz herum – gleichgültig ob primär oder sekundär entstanden – erklärt daher nicht nur die drastische Zunahme von Adipositas und DM in den letzten Jahren, sondern auch die massive Zunahme von schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Jugend (Müller-Wieland & Marx 2011, Rittig 2011, Aris *et al.* 2014, Shah *et al.* 2015). Will man diese Pandemien von Volkskrankheiten reduzieren, muss frühzeitig die Hyperinsulinämie und nicht erst die Hyperglykämie in der Schwangerschaft – wie auch bei Nicht-Schwangeren – aufgedeckt werden (*Abbildung 3*).

Die Inzidenz des Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft lag 2008 bei 3,4 %, die Zuwachsrate von 2007 zu 2008 bei 25 % mit deutlich ansteigender Tendenz in den letzten Jahren (Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011). Die Diagnosestellung erfolgt mit Messung der Glukose nüchtern basal oder im oralen Glukosetoleranztest. In der Literatur finden sich keine Daten über die Bedeutung des Insulins für die Primärprävention des Gestationsdiabetes mellitus.

Die Insulinsensitivität nimmt ab dem 2. Trimenon in der Schwangerschaft um 50-80 % ab (Catalano *et al.* 2003). Als Ursache werden sogenannte kontrainsulinär wirkende Hormone in der Schwangerschaft diskutiert wie humanes Plazentalaktogen, Kortisol, Estradiol, Progesteron, Prolaktin, gesamtes und freies Testosteron und Thyroxin (Metzger *et al.* 2007, Lindsay 2009, McIntyre *et al.* 2010, Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011, Hopkins & Artal 2013, Stupin 2013). Andererseits steigt die mütterliche Insulinsekretion bis zum 3. Trimenon um das Drei- bis Fünffache an, die mütterlichen nüchtern Glukosewerte fallen ab, auch postprandial (Di Cianni *et al.* 2003, Freemark 2006).

Es stellt sich daher die Frage, ob auch in der Schwangerschaft die Insulinresistenz dem Gestationsdiabetes (GDM) vorausgeht und, wenn ja, wovon sie abhängig ist, welche Bedeutung sie im Vergleich mit Nicht-Schwangeren hat und ob die frühzeitige Aufdeckung der Insulinresistenz in der Schwangerschaft die Häufigkeit des Gestationsdiabetes reduzieren könnte (Catalano *et al.* 2003).

Die vorliegenden Ergebnisse fanden 2010 für uns besondere Beachtung, da bis dahin nur diskutiert wurde, ob generell ein oGTT in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen werden sollte. Besonders wichtig waren auch die Fragen, wie früh die Insulinresistenz und der Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft auftreten und wie die Diagnostik aussehen können. Mittlerweile haben wir dazu eine gesetzliche Regelung. Es wird ein 50-g-Glukose-Vortest – ohne standardisierte Bedingungen –, dem 75-g-Glukose-Test – unter komplett standardisierten Bedingungen – vorge-schaltet.

Die folgenden Fragen haben die in meiner Arbeit ausgewerteten Schwangeren für uns aufgeworfen:

- Sind die Glukosewerte abhängig vom BMI der Schwangeren?
- Besteht ebenso eine Abhängigkeit zwischen Insulinveränderungen und dem BMI der Schwangeren?
- Gibt es Unterschiede zwischen Insulinresistenz-positiven und Insulinresistenz-negativen Schwangeren?
- Welche Aussagekraft hat eine Stufendiagnostik zur Detektion der Insulinresistenz?
- Ist es möglich, Insulinresistenz-positive Schwangere mit einem herkömmlichen oGTT zu erkennen?
- Gibt es Patienten mit Insulinresistenz ohne Gestationsdiabetes?

2 Patienten und Methodik

2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das verwendete Studiendesign entspricht einer retrospektiven Einpunkt-Untersuchung in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Labormessungen zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche.

Dazu wurden insgesamt die Verläufe von 480 Schwangerschaften aus dem Zeitraum von Januar bis Dezember 2010 einer Berliner Frauenarztpraxis mit Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin ausgewertet.

Die Erhebung der folgenden Daten ist anhand der Dokumentation aus dem Mutterpass und des praxisinternen Schwangerenvorsorgebogens erfolgt. Andere Ausgangsdaten sind nicht erhoben worden.

Bei 270 Schwangeren konnten alle relevanten Daten komplett erfasst werden. Von diesen 270 Patientinnen wurden 21 Zwillingsschwangerschaften ausgeschlossen, sodass letztendlich nur über die Daten von 249 Einlingsschwangerschaften berichtet wird.

Von den 249 Einlingsschwangerschaften entstanden 13 Schwangerschaften durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen wie in vitro Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) (5,2 % des Gesamtkollektivs), die übrigen 236 Schwangerschaften entstanden spontan.

Zehn Frauen hatten nach eigenen Angaben in einer früheren Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes (4 % des Gesamtkollektivs). Bei keiner Patientin war anamnestisch ein manifester Diabetes mellitus außerhalb der Schwangerschaft bekannt.

Die Eigen- und Familienanamnesen waren unauffällig. Auch bei Verwandten ersten Grades fanden sich keine Angaben zu Diabetes mellitus. Alle Patienten waren kaukasischer Herkunft. Es handelt sich somit weitestgehend um ein Normalkollektiv.

Als Besonderheit erfolgte in der Praxis bei allen Schwangeren im Alter von 17 bis 48 Jahren ein standardisierter oGTT mit Bestimmung von Glukose und Insulin bereits zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche. Folgende Daten wurden erfasst und ausgewertet:

Maternale Daten:

Familien- und Eigenanamnese

Alter bei Entbindung

Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft, beim oGTT und zu Ende der Schwangerschaft

Größe der Patientin

Laborparameter Glukose und Insulin sowie weitere Parameter (siehe 2.4)

Neonatale Daten:

Geschlecht

Geburtsgewicht

Schwangerschaftsbezogene Daten:

Sectiorate

2.2 Die Durchführung des 75-g-oGTT

Der oGTT (mit 75 mg Glukose, zum Beispiel Dextro OGT-Saft) wurde unter standardisierten, entsprechend den von Koschinsky 2012 (Koschinsky 2012) publizierten Bedingungen wie folgt durchgeführt:

1. keine akute Erkrankung, Fieber, Hyperemesis der Patientin
2. keine Einnahme oder parenterale Applikation kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test (zum Beispiel Cortison)
3. keine Voroperationen am oberen Magen-Darm-Trakt
4. keine außergewöhnliche körperliche Belastung vor dem Test
5. normale, individuelle Ess- und Trinkgewohnheiten mit der üblichen Menge an Kohlenhydraten in den letzten drei Tagen vor dem Test
6. am Vorabend vor dem Test ab 20:00 Uhr Einhalten einer Nüchtern-Periode von mindestens 12 Stunden
7. Testbeginn am folgenden Morgen nicht vor 8:00 Uhr und nicht nach 10:00 Uhr (tageszeitliche Abhängigkeit der Glukosetoleranz)
8. während des Tests saß die Schwangere nahe dem Testlabor, sollte nicht liegen oder sich unnötig bewegen und es sollten keine anderen Untersuchungen in dieser Zeit durchgeführt werden
9. vor und während des Tests darf nicht geraucht werden

2.3 Bestimmung von Glukose und Insulin

Die Glukose-Plasmaspiegel wurden im venösen Vollblut mit dem Synchron-XC-Delta-System nach Zentrifugation des Blutes in Natriumfluorid beschichteten Röhrchen bei einer Aufbewahrungstemperatur von 4 °C innerhalb von 6 Stunden nach Blutabnahme bestimmt (die Intra-Assay-Variation betrug 1,0-3,0 %, die Inter-Assay-Variation betrug 1,4-2,4 %).

Die Insulin-Serumspiegel wurden mit dem Insulin-Assay der Firma Biochem-Immuno-Systems gemessen (die Intra-Assay-Variation betrug 5,0-8,6 %, die Inter-Assay-Variation betrug 4,3-9,4 %).

Alle Assays wurden durch eine externe Qualitätskontrolle, einen Ringversuch bei der deutschen Gesellschaft für klinische Chemie sowie durch internationale Welcome-Immuno-Assay-Qualitätskontrollen, durch Kitkontrollen und interne Kontrollen überwacht. Die Wiederfindungsraten aller Assays lagen zwischen 97 und 100 %.

Da die Assays sehr empfindlich sind, ist es notwendig, die Prä-Analytik – wie oben beschrieben – streng einzuhalten.

2.4 Bestimmung weiterer Parameter mit den entsprechenden Normbereichen

- Hämoglobin
Normbereich: 12,0-16,0 g/dl
Messmethode: Fotometrie
- Erythrozyten
Normbereich: 4,2-6,2 Millionen/ μ l,
Methode: Fotometrie
- Ferritin
Normbereich: 30-120 ng/ml,
Methode: LIA aus dem Serum
- HbA1c,
Normbereich: 4,2-5,8 %,
Methode: HPLC aus dem EDTA Blut
- IGF-1
Normbereich: Frauen von 20 bis 40 Jahren 107,8-246,7 ng/ml
Methode: EIA aus dem Serum
- IGF-BP-3
Normbereich Frauen von 20-40 Jahren: 3,2-4,4 mg/l,
Methode: RIA aus dem Serum
Quotient: von IGF-1 und IGF-BP-3
Normbereich: 45-65
- SHBG
Normbereich Frauen: 18-144 nm/ml,
Methode: LIA aus dem Serum
- Testosteron
Normbereich Frauen in der Follikelphase: < 0,6 ng/ml,
in der Lutealphase: < 0,7 ng/ml,
Methode: LIA aus dem Serum
- TSH
Normbereich: 0,3-4,0 μ U/ml
Methode: LIA aus dem Serum 1 ml

Die genannten Laborparameter wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin Berlin (IFLB) durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Messdaten (wie zum Beispiel Mittelwerte, Mediane, Perzentilen, Prozentanteile, erhöhte und erniedrigte Werte) erfolgte mithilfe der SAS Version 9.3. am Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie der Universität Ulm unter Leitung von Herrn Professor Dr. Holl.

2.5 Statistische Tests

Folgende statistische Tests wurden verwendet:

1. Friedman-Test

(Abbildung 4: Die Veränderungen des Gewichtes der Mutter während der Schwangerschaft in einzelnen BMI-Gruppen)

Dieser Test wurde angewandt, da es sich um verbundene Gruppen handelt, bei unbekannter Gewichtsverteilung mit drei Messungen pro Untersuchungseinheit und daraus resultierenden zwei Differenzen.

2. Fisher´s Exact - Test

(Abbildung 5: Sectiorate in einzelnen BMI-Gruppen)

Die Anwendung dieses Tests erfolgte, da zwei unverbundene Gruppen zwei qualitative Merkmale aufweisen, eine Messung pro Untersuchungseinheit erfolgte sowie die Fallzahl sehr gering war (< 5).

3. Chi-Quadrat-Test

(Abbildung 8: Gestationsdiabetes und Insulinresistenz in % in einzelnen BMI-Gruppen)

Dieser Test wurde verwendet, da es sich um zwei unverbundene Gruppen handelt, mit zwei qualitativen Merkmalen und einer Messung pro Untersuchungseinheit.

4. Wilcoxon-Test

(Abbildung 6: Verteilung des Gewichtes aller reifen Kinder, getrennt nach Geschlecht)

Dieser Test wurde verwendet, da es sich um unverbundene Gruppen handelt, Gewicht: Unbekannte Verteilung.

Geschlecht/pathologischer oGTT: qualitatives Merkmal sowie einer Messung pro Untersuchungseinheit.

2.6 Berechnung des Body Mass Index (BMI)

Der BMI ist eine Maßzahl, welche für die Bewertung des Verhältnisses des Körpergewichts zur Größe benutzt werden kann. Mit Hilfe des BMI ist eine Klassifikation in Unter-, Norm- und Übergewicht sowie Adipositas möglich. Er wird nach WHO wie folgt, berechnet (WHO 2000).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Größe}^2} = \frac{m}{l^2} \left[\frac{kg}{m^2} \right]$$

2.7 Berechnung der Grenzwerte

Die 10. Perzentile entspricht dem unteren Normbereich und die 90. Perzentile entspricht dem oberen Normbereich der Schwangeren mit Normgewicht zu Beginn der Schwangerschaft.

2.8 Berechnung des HOMA-Insulinresistenz-Index nach (Matthews *et al.* 1985)

Mit der Bestimmung des HOMA IR-Indexes ist ein zuverlässiger Nachweis der Insulinresistenz möglich. Die nachfolgende Formel zeigt die Berechnung des HOMA IR:

$$\text{HOMA IR Index} = \frac{10 \left[\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}} \right] * \text{G0} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right]}{22,5}$$

Der Umrechnungsfaktor von mmol/l für Glukose auf mg/dl Glukose beträgt 18,04.

(Rechenbeispiel: 5,1 mmol/l Glukose entsprechen 92 mg/dl Glukose.)

2.9 Berechnung des HOMA-Insulinsensitivitäts-Index nach (Belfiore *et al.* 1998)

$$\text{HOMA IS Index} = \frac{2}{(\text{AUC} - \text{Glukose} * \text{AUC} - \text{Insulin})} + 1$$

3 Ergebnisse

3.1 Gewichtsverhalten in der Schwangerschaft

Die Patienten wurden zu Beginn der Schwangerschaft (6.-7. Schwangerschaftswoche) nach ihrem Body-Maß-Index (BMI) in vier Gruppen eingeteilt:

Tabelle 1: Unterteilung der BMI Gruppen in der Frühschwangerschaft (6. - 7. Schwangerschaftswoche)

Gewichtsgruppe	BMI	Anzahl der Patienten [n]	empfohlene Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (Hastreiter <i>et al.</i> 2012)
Untergewicht (U)	$\leq 18,5$	15	12,5 – 18 kg
Normgewicht (N)	18,6 - 24,9	118	11,5 – 16 kg
Übergewicht (Ü)	25,0 - 29,9	84	7,0 – 11,5 kg
Adipositas (A)	$\geq 30,0$	32	5,0 – 9,0 kg

Bei dieser Auswertung des mütterlichen BMI wurde die WHO-Klassifikation für Erwachsene verwendet. Hierbei beschreibt ein BMI $\leq 18,5$ untergewichtige Frauen, ein BMI $> 18,5$ bis 24,9 legt den Normbereich fest. Ein BMI zwischen 25 – 29,9 definiert Übergewicht und ein BMI ≥ 30 beschreibt eine Adipositas.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es bei allen Frauen zu einer signifikanten Gewichtszunahme zwischen Feststellung der Schwangerschaft und dem Zeitpunkt des oGTT (19.-21. Schwangerschaftswoche) kam. Bei den Untergewichtigen von 12 Kilo, bei den Normgewichtigen und Übergewichtigen von jeweils 14 Kilo und bei den Adipösen von 11 Kilo (*Abbildung 4*).

Werden diese Gewichtszunahmen verglichen mit den aktuellen Empfehlungen des Institut of Medicine (IOM), (Harder, Th. *et al.* 2010), dann haben nur die unter- und normgewichtigen Frauen die empfohlene Gewichtszunahme eingehalten. Eine übermäßige Gewichtszunahme war nur bei den übergewichtigen und adipösen Frauen zu verzeichnen, die in Anbetracht ihres Ausgangsgewichts weniger hätten zunehmen sollen (*Tabelle 2 und Abbildung 4*).

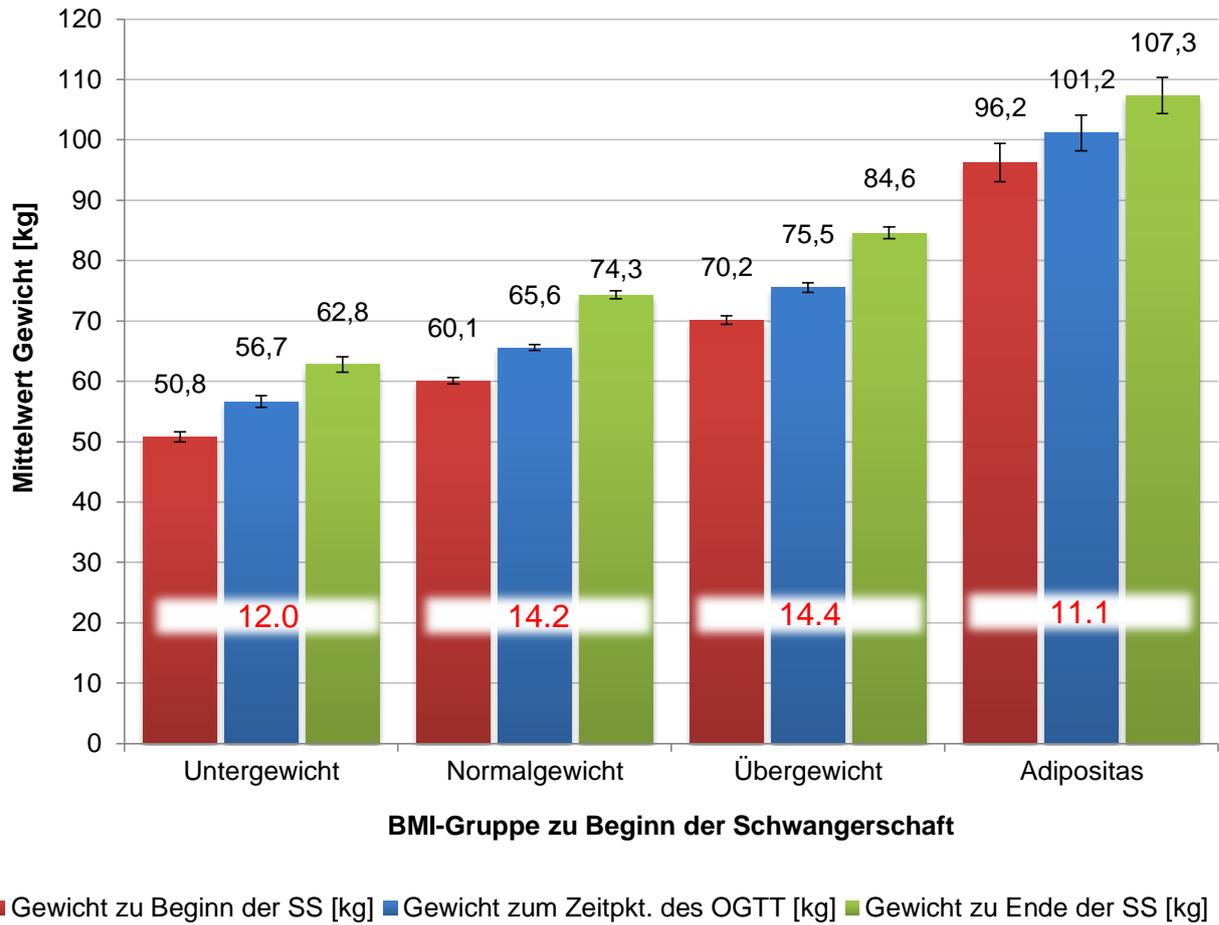


Abbildung 4: Veränderung des Gewichtes der Mutter während der Schwangerschaft

Tabelle 2: Gewichtgruppen im Vergleich zur Gewichtszunahme.

BMI-Gruppe zu Beginn der Schwangerschaft		Gewichtszunahme			Total
		zu wenig	normal	zu viel	
Untergewichtig	N	7	6	2	15
	% _{ges}	2,8	2,4	0,8	5,7
	% _{GG}	46,7	40,0	13,3	
	% _{GZ}	12,5	5,4	2	
Normalgewichtig	N	37	52	29	118
	% _{ges}	14,9	21	11,7	47,6
	% _{GG}	31,4	44,1	24,6	
	% _{GZ}	66	56	29,3	
Übergewichtig	N	8	24	52	84
	% _{ges}	3,2	9,7	21	33,9
	% _{GG}	9,5	28,6	61,9	
	% _{GZ}	14,3	25,8	52,5	
Adipositas	N	4	12	16	32
	% _{ges}	1,6	4,8	6,4	12,9
	% _{GG}	12,5	37,5	50	
	% _{GZ}	7,1	12,9	16,2	
Total	N	56	93	99	249
	% _{ges}	22,6	37,5	39,9	100

%_{ges} = % von Gesamtkollektiv (N = 249)

%_{GG} = % von jeweiliger Gewichtsguppe zu Beginn d Schwangerschaft (U,N,Ü,A)

%_{GZ} = % von Gewichtszunahme (zu wenig, normal, zu viel)

3.2 Alter der Mutter

Das durchschnittliche Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt des ersten lebend geborenen Kindes lag bei den untersuchten 249 Frauen bei 30,8 Jahren, ähnlich dem, welches das Statistische Bundesamt (Jahrgang 2012) für das erste lebend geborene Kind in Deutschland (mit 30,5 Jahren) angibt (Statistische Bundesamt 2012).

Das statistische Bundesamt nennt in diesem Zusammenhang als mögliche Ursachen unter anderem die unsichere Arbeitsmarktsituation, den Wegfall von Familienförderungsprogrammen, die Notwendigkeit der Neuorientierung in der Gesellschaft sowie zum Teil längere Ausbildungszeiten und ausgedehnte Phasen der beruflichen Etablierung bei der jüngeren Frauengeneration.

3.3 Schwangerschaftsverlauf und Sectorate

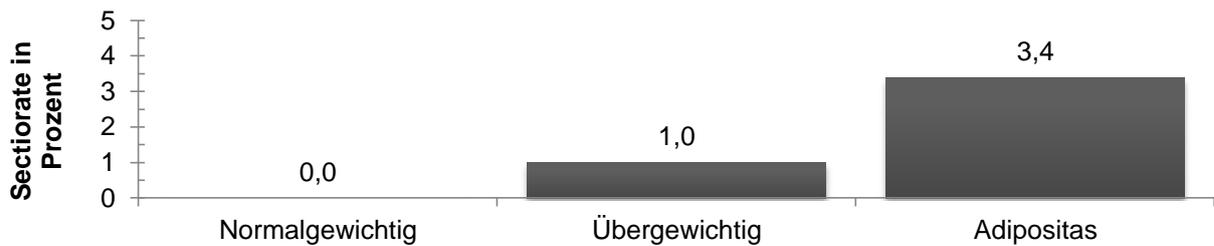


Abbildung 5: Die Sectorate in den einzelnen BMI-Gruppen

Übergewichtige und adipöse Schwangere hatten signifikant ($p < 0,01$) häufiger im 3. Trimenon ein pathologisches CTG als unter- oder normgewichtige Schwangere. Die Sectio-Rate war bei den übergewichtigen und adipösen Frauen sowie bei den älteren Schwangeren (> 40 Jahre) erhöht ($p = 0,24072457$), aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant erhöht.

3.4 Perinatales Outcome

Von den 249 Schwangeren wurde nach eigenen Grenzwerten bei 76 Frauen mit Gestationsdiabetes (30,5 % des Gesamtkollektivs) ein Fall von Makrosomie des Kindes nachgewiesen. Es fand sich weder eine Häufung makrosomer Kinder mit pathologischem oGTT noch bei pathologischem CTG. Männliche Neugeborene hatten ein signifikant ($p < 0,05$) höheres Geburtsgewicht als weibliche Neugeborene (Abbildung 6). Weibliche Neugeborene sind dagegen häufiger insulinresistent gegenüber männlichen Neugeborenen (Wilkin & Murphy 2006).

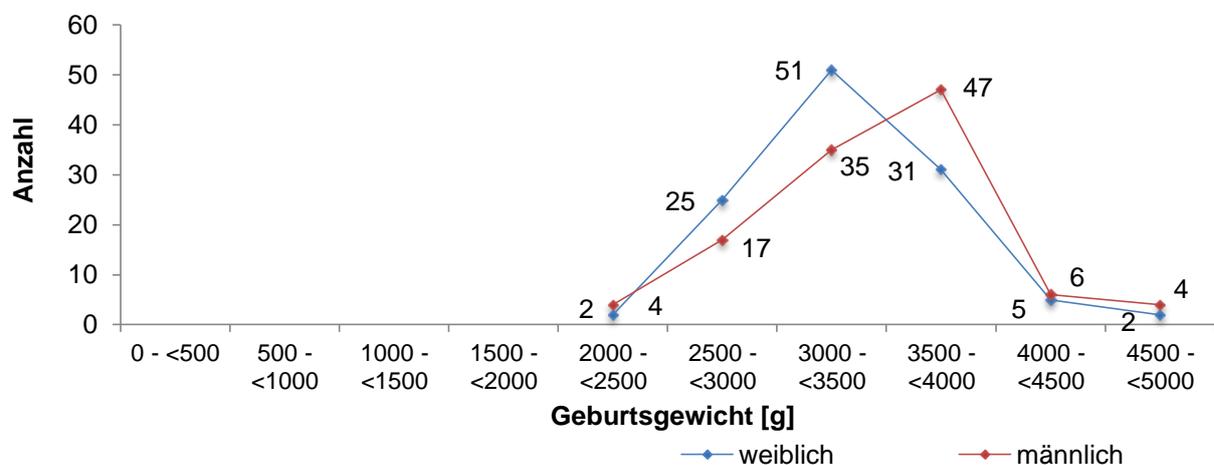


Abbildung 6: Verteilung des Gewichtes aller reifen Kinder, getrennt nach Geschlecht

3.5 Glukose-0

Tabelle 3: Glukose-Werte (mg/dl) im oGTT bei 0 min, zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche, unterteilt in schwangere Frauen verschiedener Gewichtsklassen bei Beginn der Schwangerschaft (Untergewicht; Normgewicht, Übergewicht; Adipositas) sowie Überschreitung der G-Grenzwerte ($\geq 90.$ Perzentile) in der Schwangerschafts-Gruppe mit Normgewicht

G-0	n	m \pm SD	Signifikanz			Grenzwert ≥ 87
						n = %
Untergewichtige	15	81,1 \pm 8,8	n.s.			2 = 13,3
Normalgewichtige	118	78,8 \pm 6,4	-	-	-	12 = 10,2
Übergewichtige	84	81,2 \pm 13,9	n.s.	0,007		20 = 23,8
Adipöse	32	84,8 \pm 8,0	n.s.	0,00008	n.s.	19 = 34,4
Pathologie						53 Pat = 21,3

Die Nüchternglukosewerte (G-0) steigen in der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche mit dem BMI vor der Schwangerschaft, das heißt von Normalgewicht zu Adipositas, signifikant an. Der Grenzwert für Glukose-0 von 87 mg/dl ($\geq 90.$ Perzentile) – berechnet bei den Patienten mit Normgewicht in der Frühschwangerschaft – wird dementsprechend von Normalgewicht zu Adipositas immer stärker überschritten. Auch bei Schwangerschaften mit Untergewicht liegen die Glukose-Werte und die prozentualen Überschreitungen des Grenzwertes der normalgewichtigen Gruppe höher, aber nicht signifikant. Die Grenzwerte stellen über das gesamte Gewichtsspektrum hinweg eine u-förmige Kurve dar. 12 Schwangere (10,2 %) aus der Gruppe der Normalgewichtigen in der Frühschwangerschaft hatten einen erhöhten Glukose-0-Wert zum Zeitpunkt des oGTT. Bei 20 Schwangeren (23,8 %) aus der übergewichtigen Gruppe und bei 19 Schwangeren (34,4 %) mit Adipositas wurden ebenfalls erhöhte Glukose-0-Werte nachgewiesen. Somit war bei 53 von 249 Schwangeren der Glukose-0-Wert in der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche pathologisch erhöht > 87 mg/dl (21,3 %).

3.6 Glukose-60

Tabelle 4: Glukose-Werte (mg/dl) im oGTT bei 60 min, zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche, unterteilt in schwangere Frauen verschiedener Gewichtsklassen bei Beginn der Schwangerschaft (Untergewicht; Normgewicht, Übergewicht; Adipositas) sowie Überschreitung der G-Grenzwerte ($\geq 90.$ Perzentile) in der Schwangerschafts-Gruppe mit Normgewicht

G-60	n	m \pm SD	Signifikanz			Grenzwert ≥ 165
						n = %
Untergewichtige	15	121,3 \pm 47,6	n.s.			3 = 20,0
Normalgewichtige	118	116,8 \pm 33,6	-	-	-	12 = 10,2
Übergewichtige	84	125,7 \pm 38,3	n.s.	n.s.		11 = 13,1
Adipöse	32	107,5 \pm 30,8	0,02	0,00003	0,001	9 = 28,1
Pathologie						35 Pat. = 14,1

Die Glukose-60-Werte steigen zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche mit dem BMI in der Frühschwangerschaft erst von der Gruppe der Übergewichtigen zu den Adipösen signifikant an. Bezüglich der Gruppe Untergewicht, Normgewicht und Übergewicht fanden sich zwischen den einzelnen Gewichtsklassen keine signifikanten Unterschiede. Bei Schwangeren mit Untergewicht liegen die Glukose-60-Werte und die prozentualen Überschreitungen des Grenzwertes (> 165 mg/dl) gegenüber der Gruppe der Normalgewichtigen höher, aber nicht signifikant. Die Glukose-60-Werte in der Gruppe der Übergewichtigen waren bei 11 Schwangeren (13,1 %) und in der Gruppe der Adipösen bei 9 Schwangeren (28 %) erhöht. 12 Schwangere aus der Gruppe der Normgewichtigen (10,2 %) wiesen einen erhöhten Glukose-60-Wert auf. Insgesamt konnte bei 35 von 249 Schwangeren ein pathologischer Glukose-60-Wert nachgewiesen werden (14,1 %).

3.7 Glukose-120

Tabelle 5: Glukose-Werte (mg/dl) im oGTT bei 120 min, zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche, unterteilt in schwangere Frauen verschiedener Gewichtsklassen bei Beginn der Schwangerschaft (Untergewicht; Normgewicht, Übergewicht; Adipositas) sowie Überschreitung der G-Grenzwerte ($\geq 90.$ Perzentile) in der Schwangerschafts-Gruppe mit Normgewicht

G-120	n	m \pm SD	Signifikanz			Grenzwert ≥ 123
						n = %
Untergewichtige	15	99,3 \pm 25,8	n.s.			13 = 13,3
Normalgewichtige	118	95,2 \pm 22,8	-	-	-	13 = 11,0
Übergewichtige	84	107,5 \pm 31,6	n.s.	0,0009		23 = 27,7
Adipöse	32	130,2 \pm 119,6	n.s.	0,002	n.s.	8 = 25,0
Pathologie						57 Pat. = 22,9

Die Glukose-120-Werte steigen in der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche im Vergleich zur Gruppe Normgewicht zu Übergewicht bzw. Normgewicht zu Adipositas an, nicht aber zwischen der Gruppe der Übergewichtigen und Adipösen bzw. Normgewichtigen und Untergewichtigen. Die Glukose-120-Grenzwerte (> 123 mg/dl) waren in der Gruppe der Untergewichtigen bei 2 Schwangeren (13,3 %), in der Gruppe der Übergewichtigen bei 23 Schwangeren (27,7 %) und in der Gruppe der Adipösen bei 8 Schwangeren (25 %) gegenüber der normalgewichtigen Gruppe überschritten. 13 Schwangere mit primärem Normgewicht (11 %) wiesen zum Zeitpunkt des oGTT einen erhöhten Glukose-120-Wert auf. Insgesamt wiesen also 57 von 249 Schwangeren einen gegenüber der Gruppe der Normalgewichtigen zu Beginn der Schwangerschaft signifikant erhöhten G-120-Wert auf (22,9 %).

3.8 Insulin-0

Tabelle 6: Insulin-Werte ($\mu\text{U/ml}$) im oGTT bei 0 min, zwischen der 19.-21. Schwangerschaftswoche, unterteilt in schwangere Frauen mit verschiedenen Gewichtsklassen bei Beginn der Schwangerschaft (Untergewicht; Normalgewicht, Übergewicht; Adipositas) sowie Überschreitung der I-Grenzwerte ($\geq 90.$ Perzentile) in der Schwangerschafts-Gruppe mit Normalgewicht

I-0	n	m \pm SD	Signifikanz			Grenzwert ≥ 19 n=%
Untergewichtige	15	10,0 \pm 3,7	n.s			0 = 0,0
Normalgewichtige	118	11,1 \pm 6,4	-	-	-	14 = 12,0
Übergewichtige	84	18,2 \pm 24,9	0,03	0,0004		23 = 27,4
Adipöse	32	19,1 \pm 9,1	0,002	0,000005	0,008	16 = 50,0
Pathologie						53 Pat. = 21,3

Der Insulin-0-Wert steigt zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche im Vergleich mit dem Ausgangsgewicht in der Frühschwangerschaft – bis auf die Gruppe der Untergewichtigen – signifikant an. Die Überschreitung des Grenzwertes von $19 \mu\text{U/ml}$ ($\geq 90.$ Perzentile), berechnet bei den Patienten mit Normalgewicht in der Frühschwangerschaft, steigt in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des oGTT von Normalgewicht zu Adipositas deutlich an. Keine Schwangere aus der Gruppe der Untergewichtigen zeigte erhöhte Insulin-0-Werte im Vergleich zu den Normalgewichtigen. 14 Schwangere aus der Gruppe der Normalgewichtigen hatten einen erhöhten Insulin-0-Wert (12,0 %). Der Insulin-0-Wert war bei 23 Schwangeren (27,4 %) aus der Gruppe der Übergewichtigen und bei 16 Schwangeren (50 %) aus der Gruppe der Adipösen erhöht. Insgesamt konnten bei 53 von 249 Schwangeren zum Zeitpunkt des oGTT pathologische Insulin-0-Werte nachgewiesen werden (21,3 %).

3.9 Insulin-60

Tabelle 7: Insulin-Werte ($\mu\text{U/ml}$) im oGTT bei 60 min, zwischen der 19.-21. Schwangerschaftswoche, unterteilt in schwangere Frauen mit verschiedenen Gewichtsklassen bei Beginn der Schwangerschaft (Untergewicht; Normgewicht, Übergewicht; Adipositas) sowie Überschreitung der I-Grenzwerte ($\geq 90.$ Perzentile) in der Schwangerschafts-Gruppe mit Normgewicht

I-60	n	m \pm SD	Signifikanz			Grenzwert ≥ 167
						n= %
Untergewichtige	15	96,2 \pm 57,5	n.s.			2 = 13,3
Normalgewichtige	118	91,0 \pm 48,5	-	-	-	12 = 10,3
Übergewichtige	84	108,6 \pm 51,4	n.s.	0,01		18 = 21,4
Adipöse	32	143,9 \pm 43,3	0,005	0,0000002	0,0005	10 = 31,3
Pathologie						42 Pat.=16,9

Der Insulin-60-Wert steigt zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche im Vergleich mit dem Ausgangsgewicht in der Frühschwangerschaft – bis auf die Gruppe der Untergewichtigen – signifikant an. Die Überschreitung des Grenzwertes von 167 $\mu\text{U/ml}$, berechnet bei den Patienten mit Normgewicht in der Frühschwangerschaft, steigt in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des oGTT von den Normgewichtigen zu den Adipösen deutlich an. Bei Schwangeren in der Gruppe der Untergewichtigen lagen die Insulin-60-Werte im Vergleich zur Gruppe der Normgewichtigen höher, aber nicht signifikant. Die Insulin-60-Werte waren bei 18 Schwangeren (21,4 %) in der Gruppe der Übergewichtigen und bei 10 Schwangeren (31,3 %) in der Gruppe der Adipösen höher gegenüber den Normgewichtigen. 12 Schwangere aus der Gruppe der Normalgewichtigen hatten erhöhte Insulin-60-Werte (10,3 %). Insgesamt konnte also bei 42 von 249 Schwangeren zum Zeitpunkt des oGTT ein pathologisch erhöhter Insulin-60-Wert nachgewiesen werden (16,9 %).

3.10 Insulin-120

Tabelle 8: Insulin-Werte ($\mu\text{U/ml}$) im oGTT bei 120 min, zwischen der 19.-21. Schwangerschaftswoche, unterteilt in schwangere Frauen mit verschiedenen Gewichtsklassen bei Beginn der Schwangerschaft (Untergewicht; Normgewicht, Übergewicht; Adipositas), sowie Überschreitung der I-Grenzwerte ($\geq 90.$ Perzentile) in der Schwangerschaft-Gruppe mit Normgewicht

I-120	n	m \pm SD	Signifikanz			Grenzwert ≥ 127
						n= %
Untergewichtige	15	85,8 \pm 58,6	n.s.			3 = 20,0
Normalgewichtige	118	70,2 \pm 45,5	-	-	-	12 = 10,3
Übergewichtige	84	102,1 \pm 56,1	n.s.	0,00001		25 = 30,0
Adipöse	32	104,8 \pm 55,0	n.s.	0,0006	n.s.	10 = 31,3
Pathologie						50 Pat. = 20,1

Der Insulin-120-Wert steigt zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche im Vergleich mit dem Ausgangsgewicht in der Frühschwangerschaft – bis auf die Gruppe der Untergewichtigen – signifikant an. Die Überschreitung des Grenzwertes von 127 $\mu\text{U/ml}$ (entsprechend der 90. Perzentile), berechnet bei den Patienten aus der Gruppe der Normalgewichtigen in der Frühschwangerschaft, steigt in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des oGTT von Normgewicht zu Adipositas deutlich an. Schwangere aus der Gruppe der Untergewichtigen zeigten gegenüber der Gruppe der Normalgewichtigen erhöhte Insulin-120-Werte, die aber nicht signifikant waren. Die Insulin-120-Werte waren in der Gruppe der Normgewichtigen bei 12 Schwangeren (10,3 %), in der Gruppe der Übergewichtigen bei 25 Schwangeren (30 %) und in der Gruppe der Adipösen bei 10 Schwangeren (31,3 %) erhöht. Insgesamt konnte also bei 50 von 249 Schwangerschaften ein pathologischer Insulin-120-Wert nachgewiesen werden (20,1 %).

3.11 HOMA-Insulinresistenz-Index

Tabelle 9: HOMA-IR-Index Grenzwert $\geq 4,1$.

	n	n	\pm SD	Signifikanz			n	%
Untergewichtige	15	2,1	$\pm 0,9$	n.s.			1	6,7
Normalgewichtige	118	2,2	$\pm 1,3$	-	-	-	12	10,2
Übergewichtige	84	3,7	$\pm 4,7$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$		20	23,8
Adipöse	32	4,1	$\pm 2,2$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$	n.s.	15	46,9
Pathologie							48	19,3

Der HOMA-Insulinresistenz-Index steigt zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche im Vergleich zur Gruppe der Normgewichtigen bei den Schwangeren aus der Gruppe der Übergewichtigen und Adipösen signifikant an – nicht aber zwischen den Untergewichtigen und Normgewichtigen. Die Überschreitung des Grenzwertes von $> 4,1$ – berechnet bei den Patienten mit Normgewicht in der Frühschwangerschaft – steigt in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des oGTT von den Normgewichtigen zu den Übergewichtigen und Adipösen signifikant an. Bei 12 Schwangeren aus der Gruppe der Normgewichtigen konnte ein erhöhter HOMA-Insulinresistenz-Index nachgewiesen werden (10,2 %). Erhöhte HOMA-Insulinresistenz-Indizes fanden sich in der Gruppe der Übergewichtigen bei 20 Schwangeren (23,8 %) und in der Gruppe der Adipösen bei 15 Schwangeren (46,9 %). Insgesamt konnte bei 48 von 249 Schwangeren ein erhöhter HOMA-Insulinresistenz-Index nachgewiesen werden (19,3 %).

3.12 HOMA-Insulinsensitivitäts-(Belfiore-)Index

Tabelle 10: HOMA-IS-Index - Grenzwert $\leq 0,6$

	n	m	\pm SD	Signifikanz			n	%
Untergewichtige	15	1,0	$\pm 0,4$	n.s.			3	20,0
Normalgewichtige	118	1,0	$\pm 0,3$	-	-	-	12	10,2
Übergewichtige	84	0,9	$\pm 0,3$	$5 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-8}$		16	19,1
Adipöse	32	0,7	$\pm 0,2$	$5 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-8}$	13	40,6
Pathologie							44	17,7

Der HOMA-IS-Index fällt zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche im Vergleich mit dem Ausgangsgewicht in der Frühschwangerschaft in der Gruppe der Normgewichtigen zu den Übergewichtigen und den Normgewichtigen zu den Adipösen signifikant ab. Kein Unterschied fand sich zwischen der Gruppe der Untergewichtigen und Normgewichtigen. Die Unterschreitung des Grenzwertes von $\leq 0,6$ – berechnet bei den Patienten mit Normgewicht in der Frühschwangerschaft – fällt in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des oGTT von den Normgewichtigen zu den Übergewichtigen und Adipösen signifikant ab. 12 Schwangere in der Gruppe der Normgewichtigen hatten einen erniedrigten Belfiore-IS-Index (10,2 %). In der Gruppe der Übergewichtigen war der Belfiore-IS-Index bei 16 Schwangeren (19,1 %) und in der Gruppe der Adipösen bei 13 Schwangeren (40,6 %) niedriger als in der Gruppe der Normgewichtigen. Bei 44 von 249 Schwangerschaften konnte ein erniedrigter Belfiore-IS-Index nachgewiesen werden (17,7 %).

3.13 Einteilung der Patienten

Die Patienten können je nach Studie und den ermittelten Grenzwerten eingeteilt werden in Patienten mit

1. Diabetes mellitus, wenn $G-0 > 126$ mg/dl oder $G-60 > 200$ mg/dl oder $G-120 > 200$ mg/dl
2. Prä-Diabetes mellitus, wenn $G-0$ 101-125 mg/dl
3. Gestationsdiabetes (nach HAPO),
wenn $G-0 \geq 92$ mg/dl und $G-60 \geq 180$ mg/dl und $G-120 \geq 153$ mg/dl
4. Gestationsdiabetes (nach eigenen Daten),
wenn $G-0 \geq 87$, $G-60 \geq 165$ und $G-120 \geq 123$ mg/d

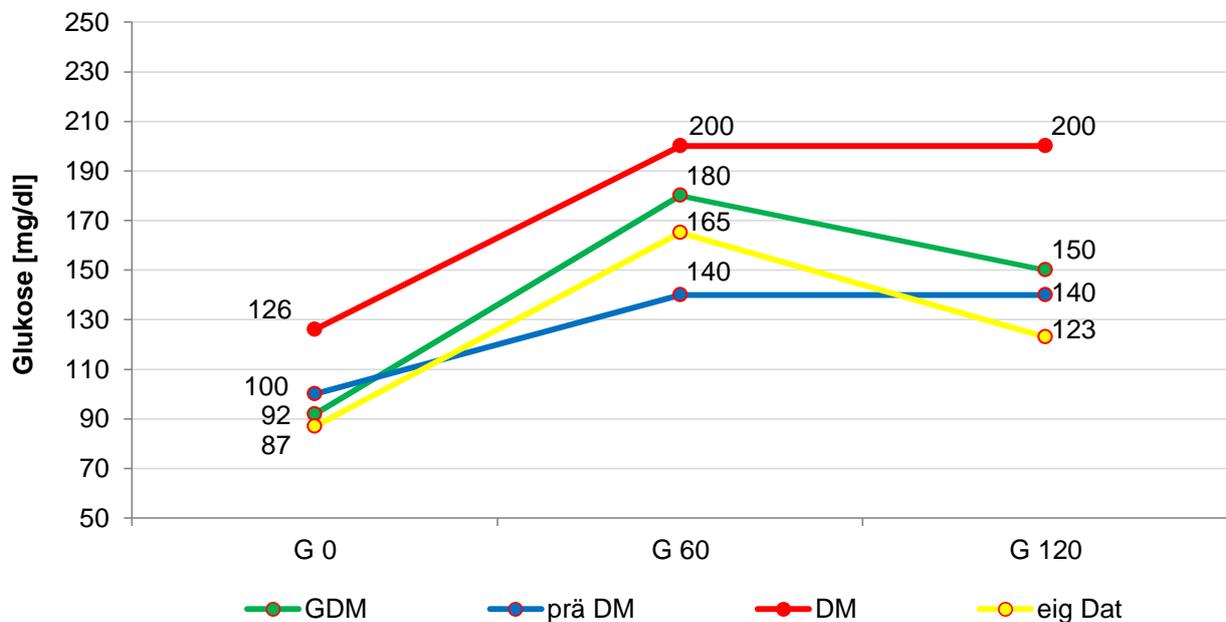


Abbildung 7: G-Grenzwerte im oGTT bei Diabetes mellitus (rot), bei Prä-Diabetes mellitus (blau) und beim Gestationsdiabetes (grün, HAPO-Studie), bzw. beim Gestationsdiabetes (gelb, eigene Daten)

In *Abbildung 7* sieht man die unterschiedlichen Ergebnisse aus den Studien in grafischer Form. Mit unseren strengeren Grenzwerten erfasst man mehr Pathologie als in den anderen Studien, das heißt wir können somit früher als die anderen Autoren primär-präventive Maßnahmen ergreifen, insbesondere dann, wenn wir die zusätzlich gemessenen Insulinwerte betrachten.

3.14 Gestationsdiabetes und Insulinresistenz in den einzelnen BMI-Gruppen

Die Zahl der Frauen mit Insulinresistenz steigt mit dem Gewicht deutlich an und ist jeweils höher, als die der Frauen mit Gestationsdiabetes, das heißt die Schwangeren mit Gestationsdiabetes haben größtenteils eine Insulinresistenz, aber nicht alle Frauen mit Insulinresistenz haben schon einen Gestationsdiabetes entwickelt. Dasselbe traf auch für das Alter der Frauen zu. Je älter die Frauen, umso eher ist eine Insulinresistenz nachweisbar.

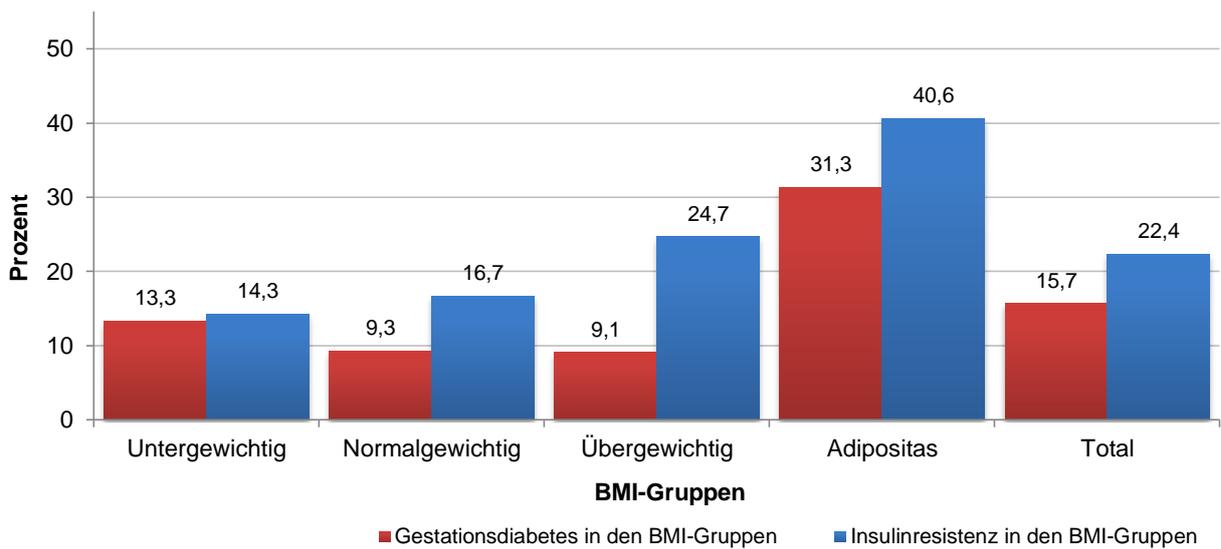


Abbildung 8: Gestationsdiabetes und Insulinresistenz in den einzelnen BMI-Gruppen (%)

3.15 Plasmaspiegel von IGF-1 und IGF-BP3 und deren Quotient

Tabelle 11: Plasmaspiegel von IGF-1 in den einzelnen BMI-Gruppen

IGF-1 ng/ml	n	m	± SD	Signifikanz		
Untergewichtige	15	228,4	± 106,7	n.s.		
Normalgewichtige	118	272,4	± 156,7			
Übergewichtige	84	271,3	± 105,6	n.s.	n.s.	
Adipöse	32	279,2	± 121,7	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 12: Plasmaspiegel von IGF-BP-3 in den einzelnen BMI-Gruppen

IGF-BP3 mg/l	n	m	± SD	Signifikanz		
Untergewichtige	15	6,6	± 3,6	n.s.		
Normalgewichtige	118	6,5	± 6,6			
Übergewichtige	84	6,5	± 2,5	n.s.	n.s.	
Adipöse	32	6,6	± 2,0	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 13: Quotient der Plasmaspiegel von IGF-1 und IGF-BP3 in den einzelnen BMI-Gruppen

IGF-1/IGF-BP3	n	m	± SD	Signifikanz		
Untergewichtige	15	37,4	± 17,5	n.s.		
Normalgewichtige	118	46,0	± 26,9			
Übergewichtige	84	43,9	± 16,8	n.s.	n.s.	
Adipöse	32	43,3	± 16,2	n.s.	n.s.	n.s.

Zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche fanden sich bezüglich der verschiedenen Gewichtgruppen keine signifikanten Unterschiede bei den Messungen von IGF-1, IGF-BP-3 oder dem Quotienten von IGF-1 und IGF-BP-3 (Tabelle 11 bis 13)

3.16 Unterschiede zwischen Insulinresistenz positiven und Insulinresistenz negativen Schwangeren

Tabelle 14: Signifikante Unterschiede zwischen Schwangerschaften mit und ohne Insulinresistenz bei einigen ausgewählten Parametern

Parameter		HOMA-Insulinresistenz negativ		HOMA-Insulinresistenz positiv		Signifikanz p <
		n = 201	= 80,7%	n = 48	= 19,3%	
Gewicht (Beginn)	[kg]	65,1	± 12,2	78,1	± 19,8	0,0000
Gewicht (oGTT)	[kg]	70,5	± 11,9	83,3	± 19,5	0,0000
Gewicht (Ende)	[kg]	79,3	± 13,0	89,9	± 19,3	0,0001
BMI (Beginn)	-	24,4	± 4,4	28,8	± 6,1	0,0000
BMI (oGTT)	-	26,4	± 4,4	30,7	± 6,2	0,0000
BMI (Ende)	-	29,7	± 4,7	33,2	± 5,9	0,0000
Alter	[a]	30,6	± 5,6	31,8	± 6,4	0,0000
IGF1	[mg/ml]	253,6	± 96,4	340,6	± 220,6	0,0100
IGF-BP3	[mg/l]	124,0	± 117,2	76,7	± 93,6	0,0001
Quotient (IGF1/IGF-BP3)	-	42,6	± 15,8	52,0	± 37,7	0,0500
HbA1C	%	4,9	± 0,3	5,1	± 0,5	0,0001
Hyperandrogenämie [%]	%	8,5	± 2,8	19,1	± 4,0	0,0500
Hypothyreose [%]	%	11,9	± 3,3	27,7	± 4,5	0,0100
Gestationsdiabetes in Anamnese [%]	%	9	± 2,9	43,8	± 5,0	0,0000

Die Höhe des BMI allein ist in der Gesamtgruppe der Schwangeren nicht mit signifikanten Veränderungen von IGF-1, IGF-BP-3 oder dem Quotienten von IGF-1 und IGF-BP-3 korreliert. Vergleicht man aber die Ergebnisse von HOMA-Insulinresistenz negativen Schwangeren und Schwangeren, die HOMA-Insulinresistenz positiv sind, so hat die zweite Gruppe signifikant höhere IGF-1-Werte und ein höheres „freies“ IGF-1 (Quotient von IGF-1 und IGF-BP-3) bei gleich hohem IGF-BP-3. Bezogen auf die Normwerte nicht schwangerer, gesunder, normgewichtiger Frauen (Quotient liegt bei 45-65) liegt das „freie“ IGF-1 bei Schwangeren ohne Insulinresistenz *unterhalb*, bei Schwangeren mit Insulinresistenz *innerhalb* des Normbereichs (Moltz & Holl 2012). Bei Insulinresistenz positiven Schwangeren konnten außerdem signifikant höhere Konzentrationen von freiem Testosteron und signifikant höhere TSH-Werte sowie signifikant niedrigere SHBG-Werte festgestellt werden. Außerdem kam bei diesen Frauen sehr viel häufiger ein

Gestationsdiabetes in der Anamnese vor, als bei Insulinresistenz-negativen Schwangeren (2,9 % versus 5,0 %).

3.17 Stufendiagnostik des gestörten Kohlehydratstoffwechsel

Tabelle 15: Effektivität einer Stufendiagnostik des gestörten KH-Stoffwechsels in den verschiedenen Gewichtsklassen

Parameter	Grenzwert		U (15)	N (118)	Ü (84)	A (32)	Total (249)
basal BZ-0	87 mg/dl	n	2	12	20	11	45
		%	13,3	10,2	23,8	34,4	18,1
plus BZ-60	165 mg/dl	n	3	19	25	13	50
		%	20,0	16,1	30	40,6	20,1
plus BZ-120	123 mg/dl	n	3	23	34	16	76
		%	20,0	19,5	40,5	50,0	30,5
plus I-0	19 µU/l	n	3	32	43	20	98
		%	20,0	27,1	51,2	63,0	39,4
plus HOMA- Insulinresistenz- Index	4,1	n	3	32	43	20	98
		%	20,0	27,1	51,2	63,0	39,4
plus I-60 und I-120	167 µU/ml 127 µU/ml	n	3	35	45	21	104
		%	20,0	29,7	54,6	65,6	41,8
plus Belfiore-IS-Index	≤ 0,6	n	4	36	48	28	116
		%	20,0	30,5	57,1	87,5	46,6

Würde man theoretisch, z. B. aus Kostengründen, eine Stufendiagnostik erwägen (siehe Tabelle 15), das heißt würde man zusätzlich zur Glukose-0-Bestimmung sukzessive die anderen Parameter wie Glukose-60, Glukose-120, Insulin-0, Insulin-60, Insulin-120, HOMA-IR-Index und den HOMA-IS-Index nacheinander bestimmen, dann erreicht man Detektionsraten für den Nachweis eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsel in den verschiedenen Gewichtsklassen von 20 % bei den Untergewichtigen, 30,5 % bei den Normgewichtigen, 57,1 % bei den Übergewichtigen und 87,5 % bei den Adipösen.

3.18 Die Häufigkeit der Insulinresistenz bei Schwangeren mit und ohne Gestationsdiabetes

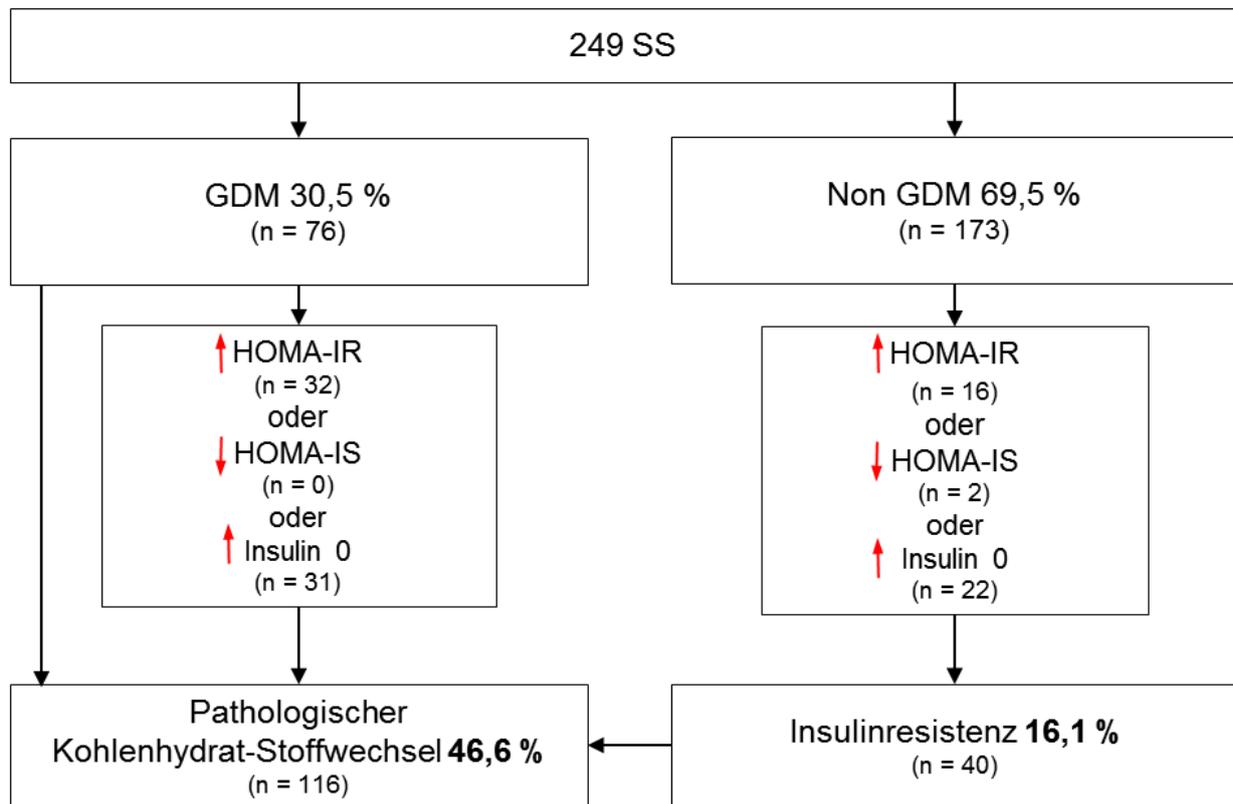


Abbildung 9: Verteilung der Diagnosen bei einer Stufendiagnostik

Unter Zugrundelegung der eigenen Glukosegrenzwerte bei 0,60 und 120 Minuten wurde bei 30,5 % (n = 76) der 249 Schwangeren ein Gestationsdiabetes ermittelt. Damit ist die Häufigkeit des Gestationsdiabetes im Durchschnitt aller norm- und übergewichtigen Schwangeren in unserem Kollektiv wesentlich höher, als in der Literatur angegeben (Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011). Bei 63 Frauen fanden sich zusätzliche Hinweise für eine Insulinresistenz, bei 31 Schwangeren eine Insulin-0-Erhöhung bzw. bei 32 eine HOMA-IR-Erhöhung. Der Belfiore-Index war allein in keinem Fall auffällig.

173 der 249 Schwangeren hatten keinen Gestationsdiabetes (Non GDM). Unter diesen sind 22 Frauen mit einem erhöhten Insulin-0-Wert aufgefallen. Weitere 16 Frauen hatten einen isoliert erhöhten HOMA-IR-Index und 2 Frauen einen isoliert erniedrigten HOMA-IS-Index. Das bedeutet, dass bei 40 Schwangeren der 173 Non-GDM-Fälle (16,1 % vom Gesamtkollektiv) eine Insu-

linresistenz nachgewiesen wurde. Diese Frauen würden ohne die Bestimmung der Insulinwerte nicht als stoffwechselgestört identifiziert werden.

Werden die Gestationsdiabetes-Fälle und die Insulinresistenz-Fälle addiert, ergibt sich bei allen 249 beobachteten Schwangeren eine beachtenswerte Gesamtrate eines pathologischen Kohlenhydratstoffwechsels von 46,6 % (n = 116).

3.19 HbA1c

Bei der Bestimmung des HbA1c-Wertes dieses Patientenkollektives zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche fand sich im Vergleich zwischen den einzelnen Gewichtsklassen in der Frühschwangerschaft keine Korrelation. Der HbA1c-Wert lag stets im Normbereich und war somit kein sicherer Marker zur Detektion eines Gestationsdiabetes bzw. einer Insulinresistenz.

3.20 Eisenmangelanämie

Tabelle 16: Eisenmangelanämie Stufendiagnostik

BMI-Gruppe zu Beginn der Schwangerschaft		Hb und Erys erniedrigt	Ferritin erniedrigt	Hb erniedrigt	Hb oder Erys erniedrigt	Hb oder Erys oder Ferritin erniedrigt	Total
Untergewichtig	N	3	8	8	8	11	15
	% _{ges}	20	53	53	53	73,3	
Normalgewichtig	N	12	50	43	44	70	118
	% _{ges}	10	42	36	37	59	
Übergewichtig	N	8	37	26	26	47	84
	% _{ges}	9	44	31	31	56	
Adipositas	N	0	16	10	10	17	32
	% _{ges}	0	50	31,2	31,2	53	
gesamt	N	23	111	87	88	145	249
	% _{ges}	9	44,6	35	35	58	

Als Nebenbefund zeigte sich bei unseren Ergebnissen gehäuft eine Eisenmangelanämie (siehe Tabelle 16) Unabhängig vom BMI ist die alleinige Bestimmung des Hämoglobin bei 87 Schwangeren erniedrigt (35 % der Fälle), die alleinige Bestimmung von Ferritin bei 111 Schwangeren erniedrigt (44,6 % der Fälle) und **kombinierte Bestimmung** von Hämoglobin und Ferritin und Erythrozyten bei 145 Schwangeren (**58 % der Fälle**) erniedrigt.

Eine behandlungspflichtige Eisenmangelanämie liegt vor, wenn der Hämoglobinwert bei < 12 g/dl, die Erythrozytenzahl bei < 3,6 Millionen/ml und der Ferritinwert bei < 30 mg/dl liegen (Krafft 2013).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, an unserem kleinen Patientenkollektiv die Wichtigkeit des oGTT mit zusätzlicher Insulinbestimmung zu unterstreichen und die Anzahl der bereits Insulinresistenz-positiven Schwangeren -noch ohne Gestationsdiabetes- zu detektieren.

Wenn in der Schwangerschaft das Gleiche zutrifft, wie bei nicht schwangeren Frauen, nämlich dass die Hyperglykämie der Hyperinsulinämie folgt, dann ist die Insulinresistenz das früheste Zeichen für einen drohenden Gestationsdiabetes und die nachfolgenden Risiken beim Kind (Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen usw.), (Egan *et al.* 2014). Die Insulinwerte steigen um das Drei- bis Fünffache in der Schwangerschaft an. Deshalb muss die physiologische Hyperinsulinämie in der Schwangerschaft von der pathologischen Insulinresistenz unterschieden werden. Demzufolge mussten wir zuerst Grenzwerte für die Definition der Insulinresistenz ermitteln.

„Grenzwerte in der Medizin sollen immer die Grenze zwischen gesund und krank beschreiben. Da biologische Phänomene –so auch Krankheit- sich jedoch immer als fließende Übergänge auf ein Kontinuum zwischen „gesund“ und „krank“ darstellen, besteht grundsätzlich das Problem, wo der jeweilige Grenzwert angesetzt werden soll. ... Man kann auch so verfahren, dass man die Grenzwertfestlegung an der Zielstellung der Untersuchung festmacht. ... Legt man den Grenzwert in eine Richtung, erkennt man auch minimalste Veränderungen. Man spricht dann von einer hohen Sensitivität, nämlich einer hohen Erfassung aller Krankheitsfälle. ... Umgekehrt kann man Grenzwerte auch so legen, dass nur der Kern, also die deutlich Erkrankten erfasst wird. Man hat dann eher mehr Erkrankte –die mit leichter Ausprägung- , die man bei der entsprechenden Untersuchung übersieht. Man hat aber zugleich nur ganz wenige Personen, die fälschlich als krank eingestuft werden. Man spricht hier von einer hohen Spezifität eines Testes. ... Man kann also das Ziel der Früherkennung präzisieren: Ziel ist die Erfassung von frühen Formen oder Vorformen von Krankheit, die in diesen Phasen noch erfolgreich therapiert werden können.“ (Abholz 2002)

Die Festlegung von Grenzwerten für einen bestimmten gemessenen Parameter ist immer problematisch, weil willkürlich. Es kommt auf den Bezugspunkt an, ab wann Messwerte pathologisch sein sollen. So besteht in der HAPO-Studie (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008) zwischen der Höhe der Glukosewerte bei 0,60 und 120 Minuten über den gesamten Messbereich hinweg ein kontinuierlicher Zusammenhang mit perinatalen Ergebnisparametern, ohne dass ein Schwellenwert erkennbar ist. Trotzdem legten sich die Autoren auf einen Grenzwert von 92 mg/dl fest. Bereits 1999 konnte Couthino (Couthinho *et al.* 1999) in einer Metaanalyse von 20 prospektiven Studien an über 95.000 nicht schwangeren Frauen zeigen, dass es bei dem allmählichen Anstieg der Glukose-0-Konzentration innerhalb des Normbereichs zu einer Erhöhung des relativen Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf 1,33 kommt. Schon bei einem Glukose-0-Wert von 92 mg/dl finden sich erste Anzeichen von Mikroangiopathien mit Verdickung der Intima-Mediaschicht (Hanefeld *et al.* 1999, Moltz 2010 a, Moltz 2010 b), obwohl der Glukose-0-Grenzwert nach der American Diabetes Association (Alberti & Zimmet 1998, American Diabetes Association (ADA) 2004) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Kerner *et al.* 2004) erst bei 100 mg/dl beginnt. Des Weiteren ist von Bedeutung, wie groß die Zahl von Patientinnen mit Risikoprofil ausfallen soll und wie hoch dann die Spezifität dieser Aussage ist. Im Gegensatz zu dem Verfahren der WHO, wonach der Grenzwert zwischen der 3. und der 4. Quartile einer Datenreihe liegt (Alberti & Zimmet 1998, Moltz 2006), wurde in dieser Arbeit der Grenzwert mit der 90. bzw. 10. Perzentile aller Messwerte willkürlich festgelegt, wie bei vielen anderen Früherkennungsuntersuchungen. Das führt im Gegensatz zur WHO-Methode dazu, dass weniger Fälle – dafür aber mit höherer Spezifität – zustande kommen.

Zum Nachweis einer Insulinresistenz stellt die Bestimmung der basalen und stimulierten Insulinwerte im oGTT nach dem HOMA-Modell (Homeostasis Modell Assessment) bzw. die Berechnung der Indizes HOMA-Insulinresistenz (Matthews *et al.* 1985) und HOMA-Insulinsensitivität (Belfiore *et al.* 1998) einen praktikablen und ausreichend zuverlässigen Ersatz für die sehr aufwändige Clamp-Technik dar, die in der wissenschaftlichen Literatur als Goldstandard empfohlen wird (De Fronzo, R. A. *et al.* 1979, Moltz 2010 a, Lacroix *et al.* 2013). In der deutschen Diabetologie werden die Chancen, die in der Messung des Insulins und damit in dem Nachweis der Insulinresistenz liegen, wegen der angeblichen Unzuverlässigkeit des Insulin-Assays übersehen, obwohl die Dreifach-Bestimmung von Insulin im Rahmen des oGTT die klinische Zuverlässigkeit bestens unterstreicht und zusätzlich die Berechnung der Insulinsensitivität (Belfiore- Index) ermöglicht.

Die klinischen Daten zeigen, dass es sich bei den Patientinnen um ein Normkollektiv aus einer gynäkologischen Schwerpunktpraxis für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin handelt. Unter den 249 beobachteten Schwangeren befanden sich 118 Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft anscheinend gesund und normgewichtig waren und keine auffällige, den Kohlehydratstoffwechsel betreffende Familien- oder Eigenanamnese aufwiesen. Die 90. Perzentile von Glukose-0 lag bei diesen Frauen bei 87 mg/dl (*Tabelle 3*), also deutlich niedriger, als in der HAPO-Studie (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008) mit 92 mg/dl oder in den Empfehlungen der DDG zum Gestationsdiabetes mit < 95 mg/dl (DDG, AGMFM der DGGG und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin 2001).

Nach unserer Grenzwertfestlegung überschritten 12 Frauen aus der Gruppe der Normgewichtigen den Glukose-0-Grenzwert (10,2 %). Dass die Glukose-0-Konzentration mit der Höhe des BMI bei Schwangeren signifikant ansteigt, ist – wie bei Nicht-Schwangeren – seit langem bekannt. Aber auch 2 Frauen aus der Gruppe der Untergewichtigen lagen über dem Grenzwert. Hierdurch entsteht bezüglich des BMI und der Überschreitung des Grenzwertes eine u-förmige Kurve, wie dies oft bei biologischen Parametern zu beobachten ist. Dieser Befund konnte bei allen Messungen beobachtet werden und hat eventuell etwas mit der primären Insulinresistenz von perinatal über- oder untergewichtigen Kindern zu tun. Insgesamt lag der Glukose-0-Wert bei 53 von 249 Patientinnen oberhalb der 90. Perzentile (21,3 %). Auch die Grenzwerte für Glukose-60 und Glukose-120 lagen mit 165 mg/dl bzw. 123 mg/dl bei unserem Patientenkollektiv unterhalb der Empfehlungen der HAPO-Studie. Insgesamt 35 Frauen überschritten die Glukose-60-Grenze (14,1 %) und 57 Frauen die Glukose 120-Grenze (22,9 %), (*siehe Tabelle 3 bis 5*). Diese Befunde zeigen, dass nicht nur die Risikoschwangeren, wie zum Beispiel bei erhöhtem BMI oder höherem Alter der Mutter, überwacht werden müssen, sondern alle Schwangeren, wie es seit 2012 gesetzlich in den Mutterschaftsrichtlinien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012) vorgesehen ist. Ob man die höheren Grenzwerte aus der HAPO-Studie oder die niedrigeren Grenzwerte – wie sie in dieser Studie gefunden wurden – für mehr relevant hält, ist eine Frage, die individuell nach dem Risiko des konkret zu betreuenden Patientenfalls beantwortet werden sollte, und sie spiegelt sich als Grauzone im Rahmen eines pathophysiologischen Kontinuums ab. Prutsky *et al.* berichtete in einer Metaanalyse von 34 Studien mit 9433 Frauen, dass die Glukose-0-Werte < 90 mg/dl signifikant seltener als höhere Werte, mit Makrosomie verknüpft sind (Prutsky *et al.* 2013).

Die *Tabelle 17* zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Grenzwerte von Glukose und Insulin, inklusive HOMA-IR und HOMA-IS, bei nicht schwangeren Probanden (Moltz 2010 a, Moltz 2010 b), bei Schwangeren nach den Richtlinien der DGGG (Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) & Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2011), nach der HAPO-Studie (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008) und den eigenen, in dieser Arbeit vorgestellten Berechnungen. Vergleicht man die eigenen Daten bzgl. der Glukosebestimmung im oGTT mit denen in der Literatur (*Tabelle 17*), dann ist erkennbar, dass die hier ermittelten Grenzwerte von Glukose niedriger ausfallen. Dies bestätigt die Erfahrung, dass das Risiko für Diabetes mellitus und Herz- Kreislauf-Erkrankungen kontinuierlich mit der Höhe der Glukose-Werte ansteigt, ohne dass ein exakter Schwellenwert feststellbar ist.

Im Vergleich zur HAPO-Studie (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008) liegen alle drei Glukosegrenzwerte bei den hier vorgestellten gesunden, normgewichtigen Schwangeren – wie auch bei den gesunden, normgewichtigen nicht schwangeren Frauen – deutlich niedriger. Werden die eigenen Grenzwerte mit denen aus der HAPO-Studie verglichen, so zeigt sich, dass bei den HAPO-Werten bei Glukose-0, 24 Schwangere (18,1 % versus 8,4 %), bei Glukose-60 17 Schwangere (14,06 % versus 7,23 %) und bei Glukose-120 33 Schwangere (18,55 % versus 5,24 %) **nicht** erkannt werden, die aber nach unseren Grenzwerten bereits dem Gestationsdiabetes zugerechnet werden müssen. Je niedriger die Grenzwerte, umso mehr Pathologie wird erfasst. In Anbetracht der Häufigkeit von zunehmender Adipositas, Diabetes mellitus und Herz- Kreislauf-Erkrankungen im Kindesalter, scheint es richtig zu sein, die Glukosegrenzwerte sehr streng festzulegen, das heißt bereits bei Überschreiten der 90. Perzentile der Messwerte von normgewichtigen Schwangeren.

Tabelle 17: Grenzwerte für Glukose (mg/dl) und Insulin ($\mu\text{U/ml}$) sowie HOMA-IR und HOMA-IS bei Nicht-Schwangeren und Schwangeren, Glukoseintoleranz bzw. Insulinresistenz im Vergleich mit der Literatur

	normgewichtige nicht Schwangere (Moltz 2006)	(DDG, AGFMF der DGGG und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin 2001, Schaefer-Graf 2008, Stothard <i>et al.</i> 2009)	HAPO (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008)	normgewichtige Schwangere (eigene Daten)
G-0	< 97	< 95	< 92	< 87
G-60	< 151	< 180	< 180	< 165
G-120	< 122	< 155	< 155	< 123
I-0	< 14,8		-	< 19
I-60	< 129,2		-	< 167
I-120	< 99,8		-	< 127
HOMA-IR	< 4,1		-	< 4,1
HOMA-IS	> 0,9		-	> 0,6

Diagnose des Gestationsdiabetes: einer der drei Glukose-Werte im oGTT ist zu hoch (Badenhoop *et al.* 2011)

Daten über die Insulinkonzentrationen im oGTT während der Schwangerschaft zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche liegen in der Literatur nicht vor. Dementsprechend existieren auch keine Insulingrenzwerte. Auch hier legten wir das Überschreiten der 90. Perzentile als Grenzwert fest. Der Insulin-0-Grenzwert aus der Gruppe der Normgewichtigen in der Frühschwangerschaft wurde berechnet mit $19 \mu\text{U/ml}$, der Insulin-60-Grenzwert mit $167 \mu\text{U/ml}$ und der Insulin-120-Grenzwert mit $127 \mu\text{U/ml}$ (Tabelle 6, 7 und 8). Damit liegen die Insulingrenzwerte im oGTT in der Schwangerschaft deutlich höher, als bei gesunden, normgewichtigen, nicht schwangeren Patientinnen, deren Grenzwert dort bei $14,8 \mu\text{U/ml}$ liegt (Moltz 2006). Dass die Insulin-0-Konzentration bei Nicht-Schwangeren mit der Höhe des BMI signifikant ansteigt ist bekannt (Moltz 2010 a und b). Analoge Verhältnisse liegen bei der allmählichen Gewichtszunahme im 1. Trimenon schwangerer Frauen vor.

Möglicherweise spielt auch die Abnahme der Insulinsensitivität im Verlauf der Schwangerschaft eine Rolle (Bellamy *et al.* 2009), sodass kompensatorisch mehr Insulin gebildet werden muss. 2005 berichtete Kautzky-Willer (Kautzky-Willer & Bancher-Todesca 2005), dass nicht nur bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes in 84 %, sondern auch bei Schwangeren ohne Glukoseintoleranz in 66 % die Insulin-Sensitivität reduziert ist, wodurch wiederum die Insulinproduktion um 32 % anstieg. Bei den Schwangeren mit Insulinresistenz ohne Glukoseintoleranz persistiert die

verminderte Insulinsensitivität auch noch nach der Entbindung (Lauenborg *et al.* 2004, Löbner *et al.* 2006, Ratner *et al.* 2008). Die Insulinresistenz selbst – einmal entstanden – besteht in den meisten Fällen lebenslang, auch wenn die Kinder, Jugendlichen oder Erwachsenen keine weiteren Befunde außer der Hyperinsulinämie anzeigen (Moltz 2014, persönliche Mitteilung). Die Zunahme der Insulinresistenz ist aber *nicht immer* parallel mit einer Abnahme der Insulinsensitivität gekoppelt. Beide Phänomene – Insulinresistenz und Insulinsensitivität – treten bei einigen Patienten auch gleichzeitig auf und potenzieren so die Belastung der Betazellen, da immer mehr Insulin produziert werden muss (Hyperinsulinämie), bis es zur Apoptose der Betazelle kommt.

Die Insulinresistenz in der Schwangerschaft ist das erste Zeichen eines beginnenden Betazelldefektes, der dem Gestationsdiabetes zugrunde liegt (Metzger *et al.* 2007). Der Gestationsdiabetes ist eine Variante des Prä-Diabetes mellitus, der charakterisiert wird durch eine zunehmende Insulinresistenz mit abnehmender Betazellfunktion (Hanefeld *et al.* 1999). Genetische Studien zeigten ebenfalls, dass der Gestationsdiabetes und der Prä-Diabetes mellitus die Folge der Insulinresistenz, also gleicher Entität sind (Lauenborg *et al.* 2009). Die Insulinresistenz und die Insulinsensitivität widerspiegeln unterschiedliche Seiten des gestörten Kohlehydratstoffwechsels.

Aufgrund der eigenen Messungen mit Grenzwertfestlegung kann in der Schwangerschaft eine Insulinresistenz vorliegen, wenn mindestens einer der folgenden Grenzwerte überschritten wird.

- basales Insulin (I-0) ≥ 19 uU/ ml
- HOMA-IR-Index $\geq 4,1$
- HOMA-IS-Index $\leq 0,6$

Eine ggf. aus wirtschaftlichen Gründen veranlasste theoretische Stufendiagnostik zur Abklärung eines gestörten Kohlehydratstoffwechsels (*Tabelle 15*) zeigt, dass sich bei den 249 schwangeren Frauen in den einzelnen Gewichtsklassen eine relativ hohe Detektionsrate des Gestationsdiabetes erreichen lässt. Die alleinige G-0-Messung bei adipösen Schwangeren deckt in 34,4 % einen Gestationsdiabetes auf. Die Bestimmung der Glukose-60 und Glukose-120, zusätzlich zur Glukose-0-Konzentration, steigert die Frequenz von Gestationsdiabetes, z. B. in der Gruppe der Adipösen auf 50 %, das heißt die Messung aller drei Glukosewerte im oGTT sind aussagekräftiger, als die alleinige Glukose-0-Bestimmung.

Allein angewandt, lassen die Kriterien des Gestationsdiabetes (derzeit allgemein nach HAPO) nicht erkennen, welche Schwangere bereits eine Insulinresistenz entwickelt hat. Die Insulinresistenz kann auch mit alleiniger Glukose-Messung nicht erfasst werden. Hierzu ist die Bestimmung von Insulin notwendig.

Die zusätzliche Messung von Insulin ermöglicht den Nachweis der Insulinresistenz, einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, die dem Diabetes mellitus und dem Gestationsdiabetes obligat vorausgeht (Versorgungsleitlinie 2013).

Die Bestimmung von Insulin-0, Insulin-60, Insulin-120 und die Berechnung der HOMA-IR und HOMA-IS-Indizes erhöht die Fallzahl pathologischer Kohlenhydratveränderungen in der Gruppe der Untergewichtigen um 6,7 %, bei den Normalgewichtigen um 11 %, bei den Übergewichtigen um 16,7 % und bei den Adipösen um 37,5 % (*siehe Tabelle 15*), (Kirwan *et al.* 2001).

Unter Einbeziehung aller Insulin- und Glukosewerte im oGTT liegt die Häufigkeit eines Gestationsdiabetes bzw. Insulinresistenz in der Gruppe der Untergewichtigen bei 20 %, bei den Normalgewichtigen bei 30,5 %, bei den Übergewichtigen bei 57,1 % und bei den Adipösen sogar bei 87,5 %. Insulin-0 ist gegenüber Glukose zwei- bis dreimal häufiger über dem jeweiligen Grenzwert erhöht. Aus diesem Grund ist die zusätzliche Messung von Insulin im oGTT sehr empfehlenswert, da so mehr Patienten mit Insulinresistenz – also Risikofälle für einen Gestationsdiabetes – erfasst werden können, als bei alleiniger Glukosemessung.

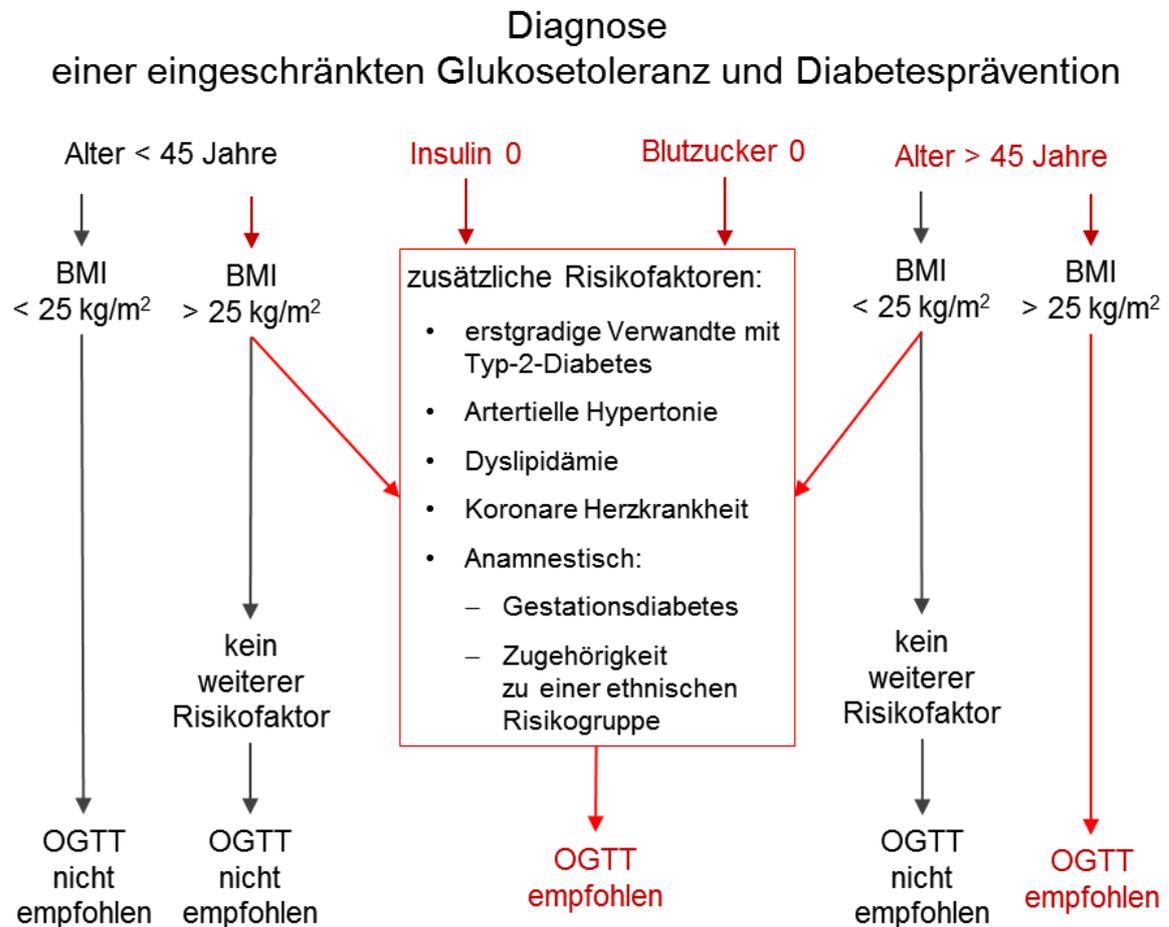
Die Bestimmung des HbA1c-Wertes zum Nachweis der Insulinresistenz ist nicht notwendig. Dieser Wert kann frühestens auffällig werden bei Vorliegen eines Prä-Diabetes mellitus oder Diabetes mellitus (Agarwal *et al.* 2005, Badenhop *et al.* 2011, Hermanns 2011, Müller-Wieland & Marx 2011, Nama *et al.* 2012, Simmons *et al.* 2012).

Werden nun die Insulinresistenz positiven Schwangeren mit den Insulinresistenz negativen verglichen (*Tabelle 14*), so kann festgestellt werden, dass das Gewicht, das Alter und der BMI bei Insulinresistenz positiven Schwangeren sowohl zu Beginn der Schwangerschaft als auch zum Zeitpunkt des oGTT und am Ende der Schwangerschaft signifikant höher gegenüber den Insulinresistenz negativen Schwangeren liegen. Das ist ein Befund, der aufgrund der Pathophysiologie der Insulinresistenz zu erwarten war. Interessant ist jedoch, dass ähnlich wie bei nicht schwangeren Patienten, Schwangere mit Insulinresistenz signifikant erhöhte IGF-1-Plasmaspiegel bei gleich hohem IGF-BP-3 aufwiesen. Dementsprechend ist der Quotient von IGF-1 und IGF-BP-3, der dem sogenannten „freien“, biologisch verfügbaren IGF-1 entspricht, bei Schwangeren mit Insulinresistenz, wie auch bei adipösen nicht schwangeren Patienten (Moltz 2011), signifikant gegenüber Schwangeren ohne Insulinresistenz erhöht. Während das freie IGF-1 bei den Schwangeren ohne Insulinresistenz signifikant unterhalb des Normbereichs lag, wurde es bei Schwangeren mit Insulinresistenz im Normbereich gemessen. Ob sich hier die beiden wachstumsfördernden Hormone – erhöhtes Insulin und normalhohes IGF-1 bzw. normalhohes „freies“ IGF-1 – gegenseitig potenzieren, das heißt sich stärker auf die Gewichtszunahme bei Mutter und Kind auswirken als die alleinige Zunahme des Insulins, ist zwar vorstellbar, kann aber so nicht entschieden werden. Andererseits fand Verkauskiene (Verkauskiene *et al.* 2007) im Nabelschnurblut von mangelentwickelten Kindern signifikant verminderte IGF-1 und IGF-BP-3-Werte sowie verminderte Insulinkonzentrationen. Nur die Kortisolspiegel waren erhöht. Untergewichtige Neugeborene mit reduzierter Insulinsensitivität weisen auch ein vermindertes IGF-1 und IGF-BP-3 auf (Beltrand *et al.* 2008, Roman *et al.* 2008), wobei Polymorphismen im IGF-1-Gen oder am IGF-1-Rezeptor eine Rolle spielen können (Ester, W. A. & Hokken-Koelega, A. C. S. 2008, Klammt *et al.* 2008). Ein Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme der Mutter und der Makrosomie des Kindes bei erhöhtem Insulin und normalhohem IGF-1, wie auch bei den Insulinresistenz positiven Schwangeren, wäre denkbar. Neben der Tatsache, dass Insulin und IGF-1 den gleichen Rezeptor benutzen, stellt sich die Frage, in welchen Zielorganen- Plazenta oder Fötus- Interaktionen zustande kommen (Hiden *et al.* 2009). An dem höheren Gewicht und dem dadurch resultierenden erhöhten BMI bei Insulinresistenz positiven Schwangeren ist vermutlich auch die Hypothyreose und die Hyperandrogenämie beteiligt (*Tabelle 14*), schließlich findet sich in der Eigenanamnese bei Insulinresistenz positiven Schwangeren gehäuft ein Gestationsdiabetes in einer früheren Schwangerschaft.

In den Mutterschaftsrichtlinien (American Diabetes Association (ADA) 2004, Hermanns 2011, Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011, Hutter & Kainer 2012) wird zur Früherfassung des Gestationsdiabetes ein nicht standardisiertes Screening mit 50 g Glukose vor der 24. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bei Auffälligkeiten in diesem Vortest soll ein standardisierter oGTT mit 75 g Glukose nachfolgen. Dieser Vortest mit 50 g Glukose – zu x-beliebiger Zeit und ohne Nahrungskarenz – soll sehr frühe Störungen des Kohlehydratstoffwechsels in der Schwangerschaft aufdecken. Da diese aber schon mit der Insulinresistenz der Mutter zu Beginn oder vor der Schwangerschaft – vor bzw. spätestens mit der fetalen Insulinresistenz ab der 18. Schwangerschaftswoche – auftreten können, kommt dieser Frühtest oft zu spät. Es werden außerdem ca. 10 % der Gestationsdiabetes-Fälle übersehen (Hermanns 2011, Kleinwechter 2013). Die Durchführung eines 75-g-oGTT nur bei Risikofaktoren in der Schwangerschaft übersieht mehr als 50 % der Gestationsdiabetes-Fälle (Stamilio, D. M. *et al.* 2004), das heißt 50 % der Gestationsdiabetes-Fälle kommen bei den Schwangeren vor, die keine Risikofaktoren aufweisen (Schaefer-Graf & Vetter 2002, Schauf *et al.* 2005, Prutsky *et al.* 2013). Andererseits sind bei einem falsch negativen 50-g-Glukose-Suchtest die perinatalen Risiken signifikant höher, z.B. das relative Risiko für Makrosomie liegt bei 3,66, für eine Totgeburt bei 4,61, für eine Schulterdystokie bei 2,85 usw. (Köster *et al.* 2011). Die Autorin kommt zur Schlussfolgerung, dass bei Schwangeren mit Risikofaktoren gleich der 75-g-oGTT im 1. Trimenon veranlasst werden sollte. Aber was ist dann mit den Schwangeren ohne Risikofaktoren, die auch einen Gestationsdiabetes entwickeln können? Wir sind der Auffassung, dass auch diese Schwangeren ohne Risikofaktoren einen Anspruch auf einen 75-g-oGTT im 1. Trimenon haben!

Diskutiert werden kann allerdings auch, ob ein derartiger Test bei allen Schwangeren oder nur bei denen mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie hohem BMI, hohem mütterlichen Alter, Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes in der Familien- bzw. Eigenanamnese durchgeführt werden sollte (Schaefer-Graf & Vetter 2002, Schaefer-Graf 2008, Gortner 2010, Hermanns 2011). Die Tatsache aber, dass bei 30,5 % aller anscheinend gesunden, normgewichtigen Schwangeren Hinweise für eine Insulinresistenz vorliegen, könnte dazu berechtigen, einen oGTT mit Glukose- und Insulinmessungen bei allen Schwangeren zu empfehlen (*Tabelle 15*).

Die American Diabetes Assoziation (ADA) hat bei den Nicht-Schwangeren ein stufenweises Vorgehen empfohlen (Abbildung 10).



Empfehlungen zur Durchführung des oralen Glukose-Toleranztests:
Wiederholung des Tests alle 3 Jahre, OGTT, oraler Glukose-Toleranztest

modifiziert nach Moltz 2010, ADA, *Diabetes Care* 202(25): 742-49

Abbildung 10: Diagnose einer eingeschränkten Glukosetoleranz und Diabetesprävention nicht schwangerer Patienten, modifiziert nach Moltz 2010 (Moltz 2010)

Es sollte ein oGTT mit Glukosemessungen erfolgen, wenn die Nüchternwerte für Glukose-0 oder Insulin-0 erhöht sind bzw. bei einem BMI > 25, bei einem Alter über 45 bzw. bei anamnestischen Hinweisen (Meier, J. J. *et al.* 2002). Ob eine ähnliche Stufendiagnostik in der Schwangerschaft sinnvoll ist, bleibt in Anbetracht der zu erwartenden Folgeschäden bei Mutter und Kind, wenn der Gestationsdiabetes oder die Insulinresistenz nicht rechtzeitig entdeckt wird, äußerst fragwürdig. Dennoch ist die Durchführung eines oGTT mit Glukose- und Insulinmessungen bei

zusätzlichen Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes zu empfehlen, und zwar möglichst frühzeitig in der Schwangerschaft sowie bei unauffälligem Ersttest gegebenenfalls auch wiederholt im weiteren Verlauf der Schwangerschaft.

Die Insulinresistenz in der Frühschwangerschaft erhöht auch das spätere Risiko für eine Präeklampsie, einen Hypertonus und eine Ketoazidose, eventuell auch für das HELPP-Syndrom und das perinatale Atemnotsyndrom (Wolf *et al.* 2002, Agarwal *et al.* 2005, Fadl, H. E. *et al.* 2010, Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011, Nama *et al.* 2012).

Es ist analog davon auszugehen, dass das Screening des Gestationsdiabetes, ebenso wie das bisherige Screening des Prä-Diabetes mellitus und des Diabetes mellitus bei Nicht-Schwangeren, zu keiner Reduktion von Morbidität und Mortalität – ob kardiovaskulär oder diabetesbezogen – führt, weil entscheidend bereits die Hyperinsulinämie und nicht erst die Hyperglykämie für die pathophysiologischen Schäden verantwortlich ist (Simmons *et al.* 2012). Häufig wurde in den letzten Jahren darauf hingewiesen, dass übergewichtige oder adipöse Schwangere ein hohes gesundheitliches Risiko für sich selbst und das zu erwartende Kind tragen (Villamor & Cnattingius 2006, Driul *et al.* 2008, Hedderson *et al.* 2008, Hull *et al.* 2008, Ong *et al.* 2008, Ogonowski *et al.* 2009, Rasmussen *et al.* 2009, Stothard *et al.* 2009, Galán *et al.* 2012, Kerkhof *et al.* 2012, Mamun *et al.* 2014). Übergewichtige bzw. adipöse Kinder, die zumeist auch eine Insulinresistenz haben, entwickeln sehr frühzeitig eine pathologisch verdickte Intima-Media-Schicht und eine erhöhte Steifigkeit der Karotiden (Iannuzzi *et al.* 2004, Schiel *et al.* 2007). Da es aber in beiden oGTT-Tests nur um den Nachweis einer Hyperglykämie und nicht der schon viel früher auftretenden Insulinresistenz geht, sind die Screening-Tests auf Grundlage der hier vorgelegten Daten wahrscheinlich unzureichend. Abgesehen davon wird der nunmehr vorgeschaltete 50-g-Glukose-Test international sehr kritisch beurteilt (Panel 2010).

Effektiver wäre es, den standardisierten oGTT mit 75 g Glukose und zusätzlicher Messung von Insulin zu empfehlen. Nur so könnte man die Insulinresistenz als Risikofaktor vor der Manifestation eines Gestationsdiabetes erkennen, sodass die schwangere Patientin frühzeitig präventiv behandelt werden könnte, damit es erst gar nicht zu einem Gestationsdiabetes oder später zu einem manifesten Diabetes mellitus oder zu schweren kardiovaskulären Schäden kommen kann. Die Überwachung der Frau mit Insulinresistenz sollte – wie beim Gestationsdiabetes – postnatal fortgesetzt werden.

Die Kosten für die Glukose- und Insulinbestimmungen oGTT liegen bei ca. 60,00 € pro Patientin. Die Summe ist in Anbetracht der Kosten von durchschnittlich 2.605 € im Jahre 2007 pro Diabetesfall vernachlässigbar gering; ganz abgesehen vom persönlichen Leid der Patienten, aber auch volkswirtschaftlich gesehen höchst rentabel (Köster *et al.* 2011, Werner, E. F. *et al.* 2012, American Diabetes Association (ADA) 2013). Die Vermeidung von einigen Gestationsdiabetes-Fällen pro Jahr würde die Kosten von Hunderten von oGTTs mit Bestimmungen von Glukose und Insulin rechtfertigen.

Von den Diabetesgesellschaften (ADA, DDG) wird die Durchführung des oGTT in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche empfohlen und ist seit 2012 über die Mutterschaftsrichtlinien in die Regelversorgung mit aufgenommen worden. In dieser Studie wurde der oGTT bereits bewusst zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche durchgeführt, um frühzeitig auf einen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel reagieren zu können. Auf diese Weise können insbesondere kindliche Probleme vermieden werden (Hermanns 2011, Kleinwechter & Schaefer-Graf 2011, Bozkurt *et al.* 2015), die umso eher entstehen, je länger eine Hyperinsulinämie bzw. eine Hyperglykämie besteht.

Da die Insulinresistenz pathophysiologisch die Vorstufe des Gestationsdiabetes darstellt und analog, wie bei Nicht-Schwangeren zum Prä-Diabetes mellitus und Diabetes Mellitus führt, muss die Patientin mit Insulinresistenz sofort so intensiv betreut werden, als wenn schon ein Gestationsdiabetes nachweisbar wäre. Durch Lifestyle-Intervention, orale Insulinsensitizer (z.B. Metformin), gegebenenfalls auch durch Insulin selbst, wenn die Betazelle nicht mehr reagiert, lassen sich schwerwiegende perinatale Komplikationen von 4 % auf 1 % verringern (Gortner 2010, Hermanns 2011). Es ist sinnvoller, die Schwangere im Stadium der Insulinresistenz zu behandeln, als später bei einem manifesten Gestationsdiabetes. Deshalb ist routinemäßig der frühzeitige, in der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche durchgeführte 75-g-oGTT mit Bestimmung von Insulin zu empfehlen, da sich die durch die Hyperinsulinämie induzierten Schäden so besser vermeiden lassen (*Abbildung 1 und 2*). Das betrifft die nutritive, metabolische, endokrine und neurovegetative Fehlprogrammierung des Neugeborenen durch die kindliche Hyperinsulinämie, die sich bei verstärktem Glukoseangebot von Seiten der Mutter bereits ab der 18. Schwangerschaftswoche mit Aufnahme einer pathologischen Insulinproduktion im fetalen Pankreas entwickeln kann (Gortner 2010).

In der Schwangerschaft beobachtet man häufig einen Eisenmangel. Unsere nebenbei gemessenen Hämoglobin-, Erythrozyten- und Ferritin-Werte bestätigen die Zunahme einer Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft unabhängig vom BMI. Eine behandlungspflichtige Eisenmangelanämie liegt vor, wenn der Hämoglobinwert $< 12,0$ g/dl, die Erythrozyten-Zahl < 3.6 Millionen/ml und der Ferritinwerte < 30 mg/ml liegt (Krafft 2013). Die Bestimmung dieser drei Parameter in der Schwangerschaft ist wahrscheinlich beim Gestationsdiabetes und bei Insulinresistenz-positiven Schwangeren von größerer Bedeutung und sollte bei erniedrigten Werten behandelt werden. Beim untersuchten Patientenkollektiv lag bei 58,2 % entweder ein erniedrigter Hämoglobin-, Ferritin-, oder Erythrozytenwert vor. Man weiß, dass die Eisenmangelsituation (Anämie) die Endothelschäden -bereits verursacht durch eine Hyperinsulinämie- verstärkt. Somit wird der in der Einleitung beschriebene negative Circulus vitiosus der Insulinresistenz zusätzlich verstärkt (siehe Abb. 1). „Ein Eisenmangel bei Neugeborenen ist die Konsequenz mütterlicher Schwangerschaftsgegebenheiten, die das Vorhandensein von Eisen limitieren (z.B. schwerer Eisenmangel der Mutter, mütterliche Hypertonie, Rauchen, Entzündungen und eine verfrühte Geburt), oder Folge eines größeren Eisenbedarfs des Fetus, wie bei mütterlichem Diabetes Mellitus, da es hier durch die ständige fetale Überzuckerung zu einer intrauterinen Hypoxie und durch die Hyperinsulinämie zu einer erhöhten Erythropoese kommt.“ (Huber *et al.* 2013)

Als Schwachpunkt dieser Arbeit ist die Beendigung des Outcomes zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes zu nennen, da keine langfristigen Nachuntersuchungen der Schwangeren und des Neugeborenen erfolgt sind. Des Weiteren handelt es sich um eine reine retrospektive Einpunkt-Untersuchung zum Zeitpunkt des oGTT zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche.

Zusammenfassend kann man dennoch sagen, dass die in dieser Studie ($n=249$) gewonnenen Erkenntnisse an größeren Kollektiven zur Bestätigung der Ergebnisse wünschenswert sind, zusätzlich mit Nachbeobachtungen von Mutter und Kind.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass man die größten Detektionsraten an stoffwechselgestörten Schwangeren nur dann erreicht, wenn man den oGTT mit zusätzlicher Bestimmung von Insulin 0, -60 und -120 durchführt und zwar so früh wie möglich -mit dem Beginn der fetalen Insulinproduktion zwischen der 19. bis 21. Schwangerschaftswoche-, um die schwangere Patientin frühzeitig beraten und behandeln zu können und um somit einer intrauterinen Fehlprogrammierung vorzubeugen.

Literaturverzeichnis

- Abbott DH & Bacha F 2013 Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood. *Fertility and Sterility* **100** 2–11. (doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.023).
- Abholz HH 2002 Grenzwerte bei Früherkennungsuntersuchungen – Überlegungen zu Auswirkungen zur Aussagekraft, Effektivität und Ethik. *Jahrbuch Für Kritische Medizin Und Gesundheitswissenschaften* **36** 150-151.
- Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J & Koster G 2005 Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **84** 1159–1163. (doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00650.x).
- Alberti K & Zimmet PZ 1998 Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* **15** 539–553. (doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S).
- American Diabetes Association (ADA) 2004 Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **27** 11–14. (doi:10.2337/diacare.27.2007.S11).
- American Diabetes Association (ADA) 2013 Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes care* **36** 1033–1046. (doi:10.2337/dc12-2625).
- Aris IM, Soh SE, Tint MT, Liang S, Chinnadurai A, Saw SM, Rajadurai VS, Kwek K, Meaney MJ & Godfrey KM *et al.* 2014 Effect of Maternal Glycemia on Neonatal Adiposity in a Multiethnic Asian Birth Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **99** 240–247. (doi:10.1210/jc.2013-2738).
- Badenhoop K, Ramos-Lopez E & Weyrich P 2011 Klassifikation und Genetik. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 51–61. Eds H Häring, B Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Belfiore F, Iannello S & Volpicelli G 1998 Insulin Sensitivity Indices Calculated from Basal and OGTT-Induced Insulin, Glukose, and FFA Levels. *Molecular Genetics and Metabolism* **63** 134–141. (doi:10.1006/mgme.1997.2658).
- Bellamy L, Casa J, D Hingorani A & Williams D 2009 Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **373** 1773–1779.

- Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, Claris O & Levy-Marchal C 2008 Adaptive Changes in Neonatal <hormonal and Metabolic Profiles Induced by Fetal Growth Restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93** 4027–4032.
- Bozkurt, L., Göbl, C.S., Pfligl, L., Leitner, K., Bancher-Todesca, D. & Luger, A. et al. 2015 Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **100** 1113–1120.
- Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B & Lithell HO 2000 Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia* **43** 54–60. (doi:10.1007/s001250050007).
- Catalano PM 2010 Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* **140** 365–371. (doi:10.1530/REP-10-0088).
- Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S & King J 2003 Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *Journal of Nutrition* **133** 1674–1683.
- Couthinho M, Gerstein, H.,C., Wangy, Y.,S. & et al. 1999 The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* **22** 233–240.
- DDG, AGMFM der DGGG und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin 2001 Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). *Frauenarzt* **42** AWMF 057/008 (Online).
- De Fronzo, R., A., Tobin, Z., D. & Andres R 1979 Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology* **237** E214- E223.
- DeFronzo RA 1992 Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetes Care* **15** 318–368. (doi:10.1007/BF00401208).
- DeFronzo RA 2004 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Medical clinics of North America* **88** 787-835, ix. (doi:10.1016/j.mcna.2004.04.013).
- DeFronzo RA & Ferrannini E 1991 Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14** 173–194. (doi:10.2337/diacare.14.3.173).

- Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) & Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2011 *Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Diagnostik, Therapie u. Nachsorge*. Praxisleitlinie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes_2011-08.pdf.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C & Del Prato S 2003 Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* **19** 259–270. (doi:10.1002/dmrr.390).
- Driul, L., Cacciaguerra, G., Citossi, A., Della Martina, M., Peressini, L. & Marchesoni, D. 2008 Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **278** 23–26. (doi:10.1007/s00404-007-0524-0).
- Egan AM, Denny MC, Al-Ramli, W., Heerey, A., Avalos, G. & Dunne, F. 2014 ATLANTIC-DIP: Excessive Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes in Women With Gestational or Pregestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **99** 212–219. (doi:10.1210/jc.2013-2684).
- Ester, W. A. & Hokken-Koelega, A.,C.,S. 2008 Polymorphisms in the IGF I and IGF Insulinresistenz genes and children born small for gestational age results of large population studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **22** 415–431.
- Fadl, H. E., Östlund, I. K. M., Magnuson, A. F. K. & Hanson, U. S. B. 2010 Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabetic Medicine* **27** 436–441.
- Ferrannini E 1998 Insulin Resistance versus Insulin Deficiency in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Problems and Prospects. *Endocrine Reviews* **19** 477–490.
- Freemark M 2006 Regulation of Maternal Metabolism by Pituitary and Placental Hormones: Roles in Fetal Development and Metabolic Programming. *Hormone Research* **65** 41–49. (doi:10.1159/000091505).
- Galán SM, Ángel Santalla H, Irene Vico Z, López Criado, M. Setefilla, Alicia Pineda L & José Luis Gallo, Vallejo 2012 Abnormal maternal body mass index and obstetric and neonatal outcome. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* **25** 308–312. (doi:10.3109/14767058.2011.575905).
- Gemeinsamer Bundesausschuss 2012 Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschaftsrichtlinien). Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes. *Deutsches Ärzteblatt* **109** 626–628.

- Gortner L 2010 Schwangerschaftsrisiko Adipositas - Konsequenzen für das Neugeborene. In *Adipositas als Risiko in der Perinatalmedizin*, pp 62–71. Eds A Plagemann & JW Dudenhausen. München: Springer Medizin.
- Gouni-Berthold, I. et al 2011 Diabetische Dyslipidämie. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 416–428. Eds H. Häring, B. Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siegert G & Koehler C 1999 Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabetic Medicine* **16** 212–218. (doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00072.x).
- Harder, Th., et al. 2010 Adipositas und perinatale Programmierung. In *Adipositas als Risiko in der Perinatalmedizin*, p 77. Eds A Plagemann & JW Dudenhausen. München: Springer Medizin.
- Hastreiter, L., Amann-Gassner, U. & Hauner, H. 2012 Optimale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. *CARDIOVASC* **3** 40–46.
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS & Ferrara A 2008 Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **198** 409.e1. (doi:10.1016/j.ajog.2007.09.028).
- Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N & Seely EW 2005 Subclinical Inflammation and Vascular Dysfunction in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **90** 3983–3988. (doi:10.1210/jc.2004-2494).
- Heni M, Kullmann S, Ketterer C, Guthoff M, Linder K, Wagner R, Stingl KT, Veit R, Staiger H & Häring H *et al.* 2012 Nasal insulin changes peripheral insulin sensitivity simultaneously with altered activity in homeostatic and reward-related human brain regions. *Diabetologia* **55** 1773–1782. (doi:10.1007/s00125-012-2528-y).
- Hermanns N 2011 Orale Glucosetoleranztest oder HbA1c- Bestimmung zur Diabetesdiagnose. *Der Diabetologe* **8** 600–601.
- Hidden U, Glitznier E, Hartmann M & Desoye G 2009 Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *Journal of Anatomy* **215** 60–68. (doi:10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x).
- Hopkins SA & Artal R 2013 The role of exercise in reducing the risks of gestational diabetes mellitus. *Women's Health* **9** 569–581. (doi:10.2217/WHE.13.52).

- Huber AR, Brunner-Agten S, Kaeslin Meyer M 2012 Eisenmangel, Gehirnentwicklung und kognitive Leistungsfähigkeit. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* **3/12** 28-35.
- Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM & Fields DA 2008 Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **198** 416.e1. (doi:10.1016/j.ajog.2007.10.796).
- Hutter S & Kainer F 2012 Gestationsdiabetes. *Gynäkologische Endokrinologie* **10** 184–189.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C & Salvatore V 2004 Increased Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Obese Children. *Diabetes Care* **27** 2506–2508.
- Ibáñez L, Ferrer A & Marcos MV 2005 Hyperandrogenism and Excess Weight Gain. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **18** 1199-1205.
- Janka HU 2011 Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 354–364. Eds H Häring, B Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Kahn CR 1994 Insulin Action, Diabetogenes, and the Cause of Type II Diabetes. *Diabetes* **43** 1066–1085. (doi:10.2337/diab.43.8.1066).
- Kautzky-Willer A & Bancher-Todesca D 2005 Endocrine Changes in Diabetic Pregnancy. In *Diabetology of Pregnancy*, pp 18–33. Eds J Djelmiš, G Desoye & M Ivanišević. Basel: Karger.
- Keelan JA, Mattes E, Tan H, Dinan A, Newnham JP, Whitehouse, Andrew J. O., Jacoby P, Hickey M & Sun K 2012 Androgen Concentrations in Umbilical Cord Blood and Their Association with Maternal, Fetal and Obstetric Factors. *PLoS ONE* **7** e42827. (doi:10.1371/journal.pone.0042827).
- Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen, Ralph W. J., Breukhoven PE & Hokken-Koelega, Anita C. S. 2012 Health Profile of Young Adults Born Preterm: Negative Effects of Rapid Weight Gain in Early Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **97** 4498–4506. (doi:10.1210/jc.2012-1716).
- Kerner W, Brückel J & Böhm, B.,O. 2004 *DDG: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Evidenzbasierte Leitlinien*. DDG-Aktualisierung 10/2004.
- Kirwan JP, Kalhan SC, Houston-Presley L & Catalano PM 2001 Clinically Useful Estimates of Insulin Sensitivity During Pregnancy. Validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **24** 1602–1607.

- Klammt J, Pfäffle R, Werner H & Kieess W 2008 IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **19** 197–205.
- Kleinwechter H 2013 Neue Leitlinie Schwangerschaftsdiabetes. -Sichtweise des Diabetologen. *GebFra Magazin* **73** 110–113.
- Kleinwechter H & Schaefer-Graf UM 2011 Schwangerschaft. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 298–307. Eds H Häring, B Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Kopp H 2011 Gerinnungssystem. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 553–560. Eds H Häring, B Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Koschinsky T 2012 Screening und Diagnostik des Gestationsdiabetes. *Der Diabetologe* **8** 632–638. (doi:10.1007/s11428-012-0930-1).
- Köster I, Huppertz E, Hauner H & Schubert I 2011 Direct Costs of Diabetes mellitus in Germany-CoDiM 2000-2007. *Exp Clinical Endocrinol Diabetes* **119** 377–385.
- Krafft A 2013 Müdigkeit und Eisenmangel-ein übersehenes und unterschätztes Problem? *Gynäkologie und Geburtshilfe* **18** 20–22.
- Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A & DiPietro L 1999 Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* **42** 113–116.
- Kullmann S, Heni M, Veit R, Ketterer C & Schick F. 2012 The Obese Brain: Association of Body Mass Index and Insulin Sensitivity with Resting State Network Functional Connectivity. *Human Brain Mapping* **33** 1052–1061.
- Lacroix M, Kina E & Hivert M 2013 Maternal/Fetal Determinants of Insulin Resistance in Women During Pregnancy and in Offspring Over Life. *Current Diabetes Reports* **13** 238–244.
- Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jøregensen T, Pedersen O & Hansen T 2009 Common Type 2 Diabetes Risk Gene variants Associate with Gestational Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **94** 145–150.
- Lauenborg J, Hansen T, Moeller Jensen D, Vetsregard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, Loch H, Pedersen O & Damm P 2004 Increasing Incidence of Diabetes After Gestational Diabetes. *Diabetes Care* **27** 1194–1199.

- Linder K, Schleger F, Ketterer C, Fritsche L, Kiefer-Schmidt I, Hennige A, Häring H, Preissl H & Fritsche A 2014 Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia* **57** 1192–1198. (doi:10.1007/s00125-014-3217-9).
- Lindsay RS 2009 Gestational diabetes: causes and consequences. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* **9** 27–31. (doi:10.1177/1474651408101644).
- Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U & Marienfeldt S 2006 Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* **55** 792–797.
- Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL, Dyer AR, McDade TW & McIntyre DH 2010 Inflammatory Mediators and Glucose in Pregnancy: Results from a Subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **95** 5427–5434. (doi:10.1210/jc.2010-1662).
- Madazli, Riza, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S & Ocak V 2008 The Incidence of Placental Abnormalities, Maternal and Cord Plasma Malondialdehyde and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Nondiabetic Controls. *Gynecologic and Obstetric Investigation* **65** 227–232. (doi:10.1159/000113045).
- Maliqueo M, Lara HE, Sánchez F, Echiburú B, Crisosto N & Sir-Petermann T 2013 Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **166** 151–155. (doi:10.1016/j.ejogrb.2012.10.015).
- Mamun AA, Mannan M & Doi S 2014 Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *obesity reviews* **15** 338–347. (doi:10.1111/obr.12132).
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J & Howard BV 2004 Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* **47** 1175–1187. (doi:10.1007/s00125-004-1448-x).
- Matthaei S 2000 Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocrine Reviews* **21** 585–617.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF & Turner RC 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28** 412–419. (doi:10.1007/BF00280883).

- McIntyre DH, Chang AM, Callaway LK & Cowley DM 2010 Hormonal and Metabolic Factors Associated With Variations in Insulin Sensitivity in Human Pregnancy. *Diabetes Care* **33** 356–360.
- Meier, J.,J., Nauck, M.,A., Schmidt, W.,E. & Gallwitz B 2002 Diagnose einer eingeschränkten Glucosetoleranz und Diabetesprävention. *Deutsches Ärzteblatt* **47** 3182–3189.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A de, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL & Oats JN *et al.* 2007 Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **30** S251–S260. (doi:10.2337/dc07-s225).
- Moltz L 2006 Prävalenz der Insulinresistenz in Abhängigkeit vom Körpergewicht für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* **66** 284–293.
- Moltz L 2008 Die primäre Insulinresistenz (pIR). *Journal of Preventive Medicine* **4** 160-169.
- Moltz L 2011 Hormonelle Imbalancen bei Frauen mit Übergewicht und Adipositas. *Medizinische Welt* **63** 7–14.
- Moltz L 2014 Primäre Prävention statt Früherkennung des DM II. Erfahrungen aus der täglichen Praxis. *Medizinische Welt* **65** 15–18.
- Moltz L & Holl RW 2010a Primäre und sekundäre Insulinresistenz: Konzentrationen von Glucose und Insulin bei normgewichtigen, anscheinend gesunden Probandinnen. *Diabetologie* **5** 372–378.
- Moltz, L. & Holl, R. 2010b Primäre und sekundäre Insulinresistenz: Konzentrationen von Glukose und Insulin bei übergewichtigen bzw. adipösen Patientinnen. *Diabetologie und Stoffwechsel* **5** 379–385.
- Moltz L & Holl RW 2012 Niedrigdosierte transdermale Östradiol-Antiandrogen-Therapie. *Gynäkologische Endokrinologie* **10** 281–288.
- Müller-Wieland D & Marx N 2011 Herzkrankheiten- Epidemiologie und Risikostratifizierung. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 365–368. Eds H Häring, B Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Nama V, Manyonda, I.,T., Onwude J. & Antonios T. F 2012 Structural Capillary Rarefaction and the Onset of Preeclampsia. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* **119** 967–974.

- Ogonowski J, Miazgowski T, Kuczyńska M, Krzyżanowska-Świniarska B & Celewicz Z 2009 Pregravid body mass index as a predictor of gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* **26** 334–338. (doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02695.x).
- Ong KK, Diderholm B, Salzano G, Wingate D, Hughes IA, MacDougall J, Acerini CL & Dunger DB 2008 Pregnancy Insulin, Glucose, and BMI Contribute to Birth Outcomes in Nondiabetic Mothers. *Diabetes Care* **31** 2193-7. (doi:10.2337/dc08-1111).
- Panel, C 2010 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* **33** 676–682.
- Plagemann, A 2004 "Fetal programming" and "functional teratogenesis": on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J. Perinat. Med.* **32** 297–305.
- Plagemann, A 2011 Maternal diabetes and perinatal programming. *Early human development* **87** 743–747.
- Plagemann A, Harder T & Dudenhausen JW 2007 Mechanismen perinataler Programmierung am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation. *Der Gynäkologe* **40** 248–255.
- Plagemann A, Harder T, Schellong K, Schulz S & Stupin JH 2012 Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **26** 641–653.
- Pirola L, Balcerzyk A, Okabe J & El-Osta A 2010 Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nature Reviews Endocrinology* **6** 665–675. (doi:10.1038/nrendo.2010.188).
- Prutsky, G.J., Domecq, J.P., Sundaresh, V., Elraiyah, T., Nabhan, M. & Prokop, L.J., et al. 2013 Screening for Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **98** 4311–4318.
- Raissouni N, Kolesnikov A, Purushothaman R, Sinha S, Bhandari S, Bhangoo A, Malik S, Mathew R, Baillargeon J & Hernandez M *et al.* 2012 Altered glucose disposition and insulin sensitivity in peri-pubertal first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology* **14** 1-5 (doi:10.1186/1687-9856-2012-14).

- Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA & Sattar N 2002 Maternal Obesity Is Associated with Dysregulation of Metabolic, Vascular, and Inflammatory Pathways. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **87** 4231–4237. (doi:10.1210/jc.2002-020311).
- Rasmussen KM, Catalano PM & Yaktine AL 2009 New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* in PMC **21** 521–526. (doi:10.1097/GCO.0b013e328332d24e).
- Ratner, R.,E., Cristophi, C.,A., Metzger, B.,E., Dabelea D & Bennett, P.,H. 2008 Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93** 4774–4779.
- Reaven, G.M. 1988 Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* **12** 1595–1607.
- Retnakaran R & Shah BR 2009 Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal* **181** 371–376. (doi:10.1503/cmaj.090569).
- Rittig K 2011 Pathophysiologie des diabetesassoziierten Makroangiopathie. In *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6., vollständig überarb. und erw. Aufl, pp 383–385. Eds H Häring, B Gallwitz, D Müller-Wieland & K Usadel. Stuttgart: Thieme.
- Roman R, Iniguez G, Salazar T, Avila A, Barrera A, Mericq V, Attie, K., M. & Cassorla F 2008 Relationship between Insulin Sensitivity and IGF-I Sensitivity in Low Birth Weight Prepubertal Children. *Hormone Research* **70** 73–78.
- Schaefer-Graf UM 2008 Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Welche Patientin soll man screenen? *Gynäkologie und Geburtshilfe* **4** 14–21.
- Schaefer-Graf, U.M., Graf, K., Kulbacka, I., Kjos, S.L., Dudenhausen, J.W. & Vetter, K., et al. 2008 Maternal Lipids as Strong Determinants of Fetal Environment and Growth in Pregnancies With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **31** 1858–1863.
- Schaefer-Graf UM & Vetter K 2002 Screening Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Der Gynäkologe* **35** 652–660.
- Schauf B, Abele H & Wallwiener D 2005 Schwangerschaft und Neugeborene von Müttern mit Gestationsdiabetes. Teil1: Pathophysiologie und Diagnostik. *gyn* **10** 101–102.
- Schellong, K., Rodekamp, E., Harder, T., Dudenhausen, J.W. & Plagemann, A. 2008 Perinatale Prägung und lebenslange Krankheitsrisiken. *Der Gynäkologe* **41** 303–312.

- Schiel R, Beltschikow W, Radon S, Kramer G & Perenthaler T 2007 Increased Carotid Intima-Media Thickness And Associations with Cardiovascular Risk Factors in Obese and Overweight Children and Adolescents. *European Journal of Medical Research* **12** 503–508.
- Shah, A.S., Dolan, L.M., Khoury, P.R., Gao, Z., Kimball, T.R. & Urbina, E.M. 2015 Severe Obesity in Adolescents and Young Adults Is Associated With Subclinical Cardiac and Vascular Changes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **100** 2751–2757.
- Simmons R, Echouffo- Tcheugui, J.,B., Sharp,St.,L., Sargeant L, A., Williams, K.,M., Prevost, A.,T., Kinmonth, A.,L.Wareham, N.,J. & Griffin, S., J. 2012 Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (Addition -Cambridge): a cluster- randomised controlled trial. *The Lancet* **380** 1741–1748.
- Singleton JR, Smith AG, Russell JW & Feldman EL 2003 Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* **52** 2867–2873. (doi:10.2337/diabetes.52.12.2867).
- Stamilio,D.,M., Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM & Macones GA 2004 False- Positive 1- Hour Glucose Challenge Test and Adverse Perinatal Outcomes. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* **103** 148–156.
- Statistische Bundesamt 2012 *Bevölkerung - Geburten. Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt ihrer lebend geborenen Kinder in Deutschland.* <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutteralter.html>.
- Stothard KJ, Tennant, Peter W. G., Bell R & Rankin J 2009 Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies. *JAMA* **301** 636. (doi:10.1001/jama.2009.113).
- Stupin JH 2013 Gestationsdiabetes. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* **9** 60–73.
- The HAPO Study Cooperative Research Group 2008 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine* **358** 1991–2002.
- Thornton CA, Jones RH, Doekhie A, Bryant AH, Beynon AL & Davies JS 2011 Inflammation, Obesity, and Neuromodulation in Pregnancy and Fetal Development. *Advances in Neuro-immune Biology* **1** 193–203. (doi:10.3233/NIB-2011-015).
- Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, Sartorius T, Stingl KT, Heni M, Ketterer C, Stefan N, Machann J & Schleicher E *et al.* 2012 High cerebral insulin sensitivity is associated with loss of body fat during lifestyle intervention. *Diabetologia* **55** 175–182. (doi:10.1007/s00125-011-2309-z).

- Tura A, Grassi A, Winhofer Y, Guolo A, Pacini G, Mari A, Kautzky-Willer A & Manco M 2012 Progression to Type 2 Diabetes in Women with Former Gestational Diabetes: Time Trajectories of Metabolic Parameters. *PLoS ONE* **7** e50419. (doi:10.1371/journal.pone.0050419).
- Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgret S, Alison M & Gaucherand P 2007 Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *European Journal of Endocrinology* **157** 605–612.
- Versorgungsleitlinie N 2013 Therapie des Typ-2-Diabetes. *Dtsch Arztebl International* **110** 1875–1878.
- Villamor E & Cnattingius S 2006 Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* **368** 1164–1170. (doi:10.1016/S0140-6736(06)69473-7).
- Watve MG & Yajnik CS 2007 Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evolutionary Biology* **7** 61. (doi:10.1186/1471-2148-7-61).
- Werner, E.,F., Pettker, C.,M., Zuckerwise L, Reel M, Funai, E., F., Henderson J & St. Thung 2012 Screening for Gestational Diabetes Mellitus: Are the Criteria Proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Cost- Effective? *Diabetes Care* **35** 529–535.
- Wilkin TJ & Murphy MJ 2006 The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. *International Journal of Obesity* **30** 1056–1061. (doi:10.1038/sj.ijo.0803317).
- Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker, J.,L. & Thadhani R 2002 First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **87** 1563–1568.
- World Health Organization (WHO) 2000 Obesity: preventing and managing the global epidemic, Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894).
- Xita N & Tsatsoulis A 2006 Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **91** 1660–1666. (doi:10.1210/jc.2005-2757).

Danksagung

Ich danke

den Herren Professoren Moltz und Holl
für ihre fachliche Unterstützung,

meiner Familie
für ihre Geduld

und allen anderen Beteiligten.

Vita

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

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Beatrice Asmus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Die Bedeutung der Insulinresistenz in der Schwangerschaft und beim Gestationsdiabetes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht.

Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift