

Aus dem Sankt Joseph Krankenhaus Berlin – Tempelhof,
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

In utero Messung des subcutanen Fettgewebes bei Feten in
Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes mellitus

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Giese

aus Königstein / Taunus

Gutachter: 1. PD Dr. med. U. M. Schäfer-Graf
2. Prof. Dr. med. W. Klockenbusch
3. PD Dr. med. A. Kubilay Ertan

Datum der Promotion: 3. 9. 2010

FÜR H. DIEKEL UND MEINE ELTERN

Inhaltsverzeichnis		S. I
Abkürzungen		S. VII
Tabellen- und Abbildungsnachweis		S. IX
I. Einleitung		
1.1	Definition des GDM	S. 1
1.2	Physiologie des Glucosestoffwechsels und Pathophysiologie des GDM	S. 2
1.3	Risikofaktoren für GDM	S. 2
1.4	Diagnose des GDM	S. 3
1.5	Screening	S. 4
1.6	Therapie	S. 4
1.6.1	Blutzuckerselbstkontrolle	S. 5
1.6.2	Ernährungsumstellung	S. 5
1.6.3	Körperliche Aktivität	S. 5
1.6.4	Insulintherapie	S. 6
1.7	Mütterliche Komplikationen	S. 6
1.7.1	Akute Folgen	S. 7
1.7.2	Langzeitfolgen	S. 7
1.8	Kindliche Komplikationen	S. 8
1.8.1	Akute Folgen	S. 8
1.8.1.1	Folgen in utero	S. 8
1.8.1.2	Peri- und postpartale Folgen	S. 9
1.8.2	Langzeitfolgen	S. 10
2.	Fetales Wachstum und Einflussfaktoren	S. 10
2.1	Pathologie des fetalen Wachstums, fetale Makrosomie	S. 12
3.	Lipidstoffwechsel in der Schwangerschaft	S. 13
3.1	Physiologie des Lipidstoffwechsels in der Schwangerschaft	S. 13
3.2	Lipidstoffwechsel bei Schwangerschaften mit GDM	S. 14
3.3	Adiponectin	S. 15
4.	Sonografie in der Schwangerschaft	S. 15
4.1	Messung des subcutanen Fettgewebes im Ultraschall	S. 16
5.	Mechanische Messung der neonatalen Hautfalten per Skinfold Kaliper	S. 18
6.	Fragestellung	S. 21

II.	Methoden	
1.	Studienkollektiv	S. 25
2.	Management des GDM	S. 25
2.1	Diagnose	S. 25
2.2	Therapie	S. 26
3.	Datenerhebung	S. 26
3.1	Anamnese	S. 27
3.2	Glucoseparameter	S. 27
3.3	Parameter des Lipidstoffwechsels	S. 28
3.3.1	Triglyceride und Glycerol	S. 28
3.3.2	Cholesterol	S. 28
3.3.3	HDL	S. 29
3.3.4	LDL	S. 29
3.3.5	Freie Fettsäuren (FFA)	S. 29
3.3.6	Adiponectin, Insulin	S. 30
3.4	Sonografie	S. 30
3.5	Entbindung und Fetal Outcome	S. 31
3.6	Nabelschnurblut	S. 32
3.7	Anthropometrische Messungen	S. 32
4.	Statistische Auswertung	S. 33
III.	Ergebnisse	
1.	Kollektivbeschreibung	S. 35
1.1	Patientinnen	S. 35
1.2	Neonatales Outcome	S. 36
2.	Perzentilenerhebung für die Messung des subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel	S. 37
2.1	Subcutanes Fettgewebe Abdomen (ST abd)	S. 37
2.1.1	Vergleich der erhobenen Perzentilen für die ST abd mit Werten der Literatur	S. 39
2.2	Subcutanes Fettgewebe Oberschenkel (ST os)	S. 40
2.3	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe am Abdomen (ST abd) mit den Werten für das Subcutangewebe am Oberschenkel (ST os)	S. 44

3.	Vergleich der Werte für das subcutane Gewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit fetalen, neonatalen und maternalen Parametern	S. 44
3.1	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit fetalen und neonatalen biometrischen Parametern	S. 44
3.1.1	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den anderen Parametern der Biometrie	S. 44
3.1.2	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit neonatalen Parametern	S. 46
3.2	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den maternalen Stoffwechselfparametern	S. 48
3.2.1	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den maternalen Glucosewerten	S. 48
3.2.1.1	Maternale Nüchternblutzuckerwerte	S. 48
3.2.1.2	Postprandiale maternale Blutzuckerwerte	S. 49
3.2.1.3	Maternale Insulinwerte und Insulin-Glucose-Ratio	S. 50
3.2.2	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den mütterlichen Lipidwerten	S. 51
3.2.2.1	Gesamtcholesterol	S. 51
3.2.2.2	Triglyceride	S. 52
3.2.2.3	Freie Fettsäuren (FFA)	S. 54
3.2.2.4	Glycerol	S. 55
3.2.2.5	HDL	S. 56
3.2.2.6	LDL	S. 57
3.2.2.7	Maternales Adiponectin	S. 58
3.3	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit mütterlichen anthropometrischen Parametern	S. 59
3.3.1	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit der mütterlichen Gewichtszunahme	S. 59
3.3.2	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit dem maternalen BMI vor Schwangerschaft	S. 60

3.4	Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit serologischen Bestimmungen aus dem Nabelschnurblut	S. 61
3.4.1	Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut	S. 61
3.4.2	Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut	S. 64
4.	Messung des subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel per Skinfold Kaliper	S. 67
4.1	Ergebnisse der per Skinfold Kaliper erhobenen Werte	S. 67
4.1.1	Subcutanes Fettgewebe Abdomen (SK abd)	S. 67
4.1.2	Subcutanes Fettgewebe Oberschenkel (SK os)	S. 67
4.2	Vergleich des subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel, gemessen vor Geburt per Ultraschall (ST) und nach Geburt gemessen per Skinfold Kaliper (SK)	S. 68
5.	Tabellarische Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse	S. 69
IV.	Diskussion	
1.	Studienpopulation	S. 73
1.1	Patientinnen	S. 73
1.2	Entbindung und Fetal Outcome	S. 74
2.	Sonografische Messungen des subcutanen Fettgewebes an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os)	S. 75
2.1	Entwicklung des subcutanen Fettgewebes	S. 75
2.2	Vergleich der Messwerte an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit Werten der Literatur	S. 76
2.3	Geschlechtliche Unterschiede in Hinsicht auf das subcutane Fettgewebe	S. 77
3.	ST abd und ST os im Verhältnis zu anderen Parametern der Biometrie	S. 78
4.	ST abd und ST os im Verhältnis zu neonatalen Parametern	S. 79
5.	ST abd und ST os im Verhältnis zu maternalen Stoffwechselfparametern	S. 81
5.1	Maternale Parameter des Glucosestoffwechsels	S. 81
5.1.1	Maternale Glucosewerte	S. 81
5.1.2	Maternale Insulinwerte und Insulin-Glucose-Ratio	S. 82

5.2	Maternale Parameter des Lipidstoffwechsels	S. 83
5.2.1	Maternale Cholesterolverte	S. 84
5.2.2	Maternale Triglyceridwerte	S. 85
5.2.3	Maternale FFA	S. 87
5.2.4	Maternale Glycerolverte	S. 88
5.2.5	Maternale HDL-Werte	S. 89
5.2.6	Maternale LDL-Werte	S. 90
5.2.7	Maternales Adiponectin	S. 91
6.	ST abd und ST os im Verhältnis zu maternalen anthropometrischen Parametern	S. 92
6.1	Maternale Gewichtszunahme	S. 92
6.2	Maternaler BMI vor der Schwangerschaft	S. 93
7.	ST abd und ST os im Verhältnis zu serologischen Bestimmungen des Nabelschnurbluts	S. 94
7.1	Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut	S. 94
7.1.1	Nabelschnurglucose	S. 94
7.1.2	Nabelschnurinsulin und Insulin-Glucose-Ratio	S. 95
7.2	Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut	S. 96
8.	Bestimmung der neonatalen Hautfaltendicken per Skinfold Kaliper an Abdomen und Oberschenkel	S. 98
8.1	Vergleich mit Werten der Literatur	S. 99
8.2	Vergleich der antenatalen und postnatalen Messungen	S. 100
9.	Kritische Anmerkungen und weitere Aussichten	S. 101
V.	Zusammenfassung	S. 103
	Literaturverzeichnis	S. 107
	Erklärung an Eides Statt	S. 121
	Lebenslauf	S. 123
	Danksagung	S. 125

Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Abdomenumfang
BIP	Biparietaler Durchmesser
BMI	Body mass index
BZ	Blutzucker
BZTP	Blutzuckertagesprofil
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Diabetes mellitus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbant assay
ET	Errechner Termin
FFA	Freie Fettsäuren, free fatty acids
FL	Femurlänge
FOD	Frontooccipitaler Durchmesser
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GH	Growth hormone
HDL	High density lipoprotein
HPL	Humanes Placentalactogen
IGF	Insulin like growth factor
IGT	Impaired glucose tolerance
IUGR	Intrauterine growth retardation
KU	Kopfumfang
LDL	Low density lipoprotein
LGA	Large for gestational age
LPL	Lipoproteinlipase
MBG	Mean blood glucose concentration
NApH	Nabelarterien-pH
NVpH	Nabelvenen-pH
oGTT	Oraler Glucosetoleranztest

pp	Postprandial
SGA	Small for gestational age
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
VLDL	Very low density lipoprotein
%ile	Perzentile

Tabellen- und Abbildungsnachweis

1.	Tabellen	
Tabelle 1:	Grenzwerte oGTT	S. 3
Tabelle 2:	Ein- und Ausschlusskriterien	S. 25
Tabelle 3:	Maternale Eigenschaften	S. 35
Tabelle 4:	Ethnische Herkunft	S. 35
Tabelle 5:	Diabetes mellitus in der Anamnese	S. 35
Tabelle 6:	Komplikationen in der Schwangerschaft	S. 36
Tabelle 7:	Geburtsdaten	S. 36
Tabelle 8:	Einteilung nach Gestationsalter	S. 37
Tabelle 9:	Messwerte ST abd	S. 38
Tabelle 10:	75. Perzentile ST abd	S. 38
Tabelle 11:	90. Perzentile ST abd	S. 38
Tabelle 12:	Vergleich der Werte für die ST abd Larciprete (2003) vs. Giese	S. 40
Tabelle 13:	Messwerte ST os	S. 41
Tabelle 14:	75. Perzentile ST os	S. 42
Tabelle 15:	90. Perzentile ST os	S. 42
Tabelle 16:	Messwerte ST os (Absolut)	S. 43
Tabelle 17:	Korrelation zwischen ST abd und ST os	S. 44
Tabelle 18:	Korrelation zwischen ST abd und AU	S. 45
Tabelle 19:	Korrelation zwischen ST os und AU	S. 45
Tabelle 20:	AU bei Feten \leq ST abd 75. Perzentile, ST abd \leq 90. Perzentile, ST os \leq 75. Perzentile	S. 46
Tabelle 21:	Korrelation zwischen ST abd und Geburtsgewicht	S. 46
Tabelle 22:	Korrelation zwischen ST os und Geburtsgewicht	S. 46
Tabelle 23:	Korrelation zwischen ST abd, ST os präpartal und kindlicher fat mass	S. 48
Tabelle 24:	Nüchternblutzuckerwerte im Studienkollektiv	S. 49
Tabelle 25:	postprandiale Blutzuckerwerte 2 h pp. im Studienkollektiv	S. 49
Tabelle 26:	Maternales Insulin und maternale Insulin-Glucose-Ratio bei ST abd \leq 75. Perzentile	S. 50

Tabelle 27:	Cholesterolverte im Studienkollektiv	S. 51
Tabelle 28:	Cholesterolverte in unkomplizierten Schwangerschaften	S. 51
Tabelle 29:	Triglyceridwerte im Studienkollektiv	S. 52
Tabelle 30:	Triglyceridwerte in unkomplizierten Schwangerschaften	S. 52
Tabelle 31:	Triglyceridwerte in Schwangerschaften mit GDM	S. 52
Tabelle 32:	Korrelation zwischen Triglyceriden und ST abd	S. 53
Tabelle 33:	Korrelation zwischen Triglyceride und ST os	S. 53
Tabelle 34:	Vergleich Messwerte Triglyceride (mg/dl) bei ST abd und ST os \leq 75. Perzentile	S. 54
Tabelle 35:	Maternale FFA-Werte ($\mu\text{mol/l}$) im Studienkollektiv	S. 54
Tabelle 36:	FFA ($\mu\text{mol/l}$) in unkomplizierten Schwangerschaften	S. 54
Tabelle 37:	Glycerol ($\mu\text{mol/ml}$) im Studienkollektiv	S. 55
Tabelle 38:	Glycerol in unkomplizierten Schwangerschaften	S. 55
Tabelle 39:	HDL-Werte (mg/dl) im Studienkollektiv	S. 56
Tabelle 40:	HDL-Werte in unkomplizierten Schwangerschaften	S. 57
Tabelle 41:	LDL-Werte im Studienkollektiv	S. 57
Tabelle 42:	LDL-Werte in unkomplizierten Schwangerschaften	S. 57
Tabelle 43:	Korrelation zwischen LDL und ST abd	S. 58
Tabelle 44:	Vergleich Messwerte LDL bei ST abd \leq 90. Perzentile und 95. Perzentile nach Larciprete	S. 58
Tabelle 45:	Wünschenswerte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft	S. 60
Tabelle 46:	Einteilung des BMI	S. 60
Tabelle 47:	Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut	S. 61
Tabelle 48:	Korrelation zwischen ST abd, ST os vor Partus und Nabelschnurinsulinwerten	S. 62
Tabelle 49:	Häufigkeitsverteilung ST abd und ST os vor Partus bei fetalem Hyperinsulinismus sub partu	S. 63
Tabelle 50:	Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut	S. 64
Tabelle 51:	Korrelation zwischen ST abd, ST os vor Partus und Adiponectin im Nabelschnurblut	S. 66
Tabelle 52:	Subcutanes Fettgewebe am Abdomen gemessen per Skinfold Kaliper (SK abd) (mm)	S. 67
Tabelle 53:	Subcutanes Fettgewebe Oberschenkel gemessen per Skinfold Kaliper (SK os) (mm)	S. 68

Tabelle 54:	Korrelation zwischen ST und SK	S. 68
Tabelle 55:	Tabellarische Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse im Studienverlauf	S. 69
2. Abbildungen		
Abb. 1:	Diabetische Fetopathie	S. 9
Abb. 2:	Messung der ST abd und der ST os	S. 31
Abb. 3:	Holtain Skinfold Kaliper (Quelle: Online Katalog Holtain Inc.), Messung der neonatalen Hautfalten per Skinfold Kaliper	S. 33
Abb. 4:	ST abd über den Schwangerschaftsverlauf	S. 37
Abb. 5:	Perzentilen ST abd männlich	S. 39
Abb. 6:	Perzentilen ST abd weiblich	S. 39
Abb. 7:	ST os über den Schwangerschaftsverlauf	S. 41
Abb. 8:	Perzentilen ST os männlich	S. 42
Abb. 9:	Perzentilen ST os weiblich	S. 43
Abb. 10:	Korrelation zwischen ST abd und ST os	S. 44
Abb. 11:	Korrelation zwischen ST abd und AU, Korrelation zwischen ST os und AU	S. 45
Abb. 12:	Korrelation zwischen ST abd (präpartal) und Geburtsgewicht, ST os (präpartal) und Geburtsgewicht	S. 47
Abb. 13:	Geburtsgewicht bei Kindern mit präpartaler ST abd \leq 75., 90. Perzentile, ST abd \geq 95. Perzentile nach Larciprete und ST os \leq 75. Perzentile	S. 47
Abb. 14:	Korrelation zwischen ST abd, ST os präpartal und fat mass	S. 48
Abb. 15:	Korrelation zwischen ST abd und maternalem Insulin präpartal, ST abd und Insulin-Glucose-Ratio präpartal	S. 50
Abb. 16:	Korrelation zwischen ST abd und Triglyceride über den Schwangerschaftsverlauf (28/0 – 40/0 SSW), ST os präpartal und Triglyceride präpartal	S. 53
Abb. 17:	Korrelation zwischen ST abd und Glycerol präpartal, ST os und Glycerol präpartal	S. 56
Abb. 18:	Korrelation zwischen ST abd präpartal, ST os präpartal und Nabelschnurinsulin	S. 62

Abb. 19:	Nabelschnurinsulinwerte bei Feten mit präpartaler ST abd </> 75. Perzentile, ST os </> 75./90. Perzentile	S. 62
Abb. 20:	Korrelation zwischen ST abd präpartal und Insulin/Glucose-Ratio Nabelschnur	S. 63
Abb. 21:	Korrelation zwischen ST abd und HDL Nabelschnurblut	S. 65
Abb. 22:	Korrelation zwischen ST abd, ST os präpartal und Nabelschnur- adiponectin	S. 66
Abb. 23:	Korrelation zwischen SK abd und SK os	S. 68
Abb. 24:	Korrelation zwischen ST abd präpartal und SK abd, ST os präpartal und SK os	S. 68

I. Einleitung

Gestationsdiabetes nimmt weltweit zu und ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft.

In der Schwangerschaft und unter der Geburt kommt es zu erhöhten Komplikationsraten für Mutter und Kind. Auch auf lange Sicht kann der Gestationsdiabetes einen Einfluss auf die mütterliche und kindliche Gesundheit ausüben (DGGG 2008).

Da die Rate an Patientinnen mit einer Adipositas vor allem in den industrialisierten Ländern zunimmt (Schäfer-Graf 2008) und die Anzahl an älteren Schwangeren, z. T. als Folge des zunehmenden Einflusses der Reproduktion, steigt, nimmt auch die Häufigkeit des Gestationsdiabetes zu. Auch wenn die Diagnostik des GDM noch keinen Einzug in die Mutterschaftsrichtlinien erhalten hat, werden immer mehr Kolleginnen und Kollegen im ambulanten und klinischen Bereich durch die Bemühungen der Fachgesellschaften für das Problem des Gestationsdiabetes sensibilisiert und zunehmend werden Gestationsdiabetessprechstunden eingerichtet, so dass die Diagnose und damit auch die Zahl der behandelten Patientinnen in Zukunft steigen wird.

Schon vor hundert Jahren wurden die negativen Auswirkungen von Glukosurie und Kohlenhydratunverträglichkeit auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft beschrieben (Williams JW.1909).

1917 berichtete Elliot P. Joslin über eine Patientin, die „Zucker in der Schwangerschaft entwickelte, der - nachdem sie ein totes Kind geboren hatte - wieder verschwand“ (Joslin EP. 1917).

1.1 Definition des GDM

Der Gestationsdiabetes ist als eine erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glucosestoffwechselstörung definiert, unabhängig davon, ob ein vorbestehender unerkannter Diabetes mellitus zugrunde liegt, oder ob die Störung durch die Schwangerschaft hervorgerufen wurde (Kjos 1999, American Diabetes Association 2001).

Zur Inzidenz des GDM werden in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben gemacht, bedingt durch regional unterschiedliche Bewertungskriterien und ethnische Unterschiede im Schwangerenkollektiv. Eine Diagnostik in Hinsicht auf Glucosestoffwechselstörungen in der Schwangerschaft wird zunehmend durchgeführt und die Rate an Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter nimmt zu (Schäfer-Graf 2008). Es werden Zahlen von < 1% bis > 20%

angegeben (DGGG 2008). Im Mittel zeigt sich eine Häufigkeit von 3-5% (Schäfer-Graf 2002). Damit gehört der GDM zu den häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft. In der Perinatalerhebung für das Jahr 2008 wurde als Schwangerschaftskomplikation in 3,4 % ein Gestationsdiabetes angegeben.

1.2 Physiologie des Glucosestoffwechsels und Pathophysiologie des GDM

In der Schwangerschaft besteht generell eine diabetogene Stoffwechsellaage, bedingt durch eine antiinsulinäre Wirkung der Hormone HPL, plazentares Wachstumshormon, Estriol, Progesteron, Prolactin, Kortisol und Thyroxin. Die Glucosekonzentrationen sind durch die resultierende periphere Insulinresistenz erhöht. Durch den erhöhten Blutzuckerspiegel erfolgt eine erhöhte mütterliche Insulinausschüttung - bis auf das doppelte des Normwertes - und transplazentar wird Glucose an den Fet weitergegeben (Kühl 1991). Dieses führt zu einem deutlich erhöhten Nährstoffangebot an den Fet, welches u. U. deutlich über den normalen Anforderungen für das fetale Wachstum und die fetale Entwicklung liegt (Parretti 2003).

Ist das mütterliche Pankreas nicht in der Lage, den erhöhten Bedarf an Insulin zu decken, kommt es zur Entstehung eines GDM. Der Gestationsdiabetes ist somit ein Zustand des relativen Insulinmangels durch eine eingeschränkte Kapazität der β -Zellen der pankreatischen Langerhansinseln, welche nicht in der Lage sind, den schwangerschaftsbedingten Mehrbedarf an Insulin adäquat auszugleichen (Buchanan 1990). Der Anstieg der o.g. Hormone erfolgt exponentiell jenseits der 20. SSW, so dass sich eine diabetogene Stoffwechsellaage in der Regel ab dem frühen zweiten Trimenon ausbildet (Bühling 2004).

1.3 Risikofaktoren für GDM

Die Risikofaktoren können in drei Gruppen aufgeteilt werden.

Mütterliche Risikofaktoren:

- Alter > 35 Jahre
- Adipositas mit BMI > 27 kg/m²
- ethnische Zugehörigkeit

Anamnestische Risikofaktoren:

- Diabetes bei Eltern/Geschwistern
- GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- Z. n. Geburt eines Kindes > 4000 g, bzw. Geburtsgewicht > 90. Perzentile
- Z. n. Totgeburt
- schwere kongenitale Fehlbildung in einer vorausgegangenen Schwangerschaft
- habituelle Abortneigung mit ≥ 3 Fehlgeburten in Folge

Die aktuelle Schwangerschaft betreffende Risikofaktoren:

- Glucosurie
- Gewichtszunahme >15 kg
- diabetesspezifische Symptome
- fetale Makrosomie
- Blutglucosewerte > 200 mg/dl bei spontanen Messungen

(Kjos 1999, Bühling 2004, DGGG 2008)

Die Wiederholungswahrscheinlichkeit liegt bei 35,6 %, als wichtigste Prädiktoren gelten das Gewicht der Mutter vor der Schwangerschaft und das Geburtsgewicht des Kindes in der ersten Schwangerschaft mit GDM (MacNeill 2001).

1.4 Diagnose des GDM

Zur Diagnose des GDM wird in Deutschland ein standardisierter oraler Glucosetoleranztest (oGTT) mit einer Glucosebelastung von 75 g durchgeführt.

Die Diagnose GDM wird gestellt, wenn mindestens zwei der gemessenen Blutzuckerwerte die unten genannten Grenzwerte erreichen bzw. überschreiten.

Die z. Zt. am weitesten verbreiteten Grenzwerte basieren auf den von O’Sullivan erhobenen Grenzwerten, modifiziert nach Carpenter und Coustan und werden von der DGGG empfohlen (DGGG 2008).

Messzeitpunkt	kapilläres Vollblut (mg/dl)	venöses Vollblut (mg/dl)
nüchtern	≥ 90	≥ 95
nach 1 h	≥ 180	≥ 180
nach 2 h	≥ 155	≥ 155

Tabelle 1: Grenzwerte oGTT

Überschreitet nur ein Messwert die Grenzwerte, spricht man von einer eingeschränkten Glucosetoleranz (IGT). Es ist zu erwarten, dass die o. g. Grenzwerte nach Auswertung der HAPO-Studie modifiziert werden und eine internationale Anpassung zur Diagnostik des GDM erfolgt (Schäfer-Graf 2009).

1.5 Screening

Die Deutsche Diabetesgesellschaft, die DGGG und die American Diabetes Association fordern ein Screening für GDM in der 24. – 28. SSW, bei Vorliegen von Risikofaktoren (s. 1.3) schon im ersten Trimenon (ADA 2001, DGGG 2008).

In Deutschland hat das Screening auf GDM noch keinen Einzug in die Mutterschaftsrichtlinien gefunden. Nur bei Risikofaktoren für einen GDM soll ein oGTT erfolgen, hierdurch werden allerdings nur 50 % der Patientinnen mit einem GDM erfasst. Die in den Mutterschaftsrichtlinien als Screening vorgeschriebene Erfassung einer Glucosurie hat nur eine Sensitivität < 10 %.

Als Screeningtest dient ein 50g-Glucosebelastungstest. Bei einer Blutzuckerkonzentration ≥ 140 mg/dl eine Stunde nach Verabreichen der Testlösung besteht ein Verdacht auf einen GDM und ein oGTT sollte angeschlossen werden. Bei dem empfohlenen Grenzwert von 140 mg/dl werden 90 % der Gestationsdiabetikerinnen erfasst.

1.6 Therapie

Die Therapie des GDM basiert auf einem Vier-Säulen-Modell aus Blutzuckerkontrollen, Ernährungsumstellung, körperlicher Aktivität und Insulintherapie.

Ziel der Therapie ist es, Blutzuckerwerte nüchtern, bzw. präprandial von < 90 mg/dl, eine Stunde postprandial < 140 mg/dl und zwei Stunden postprandial < 120 mg/dl zu erreichen.

Ca. 20 - 30 % der Patientinnen benötigen eine Insulintherapie (Schäfer-Graf 2008).

Bei einer Insulintherapie sollten die Blutzuckerwerte präprandial nicht unter 60 mg/dl gesenkt werden. Die Schwangere sollte in einer Diabetesschwerpunkteinrichtung betreut werden. Die Zeitpunkte der Wiedervorstellung müssen der Stoffwechsellage angepasst werden, die Zeiträume sollten zwei Wochen nicht überschreiten.

1.6.1 Blutzuckerselbstkontrolle

Die Patientin sollte ihre Blutzuckerwerte mit einem Handmessgerät selbst kontrollieren. Hierzu sollte sie Blutzuckertagesprofile (BZTP) erstellen; die Häufigkeit der BZTP richtet sich individuell nach der Stoffwechsellage der Patientin und muss laufend individuell angepasst werden. Ein BZTP besteht aus drei präprandialen und drei postprandialen Messwerten. Ggf. sollte das BZTP durch einen Nachtwert ergänzt werden.

1.6.2 Ernährungsumstellung

Jede Patientin mit einem GDM sollte eine individuelle Ernährungsberatung erhalten. Der Kalorienbedarf einer Schwangeren im zweiten und dritten Trimenon beträgt ca. 30 kcal/kg KG, bei Patientinnen mit einem BMI > 27 kg/m² sollte die Kalorienzufuhr auf 25 kcal/kg KG gesenkt werden. Die Nahrungszufuhr sollte auf drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten verteilt werden. 50 % sollten mit Kohlenhydraten, 30 % mit Fetten und 20 % mit Proteinen abgedeckt werden. Eine Gewichtsreduktion um 1-2 kg, bzw. eine Gewichtsstagnation ist hierunter häufig und unbedenklich, wenn keine Ketonkörper ausgeschieden werden (Schäfer-Graf 2002, DGGG 2008).

1.6.3 Körperliche Aktivität

Durch regelmäßige körperliche Aktivität kann eine Senkung des Blutzuckerspiegels erreicht und somit u. U. eine Insulintherapie vermieden werden. Hierbei wird Glucose zur Energiegewinnung verbraucht und langfristig die Insulinsensitivität verbessert (Bung 1991). Geeignet sind Ausdauersportarten, v. a. postprandial durchgeführt. Sinnvoll sind Aktivitäten, die der Belastung einer Schwangerschaft angepasst sind, wie z. B. Fahrradfahren, Schwimmen oder Walking. Bei körperlichen Einschränkungen durch die Schwangerschaft wie z. B. bei einer Zervixinsuffizienz kann auf angepasste Bewegungsübungen wie z. B. ein hierfür entwickeltes Armsportprogramm ausgewichen werden (www.schwangerschaftsdiabetes.de).

1.6.4 Insulintherapie

Kann durch diätetische Maßnahmen und Bewegung das Ziel der Blutzuckereinstellung nicht erreicht werden, sollte eine Therapie mit Insulin begonnen werden. Die DGGG empfiehlt die Einstellung auf Insulin, wenn in einer Woche in zwei BZTP mindestens zwei Blutzuckerwerte die Grenzwerte von 90 mg/dl nüchtern oder 120 mg/dl zwei Stunden postprandial überschreiten (DGGG 2008). Das fetale Wachstum sollte mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Korrelationen zwischen Fruchtwasserinsulinkonzentrationen, gewonnen bei Amniozentesen, mit sonographisch gemessenen AU-Werten zeigten eine enge Beziehung zwischen Höhe des Fruchtwasserinsulins und dem fetalen Abdomenumfang (Schäfer-Graf 2003). Ein fetaler AU < 75. Perzentile schließt einen schweren fetalen Hyperinsulinismus weitgehend aus. Nur wenig erhöhte Fruchtwasserinsulinwerte können mit einem normalen Wachstum des fetalen Abdomens einhergehen. Es konnte gezeigt werden, dass bei normalem fetalen Wachstum mit einem AU < 75. Perzentile eine mäßige maternale Hyperglycämie ohne erhöhte fetale Morbidität toleriert werden kann (Schäfer-Graf 2004), so wird ggf. eine Wachstumsrestriktion durch zu straffe Blutzuckereinstellung der Mutter vermieden. Bei moderaten mütterlichen Blutzuckerwerten und vermehrtem fetalen Wachstum im Sinne eines AU > 75. Perzentile kann eine frühzeitig indizierte Insulintherapie die Makrosomierate und die damit vergesellschaftete fetale Morbidität und Mortalität deutlich senken. Zur Insulintherapie werden Humaninsuline verwendet, Kurzzeit-Insulinanaloga (Lispro[®]) sind z. T. zugelassen, während dies für Langzeit-Insulinanaloga nicht gilt.

Orale Antidiabetika sind zur Therapie des Gestationsdiabetes bisher kontraindiziert und nicht zugelassen. Es existieren Studien zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen bei GDM, in denen diese als eine Alternative zur Insulintherapie dargestellt werden. Auch zu Glibenclamid im Vergleich zu Insulin wurden Studien durchgeführt (Langer et al 2000). Das Biguanid Metformin wird zur Therapie bei Polyzystischem-Ovar-Syndrom und Kinderwunsch eingesetzt. Zurzeit sollte die Therapie mit oralen Antidiabetika nur in Studien erfolgen.

1.7 Mütterliche Komplikationen

Die Häufigkeit und Ausprägung der mütterlichen Komplikationen des GDM stehen in einem kontinuierlichen positiven Zusammenhang mit den maternalen Glucosewerten (Kjos et al. 1999, Schäfer-Graf 1998, Parretti 2003, The HAPO Study Cooperative Research Group 2008).

1.7.1 Akute Folgen

Harnwegsinfektionen bis hin zur Pyelonephritis und Infekte im vulvovaginalen Bereich - hier v. a. Candidamykosen - kommen gehäuft vor. Durch Infekte kann eine vorzeitige Wehentätigkeit ausgelöst und somit eine Frühgeburt eingeleitet werden. Auch ein bei GDM vermehrt vorkommendes Polyhydramnion, wahrscheinlich durch fetale glucosuriebedingte Polyurie, kann zu einer vorzeitig einsetzenden Wehentätigkeit führen, die fetale Makrosomie kann frühzeitige Kontraktionen des Myometriums fördern. Somville gibt die Häufigkeit behandlungsbedürftiger vorzeitiger Wehentätigkeit bei optimaler Stoffwechseleinstellung mit 15% an (Somville 1992). Die Behandlung der vorzeitigen Wehen mit β -Mimetika zur Tokolyse und Cortikoiden zur Induktion der Lungenreife des Feten kann durch die diabetogenen Eigenschaften der beiden Pharmaka zur Stoffwechselentgleisung führen.

Die Rate an Präeklampsie ist bei Schwangeren mit GDM um das Zweifache erhöht (Persson 1998), auch der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus (SIH) kommt gehäuft vor (Cousins 1987). Das Risiko für einen Kaiserschnitt, vaginal-operative Geburten, peri- und postpartale Blutungen und geburtsmechanische Komplikationen steigt (Turner 1990, Weiss 1996, Boulet 2005).

1.7.2 Langzeitfolgen

Schwangere mit Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko, an Typ-II-Diabetes zu erkranken. Die ethnische Zugehörigkeit, der Grad der Glucosetoleranz, Alter, Gewicht, Parität und Familienanamnese beeinflussen das individuelle Risiko für die Entwicklung eines Typ-II Diabetes (Metzger et al. 1993). 21,8 % der Frauen mit Gestationsdiabetes, bei denen ca. 12 Wochen post partum ein oGTT zur Erfassung der Stoffwechsellage erfolgt, zeigen eine persistierende Einschränkung der Glucosetoleranz (Schäfer-Graf 2008). Der Anteil an weißen Europäerinnen, die einen Typ-II-Diabetes entwickeln, liegt nach zwanzig Jahren zwischen 20 und 50 % (Damm 1998, Schäfer-Graf 2008). Da z. Zt. über die Hälfte der an Typ-II-Diabetes erkrankten Frauen über längere Zeit unerkannt bleibt - nach der UK Prospektive Diabetes Study VI 1990 beträgt der Zeitraum zwischen Erkrankung und Diagnosestellung durchschnittlich sieben Jahre - sind auch diabetische Komplikationen wie z. B. die diabetische Nephropathie, Retinopathie und Gefäßschäden zu den Langzeitrisiken der Schwangeren mit GDM zu zählen (UK Prospective Diabetes Study VI 1990). Weiterhin besitzen die Patientinnen eine

Prädisposition für eine Adipositas, eine Hyperlipoproteinämie, die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus und einer Atherosklerose (Weiss 1999).

1.8 Kindliche Komplikationen

Die Häufigkeit und Ausprägung der kindlichen Komplikationen des GDM stehen in einem kontinuierlichen positiven Zusammenhang mit den maternalen Glucosewerten. Es existieren keine Schwellenwerte, nach denen man Schäden für den Fet ausschließen kann. So können schon bei Kindern von Schwangeren mit eingeschränkter Glucosetoleranz Beeinträchtigungen auftreten, die denen bei voll ausgeprägtem GDM entsprechen (Kjos et al. 1999, Schäfer-Graf 1998, Parretti 2003, The HAPO Study Cooperative Research Group 2008).

1.8.1 Akute Folgen

1.8.1.1 Folgen in utero

Kindliche Fehlbildungen stehen nicht im Vordergrund der akuten Folgen des Kindes, da ein GDM in der Regel nach dem Zeitraum der Organogenese entsteht. Handelt es sich jedoch um einen präexistenten Typ-II-Diabetes, der das erste Mal in der Schwangerschaft entdeckt wird und somit zum Zeitpunkt der Embryogenese erhöhte Blutzuckerwerte vorlagen, kann es zur Entstehung von Fehlbildungen kommen. Die Fehlbildungsrate hängt von der Ausprägung der Hyperglycämie bei Konzeption ab. Ab einem Nüchternwert von 120 mg/dl muss von einem erhöhten Fehlbildungsrisiko ausgegangen werden. Mit steigenden Blutzuckerwerten steigt auch die Fehlbildungsrate; bei BZ-Werten von 121-260 mg/dl wurde eine Fehlbildungsrate von 5,2 %, bei Werten von über 260 mg/dl eine Fehlbildungsrate von 30,4 % beobachtet (Rosenn 1994, Schaefer-Graf 1997). Maternale Hypoglykämie, Ketoazidosen und Hypoxie spielen bei der Entstehung von Fehlbildungen eher eine untergeordnete Rolle.

Die Fehlbildungen bei einem präexistenten Diabetes mellitus betreffen einzelne Organe und Organsysteme, wobei es kein spezielles diabetisches Fehlbildungssyndrom gibt (Schäfer-Graf 2000). Betroffen sind vor allem Herz- und Gefäßsystem und das Skelettsystem, außerdem werden Neuralrohrverschlusstörungen beschrieben (Pfeidler 2000).

Aus o. g. Gründen sollte bei Patientinnen mit Typ-I oder Typ-II- Diabetes unbedingt mit ca. 20 SSW eine qualifizierte Ultraschalldiagnostik zur Erfassung von Fehlbildungen erfolgen.

Im Vordergrund der diabetischen Fetopathie als Folge der maternalen Hyperglycämie steht die fetale Makrosomie (s. 2.1). Außerdem wird der Reifungsprozess verschiedener Organsysteme verzögert, hier sind v. a. das respiratorische System und die Leberfunktion betroffen. Zur Erfassung von Wachstumsstörungen sollten ab 24 SSW monatliche sonografische Kontrollen erfolgen.

Aufgrund des fetalen Hyperinsulinismus mit gesteigerter Stoffwechsellage des Kindes kann es zur intrauterinen Hypoxie mit daraus resultierender Polyglobulie kommen (Persson 1998).

Die Schwangerschaft ist vom intrauterinen Fruchttod bedroht, wobei die Gefahr mit der Höhe des Blutzuckers steigt. In bis zu 28 % der Fälle von intrauterinem Fruchttod muss von einem unerkannten Gestationsdiabetes ausgegangen werden (Salzberger 1975).

Kardiotokografische Kontrollen sollten deswegen ab 32 SSW einmal pro Woche, ab 36 SSW zwei mal/Woche erfolgen, vor allem, wenn die Mutter auf Insulin eingestellt wurde (Schäfer-Graf 2000, Viehweg 2000).



Abbildung 1: Diabetische Fetopathie, Geburtsgewicht 6030 g (7/2008 Krankenhaus Waldfriede, Berlin)

1.8.1.2 Peri- und postpartale Folgen

Durch die erhöhte Rate an Makrosomie kommt es unter der Geburt vermehrt zu schweren Schulterentwicklungen mit der Gefahr einer Armplexusparese und einer Asphyxie. Die Anzahl an vaginal-operativen Entbindungen und Kaiserschnitten mit entsprechenden kindlichen Komplikationen ist erhöht (Turner 1990, Weiss 1996, Boulet 2005).

Postpartal treten häufig Hypoglykämien, Hypomagnesiämien und Hypokalzämien auf, ausgelöst durch den kindlichen Hyperinsulinismus. Die durch die fetale Hypoxie verursachte Polyglobulie in Kombination mit einer Unreife der Leber führt zu einer Hyperbilirubinämie. Durch den

fetalen Hyperinsulinismus kommt es weiterhin zu verminderter Surfactantbildung und somit zu verzögerter Lungenreife mit respiratorischen Einschränkungen bis hin zum Atemnotsyndrom (Weiss 1996, Persson 1998). Die Entbindung sollte deshalb in einem Krankenhaus mit diabetologischer Erfahrung erfolgen, bei insulinpflichtigen Schwangeren soll dem Krankenhaus eine neonatologische Abteilung angeschlossen sein. Eine Terminüberschreitung soll bei insulinpflichtigem GDM vermieden werden (DGGG 2008).

1.8.2 Langzeitfolgen

Kinder, die aus einer Schwangerschaft mit GDM hervorgegangen sind, laufen Gefahr, schon in der Kindheit eine Adipositas zu entwickeln. Die Entwicklung eines Typ II-Diabetes ist vermehrt zu beobachten (Silverman 1995, Plagemann 1997, Petti 1998). Durch die fetale Überbeanspruchung des Inselzellapparates manifestieren sich Funktionseinschränkungen, die dann v. a. in Situationen von erhöhter Insulinresistenz zum Tragen kommen, z. T. schon in der Pubertät, typischerweise bei Frauen bei Eintreten einer Schwangerschaft (Somville 1999). Die intrauterine Schädigung des Pankreas durch maternale Hyperglycämie ist in bis zu 20 % der Fälle für eine Einschränkung der Glucosetoleranz verantwortlich (Leipold 2004).

Die Entwicklung eines Hypertonus ist bei diesen Kindern gehäuft zu beobachten.

2. Fetales Wachstum und Einflussfaktoren

Ogleich der genetische Hintergrund das fetale Wachstum beeinflusst, hat auch das intrauterine Umfeld einschließlich der verfügbaren Nährstoffversorgung und der maternale und fetale Hormonhaushalt einen großen Einfluss auf die fetale Entwicklung (Merzouk 2000).

Das Wachstum in der ersten Schwangerschaftshälfte ist weitgehend genetisch determiniert. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft erfolgt die Regelung des Wachstums hauptsächlich durch das Substratangebot an den Fet (Grassi et Guilliano 2000, Catalano 1998, Schäfer-Graf 2003). In dieser Phase erfolgen 95 % der Gewichtszunahme, hieraus resultiert ein deutlich zunehmender Sauerstoff- und Nährstoffverbrauch des Feten (Vorherr 1982).

Genetische Faktoren sind für ca. 15 % der Variation des Geburtsgewichtes verantwortlich (Langer 2000), wobei maternale genetische Faktoren eine größere Rolle spielen als paternale (Vorherr 1982). Die Entwicklung des fettreien Körperanteils ist eher genetisch determiniert, der Fettanteil ist vor allem durch das Substratangebot beeinflusst (Catalano 1998).

Beeinflussende Faktoren der fetalen Entwicklung lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- fetale Faktoren
- maternale Faktoren
- plazentare Faktoren

(Langer 2000)

Fetale Faktoren für das Wachstum stellen v.a. im dritten Trimenon Hormone dar. Hauptsächliche Bedeutung haben hier Insulin, Somatomedine (IGF) und Schilddrüsenhormone. Weitere fetale Einflussfaktoren auf das Wachstum sind kongenitale Syndrome und Tumoren.

Klassische maternale Einflussfaktoren auf das fetale Wachstum sind Alter (≥ 40), Parität (≥ 4), BMI, Gewicht und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Weitere Einflussfaktoren sind mütterliche Erkrankungen, wie Diabetes Typ I und II, GDM oder Hypertonus und exogene mütterliche Einflussfaktoren wie Nikotin- und Drogenabusus und Medikamenteneinnahme sowie die Dauer der Schwangerschaft (Shepard 1996, Catalano 1998, Guihard-Costa 2004, Savona-Ventura 2008, Langer 2005, Dietz 2009, Luque 2009).

Die Konzentration der Substrate im mütterlichen Blut hat einen Einfluss auf das fetale Wachstum. So führen erhöhte Konzentrationen von Glucose und Aminosäuren zum erhöhten Substratangebot an den Feten mit entsprechenden Veränderungen im fetalen Blut, worauf dieser mit einer erhöhten Insulinproduktion reagiert.

Auch die Veränderungen des mütterlichen Lipidstoffwechsels haben einen direkten Einfluss auf das fetale Wachstum und die fetalen Lipidwerte (Kalkhoff 1991, Knopp 1992, Neary 1995, Butte 2000, Parretti 2003, Schäfer-Graf 2008 II).

Die Transportfunktion der Placenta ist entscheidend an der fetalen Wachstumsentwicklung beteiligt. So muss für ein adäquates Wachstum eine gute Durchblutung im maternalen und fetalen Blutfluss sichergestellt sein. Durch Implantationsstörungen und Entwicklungsstörungen der Placenta kann es zu einer deutlichen Verschlechterung der Durchblutung mit entsprechender Auswirkung auf das Wachstum kommen. Der transplazentare Austausch von Nährstoffen wie Aminosäuren, Lipiden, Glucose, aber auch Vitaminen und Mineralstoffen ist neben Insulin die wichtigste Wachstumsgrundlage des Feten (Vorherr 1982, Kalkhoff 1991). Das Wachstum und die endgültige Größe der Plazenta sind in der Regel proportional zur Größe des Feten (Kalkhoff 1991).

Weiterhin ist die Plazenta durch die Produktion von Hormonen an der Regelung der fetalen Zellteilung und Differenzierung beteiligt. So stimuliert u.a. HPL die fetale IGF-1-Produktion (Grassi and Guilliano 2000).

2.1 Pathologie des fetalen Wachstums, fetale Makrosomie

Abhängig vom Zeitpunkt der Wachstumsstörung in der Schwangerschaft ist die Auswirkung auf das fetale Wachstum unterschiedlich. In der frühen Schwangerschaft ist insbesondere das Längenwachstum betroffen. Bei späten Störungen schlägt sich eine Über- oder Mangelversorgung vor allem in der Veränderung des subcutanen Fettgewebes und der Muskelmasse nieder. Fetales Fett ist ab 16 SSW nachweisbar. Zum Zeitpunkt der Geburt liegt der fetale Fettanteil bei 12 – 14 %, ist jedoch für 46% der Varianz des neonatalen Geburtsgewichts verantwortlich (Catalano 1995, 1998). Subcutanes Fettgewebe macht bei Geburt 40 – 80 % des fetalen Gesamtfetts aus (Galan 2001).

Bei Schwangerschaften mit GDM ist vor allem ein vermehrtes fetales Wachstum mit der Entwicklung einer fetalen Makrosomie zu beobachten.

Die Definition der Makrosomie ist in der Literatur nicht einheitlich. Sack beschrieb die Makrosomie als Geburtsgewicht ≥ 4000 g (Sack 1968). Modanlou (Mondalou 1980) betitelte die Makrosomie mit einem Gewicht von 4536 g, die American Society Of Obstetrics And Gynecologists (ACGO) legte einen Grenzwert von 4500 g fest (Mondalou, Dorchester 1980).

Da das Geburtsgewicht vom Gestationsalter abhängt, wurde der Begriff „large for gestational age“ (LGA) geprägt. LGA beschreibt ein Gewicht über dem 90. Perzentil der für das Geburtsalter geltenden Normalverteilung.

Durch diese Definitionen werden auch Frühgeborene mit einem gestörtem Wachstum erfasst, so dass der Begriff LGA der exakteste Begriff zur Definition eines übermäßigen Wachstums, bzw. der Makrosomie ist.

Der fetale Hyperinsulinismus spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer fetalen Makrosomie (Phillips 1982, Hoegsberg 1993, Schäfer-Graf 1998, Metzger 1990, Schäfer-Graf 2008 II). Durch die maternale Hyperglycämie, aber auch durch ein Überangebot von Aminosäuren und Lipiden kommt es im fetalen Pankreas zur Stimulation und Hyperplasie der

β -Zellen der Langerhansinseln, welche dann übermäßig Insulin produzieren (Kalkhoff 1991, Knopp 1992, Butte 2000). Insulin wirkt wachstumsstimulierend auf insulinempfindliches Gewebe, also auf Leber, Herz, Lunge, Muskulatur und das subcutane Fettgewebe (Naeye 1965, Brans 1983, Hill 1992, Schäfer-Graf 1998, Persson 1998). Der Großteil des fetalen Fettgewebes ist im Bereich des Subcutangewebes lokalisiert (Bernstein 1991). Die Folge ist ein dysproportioniertes Wachstum mit einer Vermehrung des abdominalen Umfangs und Zunahme des Gewichtes mit entsprechenden geburtshilflichen Folgen, wie z. B. eine erhöhte Rate an Schulterdystokie, Armplexuslaesionen, vaginal-operativen Entbindungen und Kaiserschnitten (Turner 1990, Weiss 1996, Boulet 2005).

3. Lipidstoffwechsel in der Schwangerschaft

3.1 Physiologie des Lipidstoffwechsels in der Schwangerschaft

Durch den ansteigenden fetalen Nährstoffbedarf ändert sich der Fettstoffwechsel der Schwangeren. Während in der frühen Schwangerschaft in der anabolen Phase die maternale Fetteinlagerung gefördert wird, ist die Fettmobilisierung im späteren Schwangerschaftsverlauf erleichtert, um den höheren Energiebedarf des rasch wachsenden Feten zu decken (Basaran 2009). Während im ersten Trimester noch weitgehend normale maternale Lipidspiegel vorliegen, kommt es im zweiten und dritten Trimester zu deutlichen Veränderungen der Lipide im Vergleich zu nicht-schwangeren Patientinnen (Brizzi 1999, Lippi 2007).

Die Cholesterolverwerte steigen um ca. 50 % (Desoye 1987, Lippi 2007), Triglyceride steigen um das 2,7-fache bis 3-fache der Norm an (Reece 1994, Lippi 2007), LDL-Werte steigen um ca. 36 % (Lippi 2007) bis zum Ende des dritten Trimesters. Maternale HDL-Konzentrationen steigen bis zum zweiten Trimester an, um dann im dritten Trimester stabil zu bleiben, bzw. wieder diskret abzufallen (Montelongo 1992, Reece 1994, Couch 1998, Lippi 2007). Auch für maternale freie Fettsäuren (FFA) wird bis zum Ende des dritten Trimesters ein signifikanter Anstieg beschrieben (Phelbs 1981, Hubel 1996). Maternales Glycerol zeigt in den ersten 30 SSW keine wesentliche Veränderung, um dann ebenfalls bis zum Ende des dritten Trimesters signifikant anzusteigen (McDonald-Gibson 1975).

Die Veränderung der mütterlichen Fettwerte wird durch mehrere Faktoren beeinflusst.

Das placental sezernierte HPL hat einen lipolytischen und somit Energie bereitstellenden Effekt. Die erhöhte Östrogenkonzentration führt zur erhöhten Produktion von VLDL in der Leber mit konsekutiver Veränderung des Lipidstoffwechsels. Eine durch die erhöhte Östrogenkon-

zentration veränderte Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) und hepatischen Lipase führt zu einem veränderten Abbau von Lipoproteinen, so dass sich die Konzentrationen von Lipoproteinen und Triglyceriden verändern (Alvarez 1996). Die zunehmende Insulinresistenz führt ebenfalls zu einer Veränderung der maternalen Lipidwerte (Butte 2000).

3.2 Lipidstoffwechsel bei Schwangerschaften mit GDM

Alterationen im Kohlenhydratstoffwechsel ziehen durch die bestehende Insulinresistenz Veränderungen im maternalen Lipidhaushalt nach sich, so beeinflusst auch der Gestationsdiabetes den Lipidstoffwechsel (Koukkou 1996, Couch 1998, Butte 2000).

Maternale Cholesterinwerte verändern sich bei Schwangerschaften mit GDM nicht signifikant (Kalkhoff 1991, Reece 1992, Montelongo 1992, Koukkou 1996, Toescu 2004).

Bezüglich der Triglyceridwerte in Schwangerschaften mit GDM werden unterschiedliche Aussagen getroffen. Während Toescu, Knopp und Reece (Knopp 1992, Reece 1994, Toescu 2004) keine signifikanten Veränderungen nachweisen konnten, berichten Koukkou und Couch über signifikant höhere Triglyceridwerte in Schwangerschaften mit GDM (Koukkou 1996, Couch 1998).

FFA-Spiegel sind bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes erhöht, wenn auch der Unterschied zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften nicht in allen Studien signifikant ist (Gillmer 1977, Metzger 1980, Montelongo 1992).

HDL-Werte stoffwechselgesunder Schwangerer zeigen keinen signifikanten Unterschied zu Schwangerschaften mit GDM (Montelongo 1992, Koukkou 1996, Reece 2004).

Maternale LDL-Werte in Schwangerschaften mit GDM werden unterschiedlich beurteilt. Montelongo und Couch (Montelongo 1992, Couch 1998) sahen keinen signifikanten Unterschied zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften, während Toescu signifikant erhöhte LDL-Werte beschreibt (Toescu 2004).

3.3 Adiponectin

Adiponectin ist ein relativ neu entdecktes Zytokin und wird ausschließlich in Fettzellen produziert. Die Synthese erfolgt vor allem in kleinen Adipozyten, eine Hypertrophie im Rahmen einer Adipositas führt zu einer Verminderung der Adiponectinsekretion. Zwischen Adipositas und Adiponectin besteht eine negative Korrelation (Meier 2004). Adiponectin besitzt insulinsensitivierende Eigenschaften, so dass ein Rückgang der Adiponectinsekretion zur Zunahme einer Insulinresistenz führt (Tschrittnner 2003).

In Schwangerschaften mit GDM scheint die Adiponectinsekretion vermindert zu sein, Ranheim konnte zeigen, dass schlanke schwangere Patientinnen mit GDM niedrigere Adiponectinspiegel aufwiesen als schlanke stoffwechselgesunde Schwangere, bei Patientinnen mit einem BMI > 25 kg/m² zeigte sich dieser Unterschied allerdings nicht (Ranheim 2004).

4. Sonografie in der Schwangerschaft

1957 wurde erstmals durch Ian Donald in Glasgow der Ultraschall für geburtshilfliche Zwecke eingesetzt (Donald 1958). Seit dem hat sich die Ultraschalldiagnostik rasant weiterentwickelt und ist mittlerweile fest im klinischen geburtshilflichen Alltag etabliert und unverzichtbar geworden.

Die Sonografie ist in der Pränataldiagnostik das wichtigste diagnostische Verfahren.

Sie dient der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Schwangerschaft, so wie dem Erkennen pathologischer Zustände.

Die Vermessung des Embryos/Feten wird als Biometrie bezeichnet. Hierfür steht eine Reihe von Messparametern, für die Normwerte erarbeitet wurden, zur Verfügung (Merz 1991).

Mit der Biometrie können folgende Gesichtspunkte beurteilt werden:

- Bestimmung des Gestationsalters und damit Überprüfung des mutmaßlichen Entbindungstermins
- Kontrolle des fetalen Wachstums und Erkennen gestörter Wachstumsmuster
- Erfassen von Fehlbildungen

(Degani 2001)

Die Lage und Struktur der Plazenta, die Lage des Kindes, so wie die Menge des Fruchtwassers können bestimmt werden.

Ergänzend kann durch die Dopplersonographie der mütterliche und kindliche Blutfluss dargestellt und vermessen werden.

Die Aussagekraft und Reproduzierbarkeit der Messungen hängt davon ab, ob die jeweilige Untersuchungsebene klar definiert ist und sich die zu untersuchenden Strukturen klar von einander abgrenzen. Weiterhin spielt die Erfahrung des Untersuchers eine wichtige Rolle.

4.1 Messung des subcutanen Fettgewebes im Ultraschall

Pathologien im fetalen Wachstum führen zu Risiken für Mutter und Kind. Eine fetale Makrosomie führt zu erhöhten Raten an vaginal-operativen Geburten, Kaiserschnitten, perinataler Morbidität und peri- und postpartalen Blutungen (Turner 1990). Die Anzahl an Schulterdystokien und Armplexuslaesionen steigt mit zunehmendem Geburtsgewicht, die intrapartale Mortalität ist erhöht. Die Notwendigkeit der Behandlung von kindlichen Stoffwechsellentgleisungen ist erhöht (Boulet 2005). Makrosome Kinder tragen das Risiko einer Adipositas in der Kindheit und erhöhter Morbidität im späteren Leben mit sich (Plagemann 1997).

In der Geburtshilfe wurden immer wieder Möglichkeiten gesucht, um Abweichungen des fetalen Wachstums zu erkennen. Die geburtshilfliche Sonografie versucht, das fetale Wachstum durch das zu erwartende Schätzwert zu bestimmen. Die Abweichungen des sonografischen Schätzwertes vom tatsächlichen Gewicht liegen allerdings zwischen 10 und 25 % (Chauhan 2000, Sacks 2000). Die verschiedenen genutzten Formeln zur Gewichtsschätzung haben die Tendenz, zu kleine Kinder zu schwer und zu große Kinder zu leicht zu messen (Deter 1993). Alle gängigen Formeln setzen eine gleiche Dichte des zu messenden Gewebes voraus. Allerdings ist die fetale Fettmasse weniger dicht als die fetale fettfreie Körpermasse, so dass hieraus die o. g. Fehler in der Gewichtsschätzung entstehen (Bernstein 1992).

Fetales Fett hat einen Anteil von 12-14 % am Geburtsgewicht, ist aber für 46 % der Varianz des Geburtsgewichtes verantwortlich (Catalano 1992). Kinder aus Schwangerschaften mit Diabetes weisen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften eine Vermehrung der Körperfettmasse bei unveränderter fettfreier Körpermasse auf (Catalano 2003). Mehrere Studien haben sich mit der sonografischen Messung des subcutanen Fettgewebes beschäftigt.

Bernstein beobachtete ein Kollektiv aus 36 gesunden Schwangeren ab der 19. SSW und beobachtete als erste Verlaufsuntersuchung den Zuwachs der fettfreien Körpermasse und der fetalen Fettmasse im Bereich des Oberarms und Oberschenkels bis zum Ende der Schwangerschaft (Bernstein 1997).

In Hinsicht auf die fetale Gewichtsschätzung wurde das fetale subcutane Fettgewebe in verschiedenen Studien integriert. Abramowicz bezog subcutanes Fettgewebe im Gesicht mit in die Berechnung des Geburtsgewichtes ein und konnte bei Kindern mit einem Geburtsgewicht > 4000 g gute Schätzwerte erzielen (Abramowicz 1997).

Scioscia erzielte gute Ergebnisse zur Schätzung des fetalen Gewichtes bei Einbeziehung des subcutanen Fettgewebes am Oberschenkel in die Schätzformel (Scioscia 2008).

Es wurden mehrere Versuche unternommen, das fetale subcutane Fettgewebe zur Vorhersage einer fetalen Makrosomie zu nutzen. Petrikowsky untersuchte das subcutane Fettgewebe im Bereich des Abdomens bei Feten zwischen 37 und 42 SSW. Hier konnte eine Korrelation zwischen Geburtsgewicht und fetalem subcutanen Fettgewebe am Abdomen aufgezeigt werden. Makrosome Feten wiesen höhere Werte auf als normgewichtige Feten, der positive Vorhersagewert für eine Makrosomie war allerdings niedrig (Petrikowsky 1997).

Santolaya-Forgas nutzte eine Ratio aus subcutanem Fettgewebe am Oberschenkel und Femurlänge zur Vorhersage einer fetalen Makrosomie und konnte im Vergleich zum AU und zum geschätzten sonografischen Gewicht eine gute Sensitivität und Spezifität erreichen (Santolaya-Forgas 1994), allerdings wurde in dieser Studie die Stoffwechselsituation der Mutter nicht einbezogen.

Rotmensch führte eine Untersuchung an stoffwechselgesunden Schwangeren mit ähnlichem Studiendesign durch und konnte die von Santolaya-Forgas beschriebenen Ergebnisse nicht bestätigen (Rotmensch 1999).

Hill führte Ultraschallmessungen des subcutanen Fettgewebes an Abdomen, Oberschenkel und Wade bei Feten mit normalem Wachstumsmuster, Wachstumsrestriktion und vermehrtem Wachstum durch. Weder eine Wachstumsrestriktion, noch eine Makrosomie konnte in dieser Studie durch die Messung des subcutanen Fettgewebes sicher vorhergesagt werden (Hill 1992).

Im Wissen, dass sich Feten aus Schwangerschaften mit Diabetes signifikant in Hinsicht auf das fetale Fettgewebe von Kindern aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften unterscheiden (Catalano 1991), erfolgten einige Studien bei Schwangerschaften mit Diabetes.

Higgins führte serielle Ultraschalluntersuchungen des subcutanen fetalen Fettgewebes am Abdomen in einem Kollektiv bestehend aus Patientinnen mit präexistentem und Gestationsdiabetes durch. Hier konnten cut-off-Werte für die Vorhersage einer fetalen Makrosomie zu verschiedenen Schwangerschaftszeitpunkten definiert werden. Weiterhin zeigte

die Einbeziehung des Fettgewebes am Abdomen zum fetalen AU eine bessere Vorhersagekraft in Hinsicht auf eine Makrosomie als der AU alleine (Higgins 2008).

Greco verglich Feten aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften mit Feten aus durch Diabetes komplizierten, aber gut diabetologisch eingestellten Schwangerschaften. Es konnte ein vermehrtes subcutanes Fettgewebe an Abdomen und subscapular nachgewiesen werden, und die Autoren vermuteten somit, dass es auch bei gut eingestellten schwangeren Diabetikerinnen zur Alteration des fetalen Wachstums kommt (Greco 2003).

Parretti führte Ultraschalluntersuchungen an stoffwechselgesunden Schwangeren und Schwangeren mit Glucosestoffwechselstörungen, die nicht die Kriterien für GDM erfüllen, durch. Die Messungen des subcutanen Fettgewebes erfolgten am Abdomen, subscapular, am Oberarm und am Oberschenkel. In dieser Untersuchung zeigten die Feten von Patientinnen mit Glucosestoffwechselstörungen in allen Bereichen mehr subcutanes Fettgewebe, als Feten aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften und bestätigten die Beobachtungen von Greco (Parretti 2003).

Larciprete verglich Feten aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften mit Feten aus Schwangerschaften mit GDM und führte serielle Ultraschalle über den Schwangerschaftsverlauf durch. Es wurden Perzentilen für das subcutane fetale Fettgewebe am Oberarm, Oberschenkel, subscapular und am Abdomen erstellt und es konnten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Feten aus stoffwechselgesunden und Schwangerschaften mit GDM dargestellt werden (Larciprete 2003).

5. Mechanische Messung der neonatalen Hautfaltendicke per Skinfold Kaliper

Die Messung der neonatalen Hautfaltendicke im Rahmen anthropometrischer Untersuchungen zu Erfassung der kindlichen Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes ist in der Literatur etabliert (Dauncey 1977, Oakley 1977, Vaucher 1984, Farmer 1985, Amit 1993, Catalano 1995, 1998, Kehl 1996). Es wird ermöglicht, gezielte Messungen des Subcutangewebes an verschiedenen Körperstellen zu erheben. Mit der Messung der Hautfaltendicke kann der Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht ermittelt werden, so dass hierdurch der Ernährungszustand bestimmt werden kann.

Die Messung der Hautfaltendicke erfolgt mit einem Kaliper. Ein Kaliper ist ein zangenähnliches Gerät, welches folgende Voraussetzungen erfüllen muss:

- Parallelität der Messflächen/Kontaktflächen in jeder Zangenstellung
- Eingebaute Druckkontrolle
- konstanter Federdruck für jede Öffnungsweite

Über 450 verschiedene Kalipermodelle werden verwendet, am häufigsten werden der Harpenden-Kaliper, der Holtain-Kaliper, der Langne-Kaliper und der Best-Kaliper benutzt. Nicht alle Kaliper liefern identische Messwerte.

In den meisten Studien wird über Messungen mit dem Harpenden-Kaliper berichtet, mit Harpenden- und Holtain-Kaliper werden nahezu identische Messwerte erzielt (Rehs 1975).

Bei der Vermessung Neugeborener scheint der Hydratationszustand eine Rolle zu spielen (Sheng 1993). Deswegen werden die Messwerte in der Regel nach 15 und nach 60 Sekunden abgelesen. Man nimmt an, dass nach 60 Sekunden die Körperflüssigkeit verdrängt ist und der Messwert somit der Dicke des Subcutangewebes entspricht (Brans 1974).

Da die 60-Sekunden-Messung beim Neugeborenen schwierig durchzuführen ist, wurde in Studien der 15-Sekunden-Wert überprüft und als ausreichend zur Messung des Unterhautfettgewebes belegt (Amit 1993).

Folgende Messpunkte werden am häufigsten angewandt:

- Scapula: direkt unter dem Angulus scapulae
- Humerus: auf der Bizepsseite in der Mitte zwischen Ellenbogen- und Schultergelenk, auf der Trizepsseite zwischen Acromion und Olecranon
- Abdomen: im Umbilicalbereich, je nach Autor in der mittleren Axillarlinie, über der Crista iliaca oder der Spina iliaca anterior superior
- Femur: über dem M. quadrizeps in der Mitte zwischen Kniegelenk und Leistenbeuge

(Oakley 1977, Amit 1997, Catalano 1995)

Die mechanische Hautfaltenmessung bei Kindern aus Schwangerschaften mit Diabetes wurde in der Literatur wiederholt beschrieben.

Catalano konnte bei Kindern aus Schwangerschaften mit Glucosestoffwechselstörungen wiederholt höhere per Skinfold Kaliper gemessene Werte nachweisen (Catalano 1998, 2003, 2007), Schäfer-Graf (Schäfer-Graf 1998) und Kemper (Kemper 2003) kamen zu gleichen Ergebnissen. Kinder aus Schwangerschaften mit GDM, die dem Geburtsgewicht nach als LGA einzustufen sind, weisen größere per Skinfold Kaliper gemessene Werte auf als AGA-geborene

Kinder (Kehl 1996). Patientinnen, die eine Insulintherapie erhalten, zeigen bei Geburt kleinere mechanisch gemessene Hautfalten, als Kinder, deren Mütter diätetisch eingestellt wurden (Buchanan 1994, 1998).

6. Fragestellung

Gestationsdiabetes nimmt weltweit zu und ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft. In der Schwangerschaft und unter der Geburt kommt es zu erhöhten Komplikationsraten für Mutter und Kind (DGGG 2008).

Bei Schwangerschaften mit GDM ist vor allem ein vermehrtes fetales Wachstum mit der Entwicklung einer fetalen Makrosomie zu beobachten. Trotz optimaler mütterlicher Stoffwechseleinstellung liegt die Rate an fetalen Makrosomien über der von stoffwechselgesunden Patientinnen und ist für geburtshilfliche Komplikationen verantwortlich. Der fetale Hyperinsulinismus spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer fetalen Makrosomie (Phillips 1982, Hoegsberg 1993, Schäfer-Graf 1998, Metzger 1990, Schäfer-Graf 2008 II). Durch die maternale Hyperglycämie kommt es im fetalen Pankreas zur Stimulation und Hyperplasie der β -Zellen der Langerhansinseln, welche dann übermäßig Insulin produzieren. Alterationen im Kohlehydratstoffwechsel ziehen durch die bestehende Insulinresistenz Veränderungen im maternalen Lipidhaushalt nach sich, so beeinflusst der Gestationsdiabetes auch den Lipidstoffwechsel (Koukkou 1996, Couch 1998, Butte 2000). Nicht nur der maternale Blutzucker, auch erhöhte maternale Lipidspiegel und Aminosäuren führen durch ein gesteigertes Nährstoffangebot via Placenta zu einer fetalen Insulinproduktion (Kalkhoff 1991, Knopp 1992, Butte 2000). Auch bei gut eingestellten maternalen Blutzuckerwerten in diabetischen Schwangerschaften und bei Schwangerschaften mit Glucosestoffwechselstörungen, die die Diagnosekriterien des GDM nicht erfüllen, kann es somit zu Alterationen des fetalen Wachstums kommen. Insulin wirkt wachstumsstimulierend auf insulinsensitives Gewebe, unter anderem auf das subcutane Fettgewebe (Naeye 1965, Brans 1983, Hill 1998, Schäfer-Graf 1998, Persson 1998). Der Großteil des fetalen Fettgewebes ist im Bereich des Subcutangewebes lokalisiert (Bernstein 1991). Die Folge ist ein dysproportioniertes Wachstum mit einer Vermehrung des abdominalen Umfanges und Zunahme des Gewichtes mit entsprechenden geburtshilflichen Folgen, wie z. B. eine erhöhte Rate an Schulterdystokie, Armplexuslaesionen, vaginal-operativen Entbindungen und Kaiserschnitten (Turner 1990, Weiss 1996, Boulet 2005).

Auch maternale Eigenschaften wie der BMI vor der Schwangerschaft und die mütterliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft üben einen Einfluss auf das fetale Wachstum aus und stellen einen Risikofaktor für ein übermäßiges fetales Wachstum dar (Catalano 1998, Schäfer-Graf 2003, Savona-Ventura 2008, Dietz 2009).

Fetales Fett hat einen Anteil von 12-14 % am Geburtsgewicht, ist aber für 46 % der Varianz des Geburtsgewichtes verantwortlich (Catalano 1992). Kinder aus Schwangerschaften mit Diabetes

weisen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften eine Vermehrung der Körperfettmasse bei nahezu unveränderter fettfreier Körpermasse auf (Catalano 2003).

Mehrere Studien zur Messung des subcutanen Fettgewebes in utero sind erfolgt und haben gezeigt, dass die Messungen reproduzierbar und valide sind (Bernstein 1992/1997, Kemper 2003).

Verlaufsbeobachtungen des subcutanen Fettgewebes über die Schwangerschaft sind nur selten erfolgt (Bernstein 1992, Parretti 2003, Larciprete 2003, Higgins 2008). Hierbei wurde zwar z. T. der Einfluss des mütterlichen Blutzuckerspiegels auf das fetale subcutane Fettgewebe im Verlauf beobachtet (Parretti 2003, Larciprete 2003), aktuell existieren allerdings noch keine Verlaufsbeobachtungen des subcutanen Fettgewebes, die den Einfluss der maternalen Lipidwerte und anthropometrischen Daten einbeziehen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Verlaufsmessung des fetalen subcutanen Fettgewebes im Bereich des Abdomens als Ausdruck des fetalen Stammfetts und des fetalen subcutanen Fettgewebes im Bereich des Oberschenkels als Ausdruck des fetalen peripheren Fettgewebes bei einem Schwangerenkollektiv mit gut eingestelltem Gestationsdiabetes.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie entwickelt sich das fetale subcutane Fettgewebe am Abdomen und Oberschenkel bei Feten aus Schwangerschaften mit gut eingestelltem Gestationsdiabetes?
2. Welche Unterschiede zeigen sich zum fetalen subcutanen Fettgewebe bei Feten aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften?
3. In welchem Verhältnis steht das per Ultraschall gemessene fetale subcutane Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel zu anderen Parametern der sonografischen Biometrie und zu neonatalen anthropometrischen Daten?
4. Welchen Einfluss üben maternale präprandiale und postprandiale Blutzuckerwerte auf das fetale subcutane Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel aus?
5. Welchen Einfluss üben maternale Parameter des Lipidstoffwechsels auf die Entwicklung des fetalen subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel aus?
6. Welchen Einfluss haben der prägravide maternale BMI und die maternale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auf das fetale subcutane Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel?
7. Besteht ein Zusammenhang zwischen fetalen Parametern des Glucose- und Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut zum fetalen subcutanen Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel?

8. Sind die per Ultraschall vor Partus erhobenen Messwerte des fetalen subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel vergleichbar mit neonatalen per Skinfold Kaliper erhobenen Messwerten?



II. Methoden

1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv wurde im Rahmen der Diabetessprechstunde in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum, und der Klinik für Geburtsmedizin des Vivantes Klinikums Neukölln rekrutiert und stellt zum Teil die Population einer Studie zur modifizierten Therapie des Gestationsdiabetes dar (Schäfer-Graf 2004). Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Januar 2000 bis Februar 2003. In diesem Zeitraum wurden 212 Patientinnen aufgenommen, nach study drop out aus verschiedenen Gründen war ein Kollektiv von 187 Patientinnen zur Auswertung verfügbar.

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Einschluss	Ausschluss
Pathologischer oGTT	Präexistenter Diabetes
Einlingsgravidität	Mehrlingsgravidität
≥16/0 SSW	Fetale Fehlbildung
≥18 Jahre	Untherapierte Hyperthyreose
Aufklärung und Einwilligung	Präexistenter Hypertonus
	Nikotinabusus, Alkoholabusus
	Gravierende Verständigungsprobleme

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Gründe für ein study drop out: Unzureichende Blutzuckerkontrollen bei zwei Terminen und/oder zwei nicht eingehaltene Sprechstundentermine, nicht sicher messbare fetale Ultraschallparameter, z. B. bei Adipositas per magna.

Alle Patientinnen unterzeichneten nach ausführlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

2. Management des GDM

2.1 Diagnose

Die Diagnose GDM erfolgte per standardisiertem 75g oralen Glucose Toleranz Test (oGTT). Als Grenzwerte wurden die von der DGGG (DGGG 2001) in Anlehnung an die ADA (Metzger 1998) festgelegten Grenzwerte im Kapillarblut verwandt:

- nüchtern 90 mg/dl
- 1h-Wert 180mg/dl
- 2h-Wert 155 mg/dl

Wurden zwei oder mehr Grenzwerte überschritten, wurde die Diagnose GDM gestellt.

2.2 Therapie

Behandlungsgrundlage bildete das Vier-Säulen-Schema aus Ernährung, Bewegung, Blutzuckerkontrollen und Insulinapplikation.

Alle Studienteilnehmerinnen erhielten eine Diätberatung sowie eine Beratung in Hinsicht auf Lebensführung und körperliche Aktivität.

Sie wurden in der Blutzuckerselbstmessung und Erhebung von Blutzuckertagesprofilen unterwiesen.

Ein Blutzuckertagesprofil besteht aus drei präprandialen und drei postprandialen Werten zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme und kann ggf. durch einen Nachtwert ergänzt werden.

Aus diesen Werten wurde ein Durchschnitt als mittlerer Blutzuckerwert (MBG) ermittelt.

Überstieg dieser die Grenze von 100 mg/dl, oder lagen jeweils zwei pathologische Blutzuckerwerte in zwei Blutzuckertagesprofilen vor, wurde die Indikation zur Insulineinstellung gestellt.

Die Einstellung erfolgte auf der Grundlage des Basis-Bolus-Prinzips mit einem kurzwirksamen und einem Basalinsulin. Die Selbstapplikation erfolgte per Insulinpen.

3. Datenerhebung

Im Rahmen der Datenerhebung waren vier DoktorandInnen beteiligt.

An zwei Tagen/Woche wurde über den Zeitraum der Datenerhebung die Diabetessprechstunde in der Charité Campus Virchow-Klinikum und des Viviantes Klinikums, Standort Mariendorfer Weg von mindestens einem Doktoranden begleitet. Anamnestische, sonografische und klinische Daten wurden erhoben, Blutproben wurden entnommen und zur weiteren Verarbeitung zentifugiert, abpipettiert und bei -80°C eingefroren.

Für die Erfassung der Entbindungsdaten, die Gewinnung von Nabelschnurblutproben und Erfassung der kindlichen anthropometrischen Daten wurde eine wöchentlich wechselnde 7-Tage-

24-Std. Rufbereitschaft eingerichtet, die von vier DoktorandInnen abgedeckt wurde, so dass zu nahezu jeder Entbindung einer Studienpatientin ein Doktorand anwesend war.

3.1 Anamnese

In der allgemeinen Anamnese wurden Name und Geburtsdatum, Nationalität, Vorerkrankungen und familiäre Vorbelastung in Hinsicht auf einen Diabetes erhoben.

In Hinsicht auf die geburtshilfliche Anamnese wurden Daten zu vorausgegangenen Schwangerschaften, GDM oder IGT, ggf. Insulinpflichtigkeit, Kindern mit Makrosomie, Kindern mit Fehlbildungen, Aborte, Totgeburten, geburtshilflichen Operationen und Schnittentbindungen erfragt.

Im Rahmen der aktuellen Schwangerschaft wurden die aktuelle Glucosestoffwechselstörung, die Parität, der Tag der letzten Regel, der errechnete Entbindungstermin (ET), ggf. die Korrektur des ET nach Ultraschall, Größe und Gewicht vor Schwangerschaft, und der BMI erfasst. Weiterhin wurden Medikamenteneinnahme, Drogenabusus, Nikotin- und Alkoholzufuhr und Komplikationen während der Schwangerschaft erfragt.

3.2 Glucoseparameter

Alle Daten des, bzw. ggf. der durchgeführten oGTT wurden erhoben, ebenso die Daten eines erfolgten 50g-Belastungstests.

Die Blutzuckertagesprofile wurden nach entsprechender Einweisung von den Patientinnen selbst aus dem Kapillarblut erhoben.

Per Lanzette wurde ein Blutropfen aus der Fingerbeere gewonnen und auf einen Accutrend[®] Sensor Comfort Glucose Teststreifen aufgetragen. Dieser Teststreifen ermöglicht die amperometrische Messung des Blutzuckerspiegels.

Das im Teststreifen enthaltene Enzym Glucose-Dehydrogenase setzt Glucose zu Glukonolaktom um. Hierbei entsteht ein Strom, dessen Höhe von der Menge des Substrats abhängig ist. Die Messung des Elektronenflusses zwischen Mess- und Vergleichselektrode ermöglicht die Berechnung des Blutzuckerwertes.

Die gemessenen Blutzuckerwerte wurden per download elektronisch erfasst.

Patienten, die diätetisch in der Studie geführt wurden, sollten zwei Blutzuckertagesprofile pro Woche erheben. Patienten, die auf Insulin eingestellt wurden, erstellten täglich ein Blutzuckertagesprofil. Die Einzelwerte der Blutzuckertagesprofile, die MBG, sowie die MBG der postprandialen Werte wurden in die Datenbank eingetragen.

3.3 Parameter des Lipidstoffwechsels

Als Parameter des maternalen Fettstoffwechsels wurden bei Studieneintritt und im Abstand von vier Wochen Gesamt-Cholesterol, HDL, LDL und Triglyceride bestimmt. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor der Charité, Campus Virchow-Klinikum und des Vivantes Klinikums Neukölln. Für die Bestimmung der Parameter des Lipidstoffwechsels wurde Nüchternserum verwendet.

3.3.1 Triglyceride und Glycerol

Prinzip der Triglycerid- und Glycerolbestimmung:

Triglyceride \rightarrow (*Lipase, Esterase*) \rightarrow Glycerol + Fettsäure

Glycerol + ATP \rightarrow (*Glycerokinase*) \rightarrow Glycerol-3-phosphat + ADP

Glycerol-3-phosphat + ADP \rightarrow (*Glycerolphosphat-Oxidase*) \rightarrow Dihydroxyacetonphosphat + H₂O₂

H₂O₂ + Donator -H₂ \rightarrow (*Peroxydase*) \rightarrow Donator (Farbstoffnachweis) + 2H₂O

Bestimmung der Glycerolkonzentration durch Messung der Absorption des Farbstoffkomplexes. Reagenzien der Firma Johnson & Johnson.

3.3.2 Cholesterol

Prinzip der Cholesterolbestimmung:

Cholesterolester + H₂O \rightarrow (*Cholesterinesterase*) \rightarrow Cholesterol + Fettsäure

Cholesterol + Fettsäure \rightarrow (*Cholesterinoxidase*) \rightarrow Cholestenon und H_2O_2

Das hierbei entstandene H_2O_2 kann per Oxidase nachgewiesen und so der Cholesterolwert berechnet werden. Reagenzien der Firma Johnson & Johnson.

3.3.3 HDL

Die HDL-Fraktion der Lipoproteine wird per Phosphorwolframsäure/ $MgCl_2$ ausgefällt. Hiernach kann der Cholesterolanteil entsprechend der in 3.3.2 beschriebenen Methode bestimmt werden. Reagenzien der Firma Johnson & Johnson.

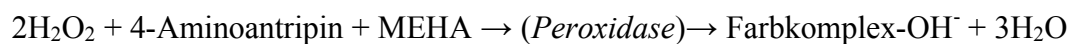
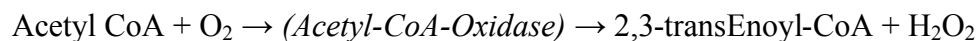
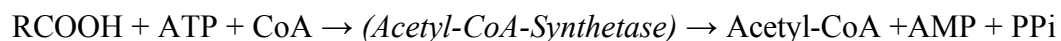
3.3.4 LDL

Nach Bestimmung des Gesamtcholesterols und der Triglyceride wird der Anteil an LDL berechnet:

$$LDL\text{-Cholesterol} = \text{Gesamtcholesterol} - \text{Triglyceride}/5$$

3.3.5 Freie Fettsäuren (FFA)

Prinzip der Bestimmung der FFA:



Bestimmung der FFA-Konzentration durch Messung der Absorption des Farbstoffkomplexes. Reagenzien der Firma Wako Chemicals.

3.3.6 Adiponectin, Insulin

Die Adiponectin- und Insulinwerte wurden per Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) aus der letzten vor Geburt entnommenen Blutprobe und im Nabelschnurblut bestimmt. Nach Entnahme wurde das Blut zentrifugiert, das Serum per Pipette entnommen und bei -80°C gelagert.

Das System des ELISA basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion. Bei diesem Verfahren wird das zu bestimmende Agens mit einer definierten Menge eines enzymkonjugierten Antigens in ein mit einem spezifischen Antikörper beschichtetes Reaktionsröhrchen gegeben.

Agens und Antigen konkurrieren um die begrenzte Anzahl der Bindungsstellen. Nach Erreichen des Reaktionsgleichgewichtes werden die verbleibenden Antigene ausgewaschen.

Nach Zusatz von Substrat wird die Aktivität des gebundenen Substrats photometrisch gemessen. Die Enzymaktivität der festen Phase ist der Antigenkonzentration in der Analysenprobe umgekehrt proportional.

Zur Adiponectindiagnostik wurde der ELISA der Firma R&D Systems, Minneapolis, USA, verwendet, zur Insulindiagnostik der ELISA der Firma Pharmacia, Upsalla, Sweden.

Die Benutzerbestimmung und Anleitung wurden exakt befolgt. Die Durchführung erfolgte durch die DoktorandInnen unter Anleitung einer MTA.

3.4 Sonografie

Die sonografischen Messungen erfolgten in beiden Kliniken mit dem Gerät Acuson 128 XP/10 mit einem 3 MHz Schallkopf. Die Untersuchungen wurden von insgesamt zwei Untersucherinnen durchgeführt, wobei der Großteil der Untersuchungen durch Frau PD Dr. Schäfer-Graf erfolgte. Zwischen den beiden Untersucherinnen wurde eine Intra-observer-Variabilität von 3,9 % berechnet.

Erhoben wurden im Rahmen der Biometrie der biparietale Durchmesser (BIP), der frontooccipitale Durchmesser (FOD), der Kopfumfang (KU), der quere Abdome Durchmesser (TAD), der Abdomenumfang (AU), die Femurlänge (FL). Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Fruchtwassermenge per Bestimmung des amnion fluid index (AFI) zur Objektivierung eines Oligo- oder Polyhydramnions. Lage und Schätzwert des Feten wurden dokumentiert.

Die Dicke des Subcutangewebes an Abdomen und der Fettanteil im Bereich des Oberschenkels wurden bestimmt.

Die Messung im Bereich des Abdomens erfolgte analog zum Bauchumfang des Kindes in Höhe der Einmündung der Umbilikalvene in den Sinus venae portae (Hansmann 1985).

Die Dicke des subcutanen Fettgewebes wurde an der vorderen Bauchwand abgegriffen. Der Wert wurde als Absolutwert in Millimetern gemessen (Rohl 1996, Bernstein et al 1997, Galan 2001).

Zur Messung des Subcutangewebes am Oberschenkel wurde der Femur längs eingestellt und der Ultraschallkopf über der Mitte der Diaphyse um 90° in den Querschnitt gedreht. Nun wurde die äußere Zirkumferenz des Oberschenkels, sowie die Zirkumferenz am Übergang von Subcutangewebe zu Muskelgewebe gemessen. Hieraus wurde der prozentuale Anteil des Subcutangewebes am Gesamtgewebe des Oberschenkels bestimmt. Die Bestimmung des subcutanen Gewebes als Anteil erbringt besser reproduzierbare Ergebnisse im Bereich der Extremitäten als die Messung des absoluten Durchmessers (Bernstein 1997).

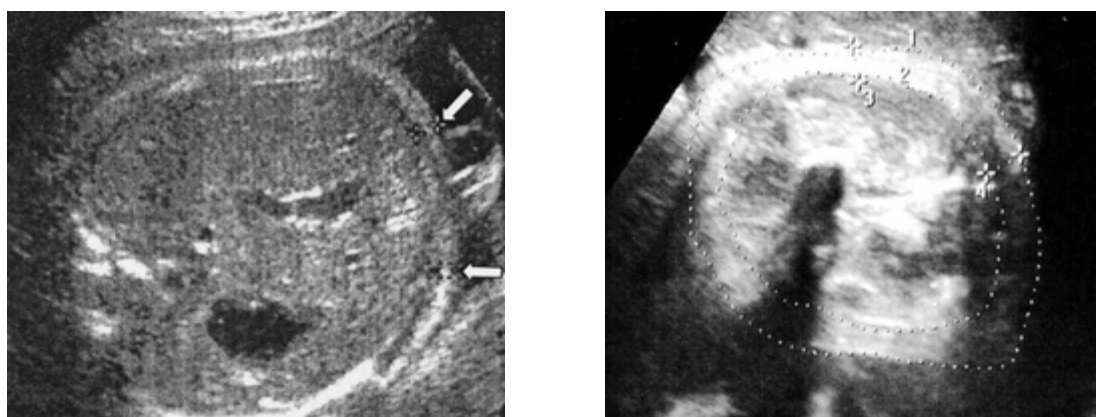


Abb. 2: Messung der ST abd und der ST os

Die Daten wurden bei Studieneintritt und dann im Abstand von vier Wochen erfasst. Im letzten Untersuchungsabschnitt wurden z. T. zwei Untersuchungen durchgeführt, um Daten möglichst nahe am Entbindungstermin zu erhalten.

3.5 Entbindung und Fetal Outcome

Im Rahmen der Entbindung wurden folgende Werte dokumentiert: Gestationsalter (erhoben nach letzter Regel und ggf. korrigiert nach Ultraschall), Entbindungsdatum, ggf. Einleitungsgrund, ggf. geburtshilfliche Komplikationen, Entbindungsmodus und bei geburtshilflichen Operationen die entsprechende Indikation.

Als kindliche Parameter wurden Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang bestimmt. Es erfolgte ggf. die Klassifikation als LGA entsprechend der 90. Perzentile nach Voigt und Schneider (Voigt, Schneider 1996).

Weiterhin wurde das Outcome (Lebendgeburt, Totgeburt, neonataler Tod, Abort), Geschlecht, BMI und BMI-Perzentile, APGAR, NApH, NVpH, base excess, Lactat und ggf. Reanimationsmaßnahmen dokumentiert.

Die Kinder erhielten Blutzuckerkontrollen direkt nach Geburt, 2-6 h und 6-24 h post partum. Eine Hypoglycämie sowie ggf. i.v.- Glucosezufuhr wurden in die Datenbank übernommen.

Eine Verlegung in die Kinderklinik mit entsprechendem Verlegungsgrund wurde dokumentiert.

Bilirubinwerte und eine notwendige Phototherapie, der Nabelschnur-Hb, eine Polyzytämie und kindliche Fehlbildungen waren weitere Bestandteile der Datenerhebung.

3.6 Nabelschnurblut

Bei Entbindung wurde Nabelschnurblut entnommen. Nach Zentrifugieren und Abpipettieren des Serums wurde dieses eingefroren und bei -80°C gelagert.

Nabelschnurinsulin und –adiponectin wurden analog zu den mütterlichen Proben per ELISA bestimmt.

Die Parameter des Lipidstoffwechsels wurden in den Zentrallabors der jeweiligen Kliniken bestimmt.

Leider erfolgte keine lückenlose Benachrichtigung der DoktorandInnen, so dass bei einigen Entbindungen kein Nabelschnurblut abgenommen werden konnte.

3.7 Anthropometrische Messungen

Innerhalb von 48 Stunden post partum wurden die Kinder anthropometrisch durch die Doktorandinnen/Doktoranden vermessen. Es erfolgte die Bestimmung von Kopfumfang, Abdomenumfang und die Messung der Länge.

Per Holtain-Kaliper erfolgte die Messung der Hautfaltendicke. Die Hautfalte am entsprechenden Körperareal wurde mit Daumen und Zeigefinger gefasst und angehoben, ohne die darunter liegende Muskulatur mitzufassen.

Im Bereich des Abdomens wurde die Hautfaltendicke oberhalb der Christa iliaca in Nabelhöhe in der Medioclavicularlinie gemessen.

Im Bereich des Oberschenkels erfolgte die Messung ventral über der Diaphyse in der Mitte zwischen Hüft- und Kniegelenk.

Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert gebildet.

Alle Messungen erfolgten auf der linken Körperseite über jeweils 60 Sekunden (Oakley 1977, Amit 1997, Catalano 1995). Zwischen den vier beteiligten Doktoranden wurde eine Intra-observer-Variabilität von 13,8 % berechnet.

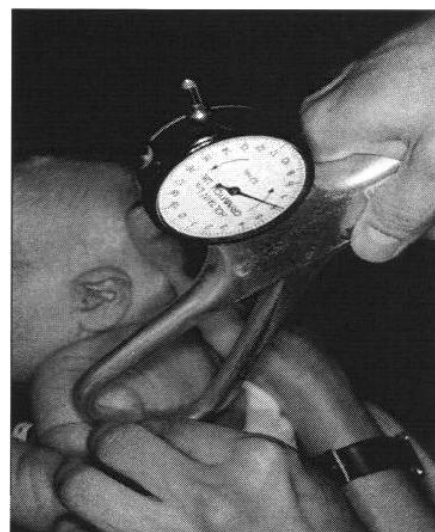


Abb. 3: Holtain Skinfold Kaliper (Quelle: Online Katalog Holtain Inc.), Messung der neonatalen Hautfalten per Skinfold Kaliper

4. Statistische Auswertung

Die Datensammlung und die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 14.0 für Windows (SPSS, Chicago, IL).

Die deskriptive Statistik wurde per explorativer Datenanalyse durchgeführt. Es erfolgte die Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen.

In diesem Rahmen wurden für die sonografisch erhobenen Messungen des Subcutangewebes und die mechanischen Hautfaltenmessungen Perzentilen erstellt.

Das Vorliegen einer Normalverteilung der Variablen wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft und bei Werten von $p > 0,05$ eine Normalverteilung angenommen.

Zur Darstellung eines Zusammenhangs zweier Variablen wurden die Korrelationen berechnet.

Bei normalverteilten und intervallskalierten Variablen wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson genutzt, bei nicht-normalverteilten Variablen erfolgte die Korrelationsanalyse nach Spearman, der Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz p wurden angegeben.

Zur Darstellung des Unterschiedes von Variablen wurde der Students-t-Test für normalverteilte Parameter und der Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Parameter genutzt.

Häufigkeitsanalysen erfolgten per Kreuztabelle und χ^2 -Test, bei kleinen Fallzahlen wurde das Ergebnis per exaktem Test nach Fischer überprüft.

Ein signifikantes Niveau wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen.

III. Ergebnisse

1. Kollektivbeschreibung

1.1. Patientinnen

Insgesamt wurden 187 Patientinnen mit Gestationsdiabetes in die Studie eingeschlossen.

Die Diagnose wurde mit $26,13 \pm 4,352$ SSW gestellt (12 – 34 SSW).

In 129 Fällen (68,99 %) war eine diätetische Einstellung ausreichend, 58 Patientinnen (31,01 %) erhielten im Verlauf eine Insulintherapie, wobei die Insulintherapie über $8,22 \pm 3,155$ Wochen erfolgte.

In den folgenden Tabellen werden die Charakteristika der Studienteilnehmerinnen zusammengefasst.

n 187	Min.	Max.	Mittelwert
Alter	18	43	$31,09 \pm 5,246$
Größe (cm)	142	181	$162,86 \pm 6,515$
Gewicht vor Gravidität (kg)	46	130	$73,675 \pm 17,630$
Gewicht Ende Gravidität (kg)	55	161	$85,783 \pm 17,642$
BMI vor Gravidität (kg/m ²)	17,1	47,57	$27,74 \pm 6,27726$
Parität	0 lg/0p 27,3 % (51)	9	$2,73 \pm 1,739$

Tabelle 3: Maternale Eigenschaften

Westeuropa	46,5 % (87)
Türkei	34,59 % (65)
Osteuropa	5,54 % (10)
Balkan	1,07 % (2)
Asien	4,28 % (8)
Sonstige	8,02 % (15)

Tabelle 4: Ethnische Herkunft

Kein DM in der Familie	59,89 % (112)
DM Verwandte 1. Grades	28,34 % (53)
DM Verwandte 2. Grades	11,26 % (21)
GDM in der Anamnese	11,76 % (22)
Makrosomie in der Anamnese	11,26 % (21)
GDM und Makrosomie in der Anamnese	1,07 % (2)

Tabelle 5: Diabetes mellitus in der Anamnese

Keine Komplikationen in Gravidität	86,1 % (161)
Blutungen	5,3 % (10)
Vorz. Wehentätigkeit	2,7 % (5)
Präeklampsie	2,7 % (5)
SIH	1,6 % (3)

Tabelle 6: Komplikationen in der Schwangerschaft

1.2. Neonatales Outcome

In allen 187 Fällen handelt es sich um Lebendgeburten, es sind keine Fälle von peri- oder postnataler Mortalität aufgetreten. In den folgenden Tabellen werden die Eigenschaften der im Studienverlauf entbundenen Kinder zusammengefasst.

Knaben	50,8 % (n 95)			
Mädchen	49,2 % (n 92)			
	Min.	Max.	Mittelwert	SD
Geburtsgewicht (g)	1915	4400	3328,79	534,448
<10. %ile nach Voigt	12,8 % (n 24)			
>90. %ile nach Voigt	10,2 % (n 19)			
	Min.	Max.	Mittelwert	SD
Länge (cm)	43	57	50,58	2,594
APGAR 1'	1	10	8,53	1,336
APGAR 5'	3	10	9,55	0,907
APGAR 10'	6	10	9,83	0,498
NapH	6,91	7,42	7,2544	0,7740
Base excess	-16,4	-0,5	-3,926	3,2128
	Min.	Max.	Mittelwert	SD
SSW	31/4	41/2	39/133	1,6617
<37/0 SSW	4,81 % (n 9)			
<34/0 SSW	2,67% (n 5)			

Tabelle 7: Geburtsdaten

In 5 Fällen war eine kindliche Reanimation notwendig, hiervon wurden vier Kinder per Maske beatmet, ein Kind wurde intubiert.

28 Kinder (15 %) wurden nach Geburt in die Kinderklinik verlegt.

Der häufigste Verlegungsgrund mit 13 Fällen (6,9 %) war eine Hypoglykämie, gefolgt von Adaptationsstörungen (n 4; 2,1%) und Hypotrophie (n 3; 1,6 %). Acht weitere Kinder wurden aus jeweils unterschiedlichen Gründen (4,3 %) durch die Neonatologen behandelt.

2. Perzentilenerhebung für die Messung des subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel

Für die an Abdomen und Oberschenkel gemessenen Werte des subcutanen Fettgewebes wurden die Perzentilen erhoben. Als Grenzwerte für die weiteren statistischen Auswertungen werden die 75. und 90. Perzentile der erhobenen Messwerte gewählt, weiterhin erfolgen Auswertungen für die Messwerte im Bereich des Abdomens mit der 95. Perzentile nach Larciprete, die in III.2.1.1 dargestellt wird (Larciprete 2003).

Die durchgeführten Messungen wurden dem Gestationsalter entsprechend in Gruppen eingeteilt:

24/0 – 27/6 SSW	28/0 – 31/6 SSW	32/0 – 35/6 SSW	36/0 – 40/0 SSW
-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Tabelle 8: Einteilung nach Gestationsalter

2.1 Subcutanes Fettgewebe Abdomen (ST abd)

Die Messwerte der ST abd steigen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter kontinuierlich an. Der Unterschied zwischen den Schwangerschaftskategorien ist signifikant.

24-/0 – 27/6 SSW : 28/0 – 31/6 SSW $p=0,011$

28/0 – 31/6 SSW : 32/0 – 35/6 SSW $p<0,001$

32/0 – 35/6 SSW : 36/0 – 40/0 SSW $p<0,001$

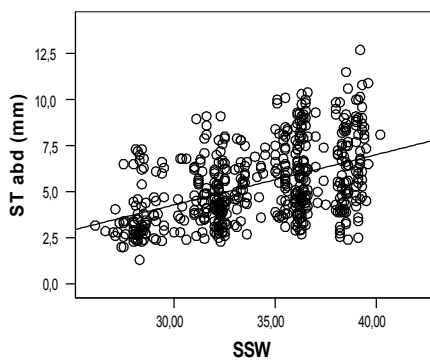


Abb. 4: ST abd über den Schwangerschaftsverlauf

Der Mittelwert für das subcutane Fettgewebe am Abdomen liegt bei männlichen Feten über dem Mittelwert der weiblichen Feten. Der Unterschied bezüglich des Geschlechts ist nicht signifikant. In allen Schwangerschaftskategorien liegt eine Normalverteilung der Werte vor.

III. ERGEBNISSE

SSW	Knaben		Mädchen		p
	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	
24/0 – 27/6	3,175 (1,253 – 6,300) (n 16)	1,2530	2,820 (1,500-14,300) (n 10)	0,9627	0,452
28/0 – 31/6	4,078 (1,300-7,300) (n 49)	1,6136	3,660 (2,000-7,300) (n 41)	1,4931	0,210
32/0 – 35/6	4,9459 (2,300-9,100) (n 80)	1,66236	4,8781 (2,450-9,100) (n 81)	1,46252	0,783
36/0 – 40/0	6,663 (2,800-10,900) (n 90)	2,1469	6,190 (2,400-12,700) (n 82)	2,557	0,194

Tabelle 9: Messwerte ST abd

In allen Schwangerschaftskategorien werden für Knaben für die 75. und die 90. Perzentile höhere Werte bestimmt. Zu Mädchen zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

	75. Perzentile männlich	75. Perzentile weiblich	p
24/0 – 27/6 SSW	3,500 mm	3,275 mm	0,597
n (männlich) 4, n (weiblich) 2			
28/0 – 31/6 SSW	5,050 mm	4,225 mm	0,712
n (männlich) 14, n (weiblich) 9			
32/0 – 35/6 SSW	6,075 mm	5,600 mm	0,985
n (männlich) 23, n (weiblich) 18			
36/0 – 40/0 SSW	8,500 mm	8,025 mm	0,415
n (männlich) 21, n (weiblich) 21			

Tabelle 10: 75. Perzentile ST abd

	90. Perzentile männlich	90. Perzentile weiblich	p
24/0 – 27/6 SSW	6,090	4,850 mm	/
n (männlich) 2, n (weiblich) 1			
28/0 – 31/6 SSW	6,800 mm	6,540 mm	0,456
n (männlich) 5, n (weiblich) 3			
32/0 – 35/6 SSW	7,800 mm	6,860 mm	0,549
n (männlich) 9, n (weiblich) 7			
36/0 – 40/0 SSW	9,490 mm	9,070 mm	0,179
n (männlich) 10, n (weiblich) 6			

Tabelle 11: 90. Perzentile ST abd

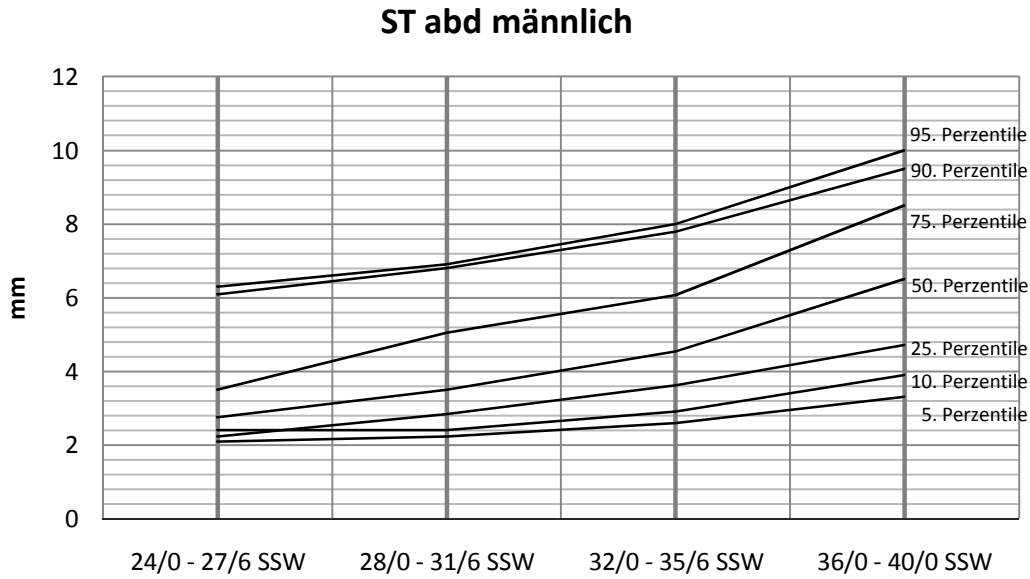


Abb. 5: Perzentilen ST abd männlich

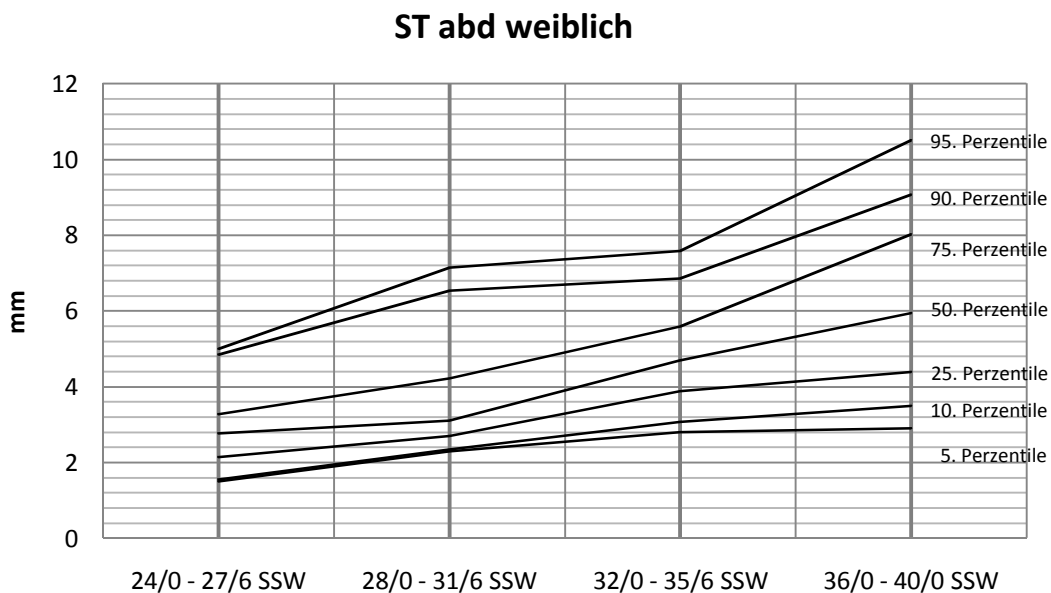


Abb. 6: Perzentilen ST abd weiblich

2.1.1 Vergleich der erhobenen Perzentilen für die ST abd mit Werten der Literatur

Larciprete et al erstellten 2003 Perzentilen für das sonografisch gemessene subcutane Fettgewebe am fetalen Abdomen in stoffwechselgesunden Schwangerschaften. Die Kollektivgröße betrug $n = 218$ (Larciprete 2003).

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse den Werten aus unserem Studienkollektiv gegenübergestellt.

	Larciprete et al.	Giese
23-25 SSW	5. %ile 1,86 50. %ile 2,80 95. %ile 3,15	5. %ile 1,500 (n 17) 50. %ile 2,500 95. %ile 6,300
26-28 SSW	5. %ile 2,38 50. %ile 3,58 95. %ile 5,41	5. %ile 2,000 (n 24) 50. %ile 2,825 95. %ile 6,375
29-31 SSW	5. %ile 2,90 50. %ile 4,38 95. %ile 6,60	5. %ile 2,323 (n 74) 50. %ile 3,450 95. %ile 7,050
32-34 SSW	5. %ile 3,38 50. %ile 5,10 95. %ile 7,70	5. %ile 2,733 (n 152) 50. %ile 4,600 95. %ile 7,900
35-37 SSW	5. %ile 3,76 50. %ile 5,68 95. %ile 8,75	5. %ile 3,200 (n 156) 50. %ile 5,575 95. %ile 9,83
38-40 SSW	5. %ile 4,00 50. %ile 6,03 95. %ile 9,10	5. %ile 3,140 (n 127) 50. %ile 5,997 95. %ile 10,300

Tabelle 12: Vergleich der Werte für die ST abd Larciprete (2003) vs. Giese

In allen Schwangerschaftskategorien wurden in unserem Kollektiv niedrigere Werte für die fünfte und die 50., aber höhere Werte für die 95. Perzentile erhoben.

2.2 Subcutanes Fettgewebe Oberschenkel (ST os)

Das sonografisch gemessene subcutane Fettgewebe am Oberschenkel wurde als prozentualer Anteil der Gesamtfläche des Oberschenkelquerschnitts bestimmt.

Die Messwerte der ST os steigen über den Schwangerschaftsverlauf kontinuierlich an. Der Unterschied zwischen den Schwangerschaftskategorien ist signifikant.

24/0 – 27/6 SSW : 28/0 – 31/6 SSW p=0,037

28/0 – 31/6 SSW : 32/0 – 35/6 SSW p=0,041

32/0 – 35/6 SSW : 36/0 – 40/0 SSW p<0,001

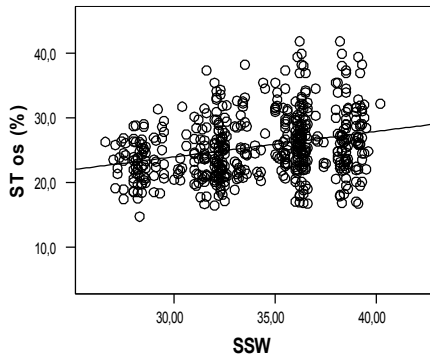


Abb. 7: ST os über den Schwangerschaftsverlauf

Der Mittelwert für die erhobenen Werte des subcutanen Fettgewebes am Oberschenkel liegt für Knaben mit Ausnahme der Schwangerschaftskategorie 32/0 – 35/6 SSW über den Mittelwerten für weibliche Feten. Bezüglich des Geschlechts zeigt sich kein signifikanter Unterschied. In allen Schwangerschaftskategorien liegt eine Normalverteilung vor.

SSW	Knaben		Mädchen		p
	Mittelwert (%)	Standardabweichung	Mittelwert (%)	Standardabweichung	
24/0 – 27/6	22,187 (18,5- 27,7) (n 15)	2,8620	21,098 (14,4 – 27,3) (n 10)	4,5389	0,460
28/0 - 31/6	23,477 (14,7 – 27,3) (n 50)	4,0827	23,448 (18,3 – 28,8) (n 42)	2,8403	0,969
32/0 – 35/6	24,446 (10,1 – 35,4) (n 84)	5,0763	24,774 (16,4 – 38,2) (n 81)	4,3344	0,656
36/0 – 40/0	26,950 (16,8 – 44,2) (n 88)	5,4122	26,579 (16,7 – 39,9) (n 79)	4,7211	0,639

Tabelle 13: Messwerte ST os

In den ersten beiden Schwangerschaftskategorien werden für Knaben für die 75. Perzentile niedrigere, in den letzten beiden Schwangerschaftswochen höhere Werte für die ST os bestimmt. Für die 90. Perzentile werden ab 28 SSW für Knaben höhere Werte für die ST os gemessen. Zu Mädchen zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

III. ERGEBNISSE

	75. Perzentile männlich	75. Perzentile weiblich	p
24/0 – 27/6 SSW	24,100 %	25,700 %	0,914
n (männlich) 15, n (weiblich) 11			
28/0 – 31/6 SSW	26,000 %	26,205 %	0,207
n (männlich) 50, n (weiblich) 42			
32/0 – 35/6 SSW	28,150 %	27,565 %	0,482
n (männlich) 84, n (weiblich) 81			
36/0 – 37/6 SSW	29,920 %	29,800 %	0,117
n (männlich) 88, n (weiblich) 79			

Tabelle 14: 75. Perzentile ST os

	90. Perzentile männlich	90. Perzentile weiblich	p
24/0 – 27/6 SSW	27,166 %	27,224 %	0,921
n (männlich) 1, n (weiblich) 1			
28/0 – 31/6 SSW	28,970 %	26,773 %	0,321
n (männlich) 7, n (weiblich) 2			
32/0 – 35/6 SSW	32,220 %	31,440 %	0,415
n (männlich) 8, n (weiblich) 7			
36/0 – 37/6 SSW	34,590 %	32,170 %	0,1692
n (männlich) 11, n (weiblich) 5			

Tabelle 15: 90. Perzentile ST os

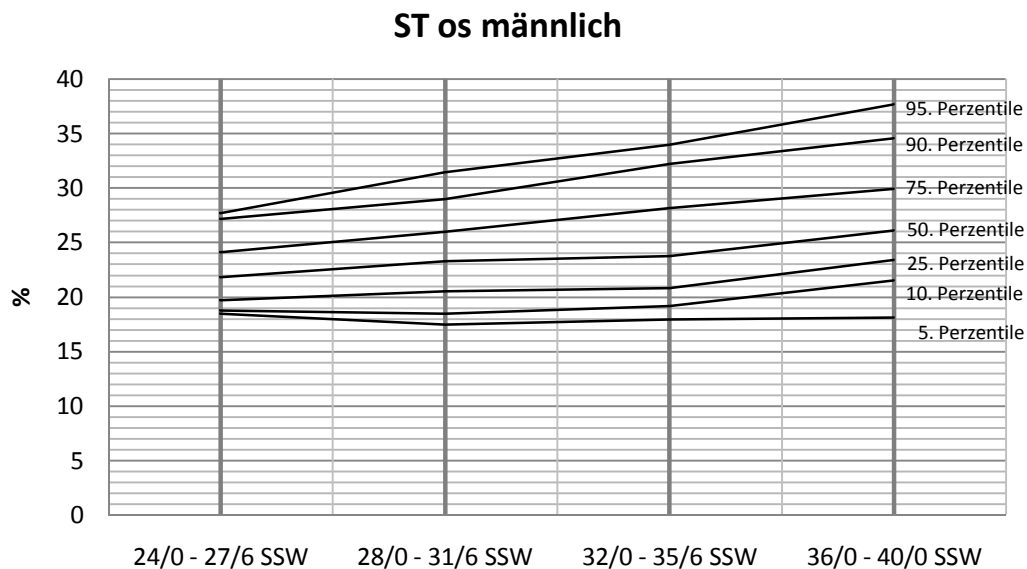


Abb. 8: Perzentilen ST os männlich

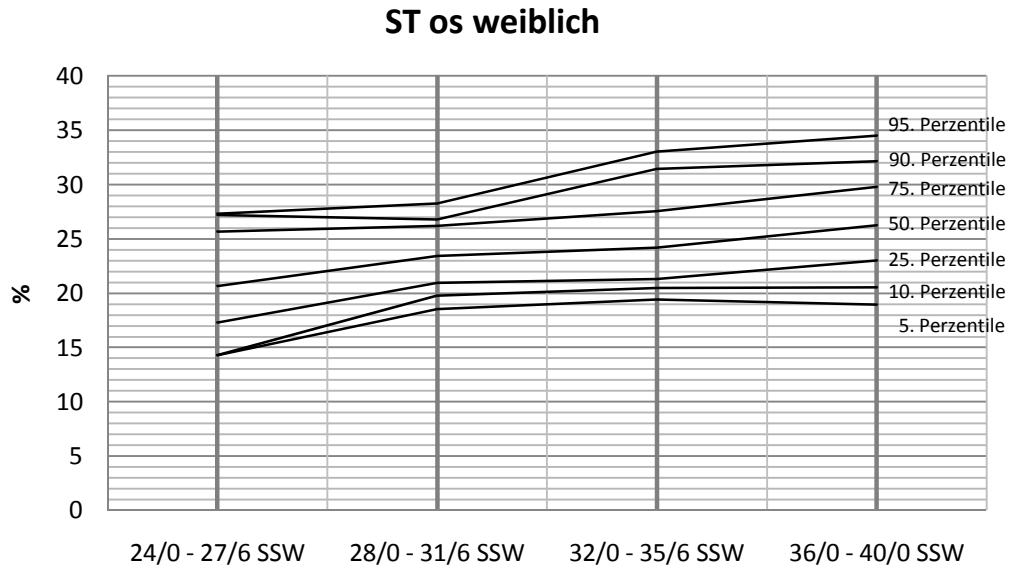


Abb. 9: Prozentilen ST os weiblich

Die in unserem Kollektiv erhobenen Werte sind aufgrund unterschiedlicher Meßmethode nicht mit den Werten von Larciprete et al (2003) vergleichbar.

Bei einem Anteil der Studienpatientinnen wurde das Subcutangewebe am Oberschenkel analog zur sonografischen Meßmethode am Abdomen als Absolutwert gemessen: ST os (Absolut). Über den Schwangerschaftsverlauf kam es zum stetigen Ansteigen der gemessenen Werte.

Für Knaben wurden niedrigere Werte für die ST os (Absolut) gemessen, der Unterschied bezüglich des Geschlechts war nicht signifikant.

SSW	Knaben		Mädchen		p
	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	
28/0 – 31/6	3,558 (2,800 – 5,000) (n 9)	0,7670	3,906 (2,100 – 4,900) (n 9)	0,8784	0,384
32/0 – 35/6	4,581 (3,600 – 8,900) (n 19)	1,4060	4,844 (3,300 – 9,500) (n 23)	1,3830	0,545
36/0 – 40/0	5,696 (3,000 – 9,500) (n 23)	5,4122	6,058 (4,000 – 11,500) (n 30)	1,6553	0,183

Tabelle 16: Messwerte ST os (Absolut)

In allen Schwangerschaftskategorien besteht eine hoch signifikante Korrelation zwischen ST os und ST os (Absolut) (in allen Kategorien $p < 0,001$).

Aufgrund der kleinen Fallzahlen erfolgen keine Auswertungen mit ST os (Absolutwert).

2.3 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe am Abdomen (ST abd) mit den Werten für das Subcutangewebe am Oberschenkel (ST os)

Zwischen ST abd und ST os besteht ab 28 SSW eine hoch signifikante Korrelation.

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
24/0 – 27/6	26	0,275	0,183
28/0 – 31/6	92	0,408	<0,001
32/0 – 35/6	165	0,473	<0,001
36/0 – 40/0	167	0,381	<0,001
vor Partus	182	0,445	<0,001

Tabelle 17: Korrelation zwischen ST abd und ST os

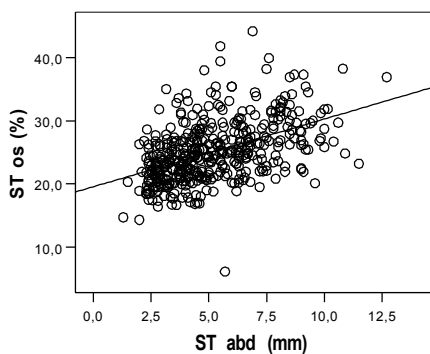


Abb. 10: Korrelation zwischen ST abd und ST os

3. Vergleiche des subcutanen Gewebes an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit fetalen, neonatalen und maternalen Parametern

3.1 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit fetalen und neonatalen biometrischen Parametern

3.1.1 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den anderen Parametern der Biometrie

Zwischen ST abd und biparietalem Durchmesser (BIP), Kopfumfang (KU) und Femurlänge (FL) ist während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs keine signifikante Korrelation nachweisbar.

Ab 28/0 SSW kann in allen Schwangerschaftskategorien eine statistisch signifikante Korrelation zwischen ST abd und Abdomenumfang (AU) nachgewiesen werden. Die stärkste Korrelation zeigt sich für die präpartal erhobenen Werte ($r=0,394$, $p<0,001$).

Ab 36/0 SSW ist eine statistisch signifikante Korrelation auch zwischen ST os und AU nachweisbar. Die am stärksten ausgeprägte Korrelation fällt ebenfalls in den Zeitraum des letzten präpartal erhobenen Ultraschalles ($r=0,253$, $p<0,001$).

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
28/0 – 31/6	90	0,254	0,016
32/0 – 35/6	161	0,275	< 0,001
36/0 – 40/0	170	0,284	< 0,001
Vor Partus	183	0,341	< 0,001

Tabelle 18: Korrelation zwischen ST abd und AU

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
36/0 – 40/0	167	0,165	0,033
Vor Partus	183	0,253	0,001

Tabelle 19: Korrelation zwischen ST os und AU

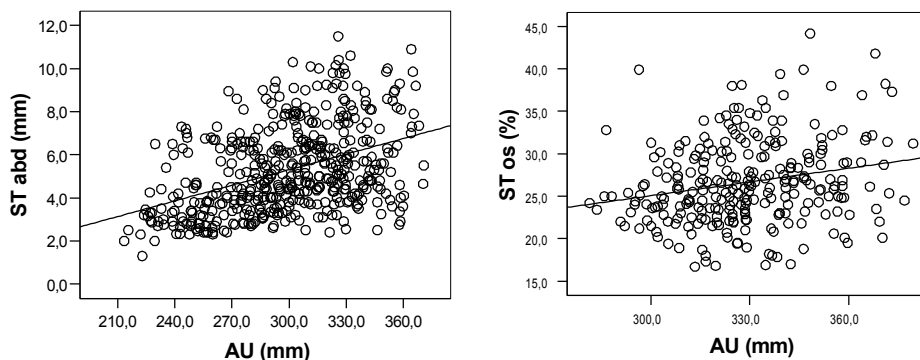


Abb. 11: Korrelation zwischen ST abd und AU, Korrelation zwischen ST os und AU

Feten mit einer ST abd ≥ 75 . Perzentile weisen ab 28 SSW signifikant höhere Abdomenumfänge auf als Feten mit einer ST abd < 75 . Perzentile. Feten mit einer ST abd ≥ 90 . Perzentile zeigen ab 36/0 SSW signifikant größere Abdomenumfänge, für Feten mit einer ST abd ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete kann kein signifikanter Unterschied zu Feten mit Ultraschallwerten < 95 . Perzentile aufgezeigt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen einer ST abd ≥ 75 . oder ≥ 90 . Perzentile und einem AU ≥ 75 . oder ≥ 90 . Perzentile kann nicht nachgewiesen werden.

Für Feten mit einer ST os ≥ 75 . Perzentile wird ab 36/0 SSW ein signifikant größerer Abdomenumfang bestimmt, während zwischen Feten mit einer ST os $</\geq 90$. Perzentile kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf den Abdomenumfang beobachtet werden kann. Eine

signifikante Korrelation zwischen einer ST os $\geq 75.$ oder $\geq 90.$ Perzentile und einem AU $\geq 75.$ oder $\geq 90.$ Perzentile kann nicht nachgewiesen werden.

	28/0 – 31/6 SSW	32/0 – 35/6 SSW	36/0 – 40/0 SSW	präpartal
ST abd < 75. %ile	246,028 ± 15,487 (67)	287,475 ± 15,260 (120)	332,833 ± 20,342 (128)	330,177 ± 22,325 (133)
ST abd ≥ 75. %ile	254,024 ± 13,654 (23)	293,761 ± 20,909 (41)	343,382 ± 19,053 (42)	338,264 ± 22,264 (50)
p	0,031	0,041	0,003	0,031
ST abd < 90. %ile			334,282 ± 20,430 (154)	331,401 ± 22,639 (152)
ST abd ≥ 90. %ile			346,574 ± 18,084 (16)	345,204 ± 17,010 (21)
p			0,022	0,008
ST os < 75. %ile			333,517 ± 20,146 (127)	329,875 ± 22,855 (139)
ST os ≥ 75. %ile			342,656 ± 18,939 (40)	338,901 ± 21,810 (45)
p			0,012	0,021

Tabelle 20: AU bei Feten \leq ST abd 75. Perzentile, ST abd \leq 90. Perzentile, ST os \leq 75. Perzentile

3.1.2 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit neonatalen Parametern

Zwischen ST abd und Geburtsgewicht besteht ab 32/0 SSW eine signifikante Korrelation, ebenso ist ab 36/0 SSW auch für die ST os eine statistisch signifikante Korrelation zum Geburtsgewicht nachweisbar.

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
32/0 – 35/6	161	0,205	0,009
36/0 – 40/0	170	0,294	<0,001
vor Partus	184	0,325	<0,001

Tabelle 21: Korrelation zwischen ST abd und Geburtsgewicht

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
36/0 – 40/0	167	0,154	0,048
vor Partus	184	0,226	0,002

Tabelle 22: Korrelation zwischen ST os und Geburtsgewicht

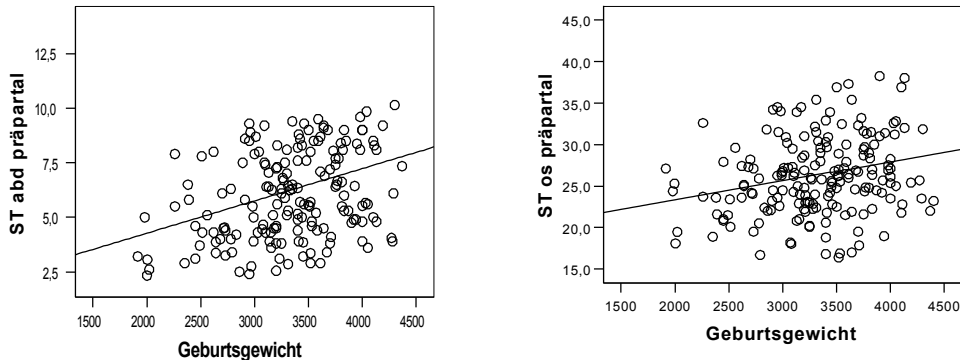


Abb. 12: Korrelation zw. ST abd (präpartal), ST os (präpartal) und Geburtsgewicht

Kinder mit einer präpartalen ST abd ≥ 75 . Perzentile weisen ein signifikant höheres Geburtsgewicht auf ($p=0,030$), ebenso Kinder mit einer ST abd ≥ 90 . Perzentile ($p=0,017$) und einer ST abd ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete ($p=0,037$). Kinder mit einer präpartalen ST os ≥ 75 . Perzentile zeigen ein signifikant höheres Geburtsgewicht ($p=0,029$), für Kinder mit einer präpartalen ST os ≥ 90 . Perzentile werden ebenfalls höhere Geburtsgewichte beobachtet, ohne dass der Unterschied zu Kindern < 90 . Perzentile für die ST os ein statistisch signifikantes Niveau erreicht.

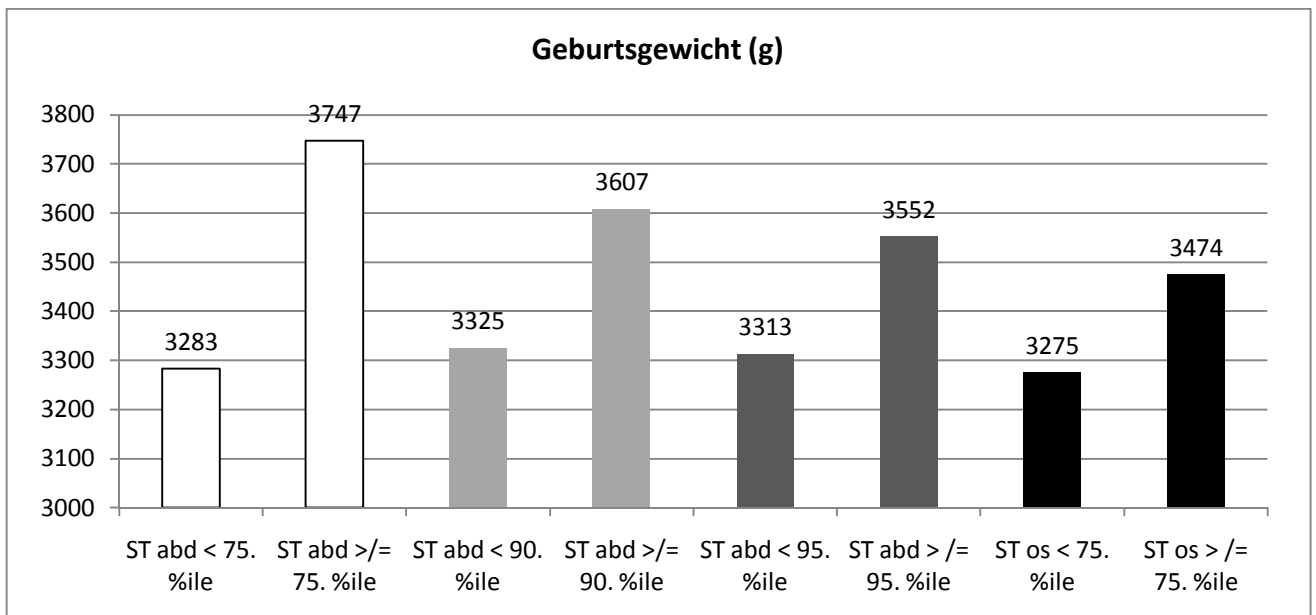


Abb. 13: Geburtsgewicht bei Kindern mit präpartaler ST abd $\leq/\geq 75$., 90. Perzentile, ST abd $\leq/\geq 95$. Perzentile nach Larciprete und ST os $\leq/\geq 75$. Perzentile

19 Kinder werden entsprechend der Gewichtsperzentile nach Voigt > 90 . Perzentile als LGA eingestuft, hiervon weisen acht präpartal eine ST abd ≥ 75 . Perzentile auf, sieben zeigen präpartal eine ST os ≥ 75 . Perzentile. Bei vier Kinder ist bei einem Geburtsgewicht > 90 .

Perzentile nach Voigt eine ST abd ≥ 90 . Perzentile nachweisbar, während kein Kind gleichzeitig mit ST os und Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile liegt. Drei Kinder mit einer ST abd ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete liegen auch mit ihrem Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile nach Voigt. Eine signifikante Korrelation zwischen Kindern mit Werten ≥ 75 . oder 90. Perzentile für die ST abd und ST os, bzw. ≥ 95 . Perzentile für die ST abd nach Larciprete und der 90. Perzentile des Geburtsgewichtes nach Voigt kann in allen Fällen nicht nachgewiesen werden.

Die ST abd und ST os präpartal weisen eine signifikante Korrelation zur kindlichen fat mass auf.

Vor Partus	n	Korrelationskoeffizient	p
ST abd	152	0,318	<0,001
ST os	152	0,263	<0,001

Tabelle 23: Korrelation zwischen ST abd, ST os präpartal und kindlicher fat mass

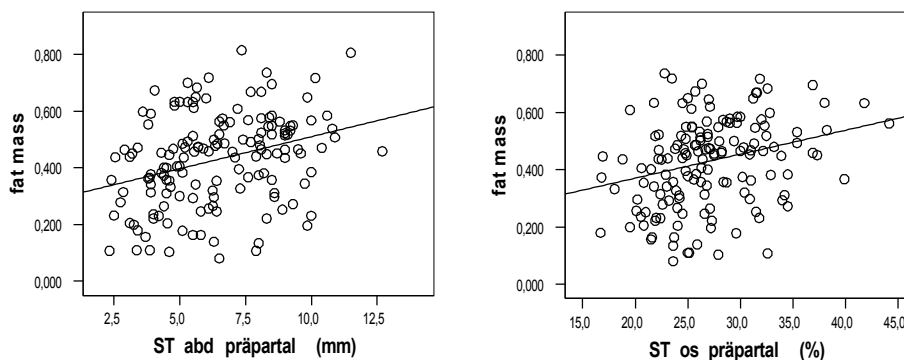


Abb. 14: Korrelationen zwischen ST abd und fat mass, ST os präpartal und fat mass

3.2 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den maternalen Stoffwechselfparametern

3.2.1 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den maternalen Glucosewerten

3.2.1.1 Maternale Nüchternblutzuckerwerte

Die Nüchternblutzuckerwerte sind in allen Kategorien normalverteilt. Der durchschnittliche maternale Nüchternblutzucker nimmt über den Schwangerschaftsverlauf tendenziell ab.

SSW (n)	24/0 – 27/6 (27)	28/0 – 31/6 (89)	32/0 – 35/6 (157)	36/0 – 40/0 (163)
Nüchtern-BZ (mg/dl)	88,541 ±8,2760 (77,0– 112,7)	87,680 ±9,5925 (63,0 – 120,0)	86,978 ±10,3080 (62,7 – 116,0)	83,621 ±10,4767 (60,0 – 131,8)

Tabelle 24: Nüchternblutzuckerwerte im Studienkollektiv

Für die ST abd und ST os kann zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt eine Korrelation mit den maternalen Nüchternblutzuckerwerten nachgewiesen werden.

Für Feten mit einer ST abd $\geq 75.$, $\geq 90.$ und $\geq 95.$ Perzentile nach Larciprete werden höhere maternale Nüchternblutzucker beobachtet, ohne dass ein statistisch signifikantes Niveau erreicht wird. Bei Feten mit einer ST os $\geq 75.$ oder $90.$ Perzentile liegen ebenfalls tendenziell höhere maternale Nüchternblutzuckerwerte vor, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied zu Werten $< 75.$ oder $90.$ Perzentile gezeigt werden kann.

3.2.1.2 Postprandiale maternale Blutzuckerwerte

Die postprandialen Blutzuckerwerte sind in allen Schwangerschaftskategorien normalverteilt. Der durchschnittliche maternale postprandiale Blutzuckerspiegel nimmt über den Schwangerschaftsverlauf tendenziell ab.

SSW (n)	24/0 – 27/6 (27)	28/0 – 31/6 (88)	32/0 – 35/6 (156)	36/0 – 40/0 (163)
Postprandialer BZ (2 h pp.) (mg/dl)	115,359 ±15,2799 (92,8 – 167,0)	111,956 ±12,4721 (82,4 – 143,6)	113,453 ±15,2888 (84,4 – 178,0)	109,7769 ±13,9329 (78,3 – 159,0)

Tabelle 25: postprandiale Blutzuckerwerte 2 h pp. im Studienkollektiv

Zwischen ST abd, ST os und postprandialen Blutzuckerwerten kann zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Feten $\geq 75.$ Perzentile, $90.$ Perzentile und $95.$ Perzentile nach Larciprete für die ST abd oder ST os zeigen in allen Schwangerschaftskategorien höhere maternale postprandiale Blutzuckerwerte. Zu keinem Zeitpunkt wird jedoch ein statistisch signifikantes Niveau im Vergleich zu Feten mit Ultraschallparametern unterhalb der Grenzwerte erreicht.

3.2.1.3 Maternale Insulinwerte und Insulin-Glucose-Ratio

In 82 Fällen lag der maternale Insulinwert, bestimmt aus der letzten Nüchternblutentnahme vor Partus vor. Es wurde ein Mittelwert von $22,4671 \pm 16,9193 \mu\text{U/ml}$ bestimmt. Aus Insulin und Blutglucose wurde die Insulin-Glucose-Ratio berechnet. Hierfür wurde ein Mittelwert von $0,2394 \pm 0,2149 \mu\text{U/ml} / \text{mg/dl}$ bestimmt. Beide Werte waren nicht normal verteilt.

Für die ST abd vor Partus kann eine signifikante Korrelation zum maternalen Insulin ($r=0,381$, $p<0,001$) und zur maternalen Insulin-Glucose-Ratio ($r=0,375$, $p<0,001$) nachgewiesen werden, die ST os vor Partus zeigt hingegen keine signifikante Korrelation zu beiden Parametern.

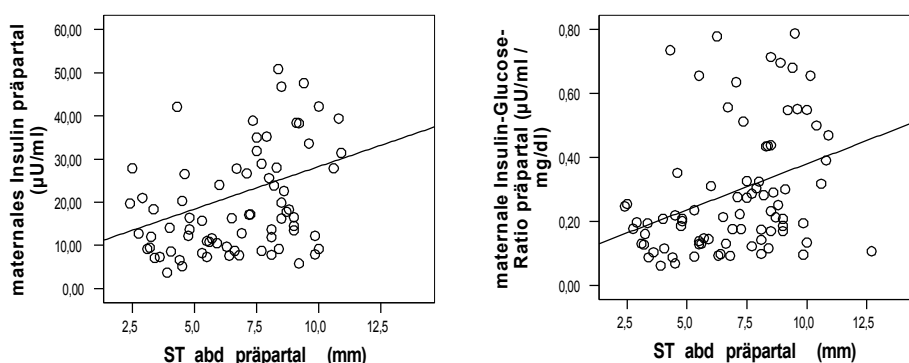


Abb. 15: Korrelation zwischen ST abd und maternalem Insulin präpartal, ST abd und Insulin-Glucose-Ratio präpartal

Feten mit einer ST abd ≥ 75 . Perzentile weisen signifikant höhere Werte für maternale Insulinwerte und die maternale Insulin-Glucose-Ratio vor Partus auf. Für Feten mit einer ST abd ≥ 90 . Perzentile oder ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete trifft dieses nicht zu.

	Maternales Insulin präpartal ($\mu\text{mol/ml}$)	Maternale Insulin-Glucose-Ratio präpartal ($\mu\text{mol/ml} / \text{mg/dl}$)
ST abd < 75. %ile	20,1000	0,2427
ST abd ≥ 75 . %ile	35,0419	0,3926
p	0,003	0,002

Tabelle 26: Maternales Insulin und maternale Insulin-Glucose-Ratio bei ST abd $</\geq 75$. Perzentile

3.2.2 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit den mütterlichen Lipidwerten

3.2.2.1 Gesamtcholesterol

In der folgenden Tabelle werden die während des Studienverlaufs gemessenen Cholesterolverte zusammengefasst.

SSW (n)	24/0 – 27/6 (31)	28/0 – 31/6 (87)	32/0 – 35/6 (146)	36/0 – 40/0 (56)
Gesamtcholesterol (mg/dl)	231,226 ±28,9989 (156 – 292)	240,793 ±44, 5389 (160 – 433)	253,137 ±46,0518 (156 – 438)	254,410 ±49,3146 (166 – 457)

Tabelle 27: Cholesterolverte im Studienkollektiv

Die erhobenen Cholesterolverte liegen in allen Schwangerschaftskategorien etwas unterhalb der in der Literatur angegebenen Messwerte (Basaran 2009, Lippi 2007, Brizzi 1999), und es kommt zum stetigen Anstieg der Werte über den Schwangerschaftsverlauf. Die Werte sind in allen Schwangerschaftskategorien normalverteilt. Zwischen physiologisch verlaufenden Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM wird in der Literatur kein signifikanter Unterschied in bezug auf die Höhe des maternalen Gesamtcholesterols beschrieben (Butte 2000, Koukkou 1996, Montelongo 1992, Kalkhoff 1991, Reece 1992).

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Gesamtcholesterol (mg/dl)	183 ±18	243 ±53	267 ±30

Tabelle 28: Cholesterolverte in unkomplizierten Schwangerschaften (Lippi 2007)

Die mütterlichen Serumcholesterolverte zeigen nur im Bereich 28/0 – 31/6 SSW eine signifikante Korrelation zur ST abd ($r=0,291$, $p=0,013$). Zwischen den erhobenen Werten für die ST os und die maternalen Cholesterolverte zeigt sich in allen Schwangerschaftskategorien keine statistisch relevante Korrelation.

Für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile und für Feten mit einer ST abd \geq 95. Perzentile nach Larciprete kann zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt ein signifikanter Unterschied in bezug auf die Höhe des maternalen Cholesterolspiegels beobachtet werden.

3.2.2.2 Triglyceride

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der gemessenen maternalen Triglyceridwerte im Schwangerschaftsverlauf zusammengefasst.

SSW (n)	24/0 – 27/6 (31)	28/0 – 31/6 (87)	32/0 – 35/6 (146)	36/0 – 40/0 (156)
Triglyceride (mg/dl)	208,484 ±64,2909 (108 – 333)	218,954 ±80,7338 (98 – 603)	254,705 ±89,5418 (109 – 710)	266,404 ±102,7790 (110 – 842)

Tabelle 29: Triglyceridwerte im Studienkollektiv (mg/dl)

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zum stetigen und deutlichen Anstieg der Triglyceridwerte. Die Werte sind in allen Schwangerschaftskategorien normalverteilt.

In bezug auf die Unterschiede der Triglyceridwerte bei Schwangeren mit und ohne GDM werden in der Literatur unterschiedliche Aussagen getroffen. Toescu et al fanden keinen signifikanten Unterschied in Hinsicht auf die Höhe der Triglyceridwerte bei physiologischen Schwangerschaften und durch GDM komplizierte Schwangerschaftsverläufe, ebenso Knopp et al und Reece et al (Toescu 2004, Knopp 1992, Reece 1994).

Koukou et al berichteten über höhere Triglyceridwerte bei Schwangeren mit GDM (Koukou 1996), ebenso Couch et al. (Couch 1998).

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Triglyceride (mg/dl)	79 ±27	151 ±80	245 ±73

Tabelle 30: Triglyceridwerte in unkomplizierten Schwangerschaften (Lippi 2007)

	26-30 SSW	33-34 SSW	37-38 SSW
stoffwechselgesund			
Triglyceride (mg/dl)	136,2 ±40,8	166,6 ±42,1	173,0 ±48
GDM			
Triglyceride (mg/dl)	180,0 ±45,3	232,4 ±77,1	240,3 ±70,2

Tabelle 31: Triglyceridwerte in Schwangerschaften mit GDM (Couch 1998)

Mit Ausnahme der Triglyceridwerte in 28/0 – 31/6 SSW liegen die Mittelwerte der im Studienkollektiv beobachteten Patientinnen oberhalb der in der Literatur beschriebenen Werte (Basaran 2009, Lippi 2007, Couch 1998).

Bei Studieneintritt, in 28/0 – 31/6 SSW, sowie ab 36/0 SSW kann eine signifikante Korrelation zwischen ST abd und den maternalen Triglyceridwerten nachgewiesen werden. Die stärkste Korrelation zeigt sich in bezug auf die letzten erhobenen Parameter vor Geburt. Ebenso ist ab 36/0 SSW eine signifikante Korrelation zwischen ST os und maternalen Triglyceridwerten nachweisbar.

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
28/0 – 31/6	72	0,246	0,037
36/0 – 40/0	150	0,231	0,005
Studieneintritt	135	0,266	0,002
Vor Partus	164	0,262	0,001

Tabelle 32: Korrelation zwischen Triglyceriden und ST abd

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
36/0 – 40/0	148	0,197	0,016
Vor Partus	167	0,157	0,045

Tabelle 33: Korrelation zwischen Triglyceriden und ST os

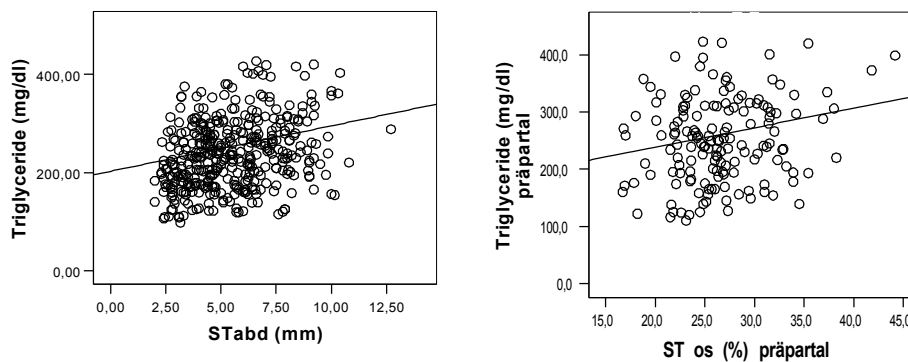


Abb. 16: Korrelation ST abd und Triglyceride über den Schwangerschaftsverlauf (28/0 – 40/0 SSW), ST os präpartal und Triglyceride präpartal

Ab 28/0 SSW werden für Feten mit einer ST abd ≥ 75 . Perzentile höhere Triglyceridwerte gemessen, der Unterschied ist in 36/0 – 40/0 SSW signifikant.

Für Feten mit einer ST os ≥ 75 . Perzentile werden ab 32/0 SSW höhere Triglyceridwerte im Vergleich zu Feten mit einer ST os < 75 . Perzentile bestimmt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist ebenfalls signifikant im Untersuchungszeitraum 36/0 – 40/0 SSW.

	36/0 – 40/0 SSW			36/0 – 40/0 SSW
ST abd < 75. %ile	254,833 ±103,8529 (n 114)		ST os < 75. %ile	252,705 ±89,6376 (n 112)
ST abd ≥ 75. %ile	298,333 ±98,2872 (n 36)		ST os ≥ 75. %ile	290,139 ±98,9546 (n 36)
p	0,012		p	0,043

Tabelle 34: Vergleich Messwerte Triglyceride (mg/dl) bei ST abd und ST os </≥ 75. Perzentile

Feten mit einer ST abd ≥ 90. Perzentile oder ≥ 95. Perzentile nach Larciprete und mit einer ST os ≥ 90. Perzentile weisen ebenso ab 28 SSW höhere maternale Triglyceridwerte auf, die Unterschiede erreichen jedoch kein statistisch signifikantes Niveau.

3.2.2.3 Freie Fettsäuren (FFA)

Von 112 Patientinnen lagen bei Studieneintritt Werte für freie Fettsäuren (FFA) vor, in 124 Fällen waren Werte für FFA vor der Entbindung verfügbar. Die erhobenen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Schwangerschaftszeitpunkt (n)	Studieneintritt (112)	Vor Partus (124)
FFA (µmol/l)	256,9251 ±104,6317 (52,26 – 528,79)	261,3412 ±112,0112 (50,09 – 659,31)

Tabelle 35: maternale FFA-Werte (µmol/l) im Studienkollektiv

Für die Werte der matenalen FFA liegt zu jedem Schwangerschaftszeitpunkt eine Normalverteilung vor. Vor Entbindung werden höhere Werte für die FFA bestimmt, als bei Studieneintritt, der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant. Die von uns erhobenen Werte liegen unterhalb der Werte, die für Schwangere mit physiologischem Schwangerschaftsverlauf beschrieben werden (Montelongo 1992).

	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
FFA (µmol/l)	353,1 ±49,1	328,2 ±35,4	314,1 ±33,9

Tabelle 36: FFA (µmol/l) in unkomplizierten Schwangerschaften (Montelongo 1992)

Sowohl in physiologischen Schwangerschaften, als auch bei Schwangerschaften mit GDM kommt es über den Verlauf zu signifikanten Veränderungen des FFA-Spiegels. Für Schwangere mit GDM werden höhere FFA-Spiegel beschrieben, die Unterschiede sind in verschiedenen

Untersuchungen, vor allem für milde Verlaufsformen des GDM jedoch nicht immer signifikant (Gillmer 1977, Metzger 1980, Persson 1975, Montelongo 1992).

Zwischen der ST abd, bzw. ST os und maternalen FFA kann bei Studieneintritt keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Vor Partus zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen ST abd und maternalen FFA ($r=0,201$, $p=0,029$), für die ST os bestätigt sich dieses nicht.

Weiterhin besteht eine signifikante Korrelation zwischen maternalen FFA präpartal, AU präpartal ($r=0,207$, $p=0,011$), neonataler fat mass ($r=0,275$, $p=0,003$) und zum Geburtsgewicht ($r=0,274$, $p=0,002$).

Für Feten mit einer ST abd, bzw. ST os \leq 75. oder 90. Perzentile und für Feten mit einer ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete zeigt sich zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt ein signifikanter Unterschied in bezug auf die mütterlichen FFA-Spiegel.

3.2.2.4 Glycerol

In der folgenden Tabelle sind die erhobenen maternalen Glycerolwerte zum Zeitpunkt des Studieneintritts und vor der Geburt zusammengefasst.

SSW (n)	Studieneintritt (112)	Vor Partus (124)
Glycerol ($\mu\text{mol/ml}$)	104,9392 $\pm 45,8113$ (36,6 – 270,04)	201,119 $\pm 100,0735$ (59,55 – 514,29)

Tabelle 37: Glycerol ($\mu\text{mol/ml}$) im Studienkollektiv

Die maternalen Glycerolwerte zeigen in stoffwechselgesunden Schwangerschaften in den ersten 30 SSW Wochen keine wesentlichen Veränderungen, um dann bis zum Ende der Schwangerschaft deutlich anzusteigen (McDonald-Gibson 1975).

	20 SSW	30 SSW	38 SSW
Glycerol ($\mu\text{mol/ml}$)	38 ± 9	39 ± 14	50 ± 18

Tabelle 38: Glycerol in unkomplizierten Schwangerschaften (McDonald-Gibson 1975)

Die im Studienkollektiv erhobenen Glycerolwerte liegen deutlich über den von McDonald-Gibson beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften, von Studieneintritt bis Partus kommt es nahezu zur Verdoppelung des Mittelwertes für Glycerol, der Unterschied ist

statistisch signifikant ($p=0,040$). Die Werte sind bei Studieneintritt und vor Partus nicht normalverteilt.

Bei Studieneintritt zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen ST abd, ST os und maternalen Glycerolwerten. Vor Partus besteht sowohl für die ST abd ($r=0,197$, $p=0,033$), als auch für die ST os ($r=0,200$, $p=0,028$) eine signifikante Korrelation zu den maternalen Glycerolwerten.

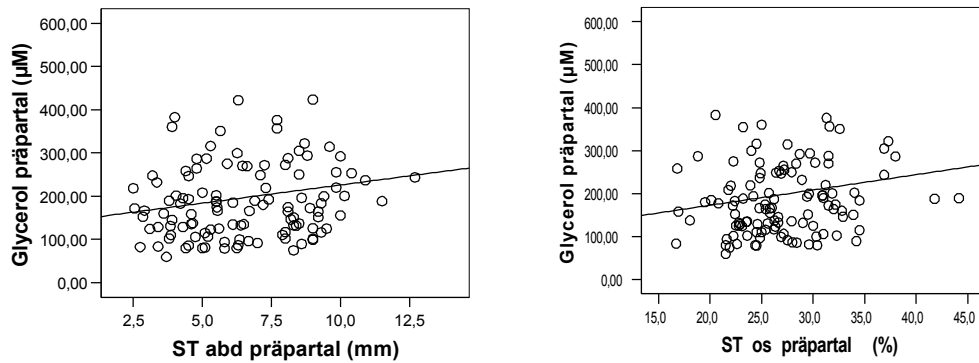


Abb. 17: Korrelation ST abd und Glycerol präpartal, ST os und Glycerol präpartal

Für Feten mit einer ST abd oder ST os $\geq 75.$ oder 90. Perzentile und für Feten mit einer ST abd $\geq 95.$ Perzentile nach Larciprete werden keine signifikant höheren maternalen Glycerolwerte beobachtet.

3.2.2.5 HDL

In der folgenden Tabelle sind die erhobenen maternalen HDL-Werte während des Studienverlaufs zusammengefasst.

SSW (n)	24/0 – 27/6 SSW (26)	28/0 – 31/6 SSW (80)	32/0 – 35/6 SSW (141)	36/0 – 40/0 SSW (156)
HDL (mg/dl)	69,831 $\pm 20,6740$ (36,6 – 135,5)	68,731 $\pm 16,6031$ (36,0 – 127,4)	70,374 $\pm 70,374$ (35,7 – 156,0)	70,118 $\pm 17,1486$ (38,6 – 130,2)

Tabelle 39: HDL-Werte (mg/dl) im Studienkollektiv

In der Höhe der HDL-Werte zeigt sich über den Schwangerschaftsverlauf keine wesentliche Veränderung, die Werte sind in allen Kategorien normalverteilt. Zwischen physiologischen Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der HDL-Werte (Butte 2000, Reece 1994, Koukkou 1996, Montelongo 1992).

Die im Studienkollektiv gemessenen Werte liegen in allen Kategorien etwas unterhalb der in der Literatur beschriebenen Werte (Basaran 2009, Lippi 2007, Couch 1998) und sind in allen Kategorien normal verteilt.

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
HDL (mg/dl)	67 ±12	83 ±19	81 ±17

Tabelle 40: HDL-Werte in unkomplizierten Schwangerschaften (Lippi 2007)

Zwischen den maternalen HDL-Werten und der ST abd, bzw. ST os ist zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt eine signifikante Korrelation nachweisbar. Dem entsprechend zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des maternalen HDL-Spiegels für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile und für Feten mit einer ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete.

3.2.2.6 LDL

Die während des Studienzeitraums erhobenen maternalen LDL-Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	24/0 – 27/6 SSW (n 26)	28/0 – 31/6 SSW (n 72)	32/0 – 35/6 SSW (n 127)	36/0 – 40/0 SSW (n 156)
LDL (mg/dl)	127,362 ±32,7762 (67,0 – 180,0)	128,728 ±34,8747 (60,3 – 226,3)	137,352 ±44,5115 (58,7 – 294,9)	133,931 ±48,3824 (42,6– 314,0)

Tabelle 41: LDL-Werte im Studienkollektiv

Die Werte sind in allen Schwangerschaftskategorien normalverteilt.

Toescu beschreibt für Schwangere mit GDM signifikant höhere LDL-Spiegel als für Patientinnen mit einer physiologischen Schwangerschaft (Toescu 2004), während Montelengo und Couch diesen Unterschied nicht feststellen konnten (Montelengo 1992, Couch 1998). Koukkou berichtet über signifikant niedrigere LDL-Werte in Schwangerschaften mit GDM (Koukkou 1996).

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
LDL (mg/dl)	90 ±17	130 ±46	136 ±33

Tabelle 42: LDL-Werte in unkomplizierten Schwangerschaften (Lippi 2007)

Verglichen mit den Referenzwerten von Lippi et al (Lippi 2007) für unkomplizierte Schwangerschaften liegen die in unserem Studienkollektiv erhobenen Werte in vergleichbaren Größenordnungen. Die Verteilung ist in allen Gruppen eine Normalverteilung. Zwischen den Schwangerschaftszeiträumen zeigt sich in bezug auf die Höhe der LDL-Werte kein signifikanter Unterschied.

Eine signifikante Korrelation besteht zwischen ST abd und maternalen LDL-Werten bei Studieneintritt und in der Kategorie 28/0 – 31/6 SSW, während in den anderen Gruppen und für die ST os keine Korrelation zu den maternalen LDL-Werten nachweisbar ist.

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
28/0 – 31/6	60	0,342	0,007
Studieneintritt	118	0,276	0,002

Tabelle 43: Korrelation zwischen LDL und ST abd

In 28/0 – 31/6 SSW liegen für Feten mit einer ST abd ≥ 90 . Perzentile und ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete signifikant höhere maternale LDL-Werte vor, in allen anderen Schwangerschaftskategorien kann kein signifikanter Unterschied zwischen Feten $</\geq 75./90$. Perzentile für die ST abd oder ST os, bzw. die 95. Perzentile für die ST abd nach Larciprete aufgezeigt werden.

SSW	28/0 – 31/6		28/0 – 31/6
ST abd < 90. %ile	124,335 ±29,145 (55)		ST abd < 95. %ile Larciprete 124,859 ±29,155 (54)
ST abd ≥ 90 . %ile	166,960 ±44,293 (5)		ST abd ≥ 95 . %ile Larciprete 155,133 ±49,082 (6)
p	0,004		p 0,029

Tabelle 44: Vergleich Messwerte LDL bei ST abd $</\geq 90$. Perzentile/95. Perzentile nach Larciprete

3.2.2.7 Maternales Adiponectin

In 68 Fällen waren vor Partus Werte für mütterliches Adiponectin verfügbar.

Es wurde ein Mittelwert von $9,1057 \pm 3,2355 \mu\text{g/ml}$ (4,50 – 18,91) bestimmt, die Werte sind normalverteilt.

In Schwangerschaften mit GDM werden im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften niedrigere Adiponectinspiegel beobachtet, ebenso zeigen adipöse

Schwangere auch ohne GDM niedrigere Adiponectinspiegel, als schlanke gesunde Schwangere (Ranheim 2004).

Zwischen ST abd, bzw. ST os und mütterlichem Adiponectin kann keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Dem entsprechend zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Adiponectinwerte für Feten \leq 75./90. Perzentile für die ST abd, ST os und die ST abd \geq 95. Perzentile nach Larciprete.

3.3 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit mütterlichen anthropometrischen Parametern

3.3.1 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit der maternalen Gewichtszunahme

Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft folgt keinen starren Regeln. Die geringste Gewichtszunahme erfolgt im ersten Trimenon. Im zweiten Trimenon erfolgt eine beschleunigte Gewichtszunahme, die im dritten Trimenon wieder nachlässt (Abrams 1995). Das Gewicht der Patientin, vor allem ein Über- oder Untergewicht sollte in die Beurteilung der Gewichtszunahme einbezogen werden (Metzger et al. 2007, Kainer 2006). Vor allem zum Ende der Schwangerschaft kann die Beurteilung der Gewichtszunahme durch eine pathologische Flüssigkeitsretention erschwert sein und zu Fehlbeurteilungen führen (Kainer 2006).

Für Patientinnen mit GDM existieren zurzeit keine eindeutig definierten Normwerte der Gewichtszunahme. Viele Patientinnen haben die Grenzen der physiologischen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft schon vor Diagnose des GDM erreicht oder überschritten (Metzger et al 2007).

1,6 % (n 3) der Patientinnen waren vor der Schwangerschaft entsprechend einem BMI $< 18,5$ kg/m² untergewichtig, 38,5% der Patientinnen (n 72) waren vor Schwangerschaft normgewichtig (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²), 26,78 % (n 50) wiesen eine Präadipositas auf (BMI 25 – 29,9 kg/m²) und 33,16 % (n 62) waren adipös (BMI > 30 kg/m²) (WHO 2009).

Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bewegte sich zwischen -2 und +35,8 kg, im Mittel erfolgte eine Gewichtszunahme um 12,0898 kg ($\pm 7,1628$) und war im Studienkollektiv normalverteilt.

Bezogen auf die Richtwerte nach Krainer (Kainer 2006) zeigten 40,1 % (n 75) eine Gewichtszunahme in physiologischem Rahmen, 42,2 % (n 79) wiesen eine Gewichtszunahme

oberhalb der gewünschten Grenzen auf, in 17,6 % (n 33) lag die Gewichtszunahme unterhalb der Norm.

BMI vor Schwangerschaft (kg/m ²)	Klassifikation	Physiologische Gewichtszunahme
< 18,5	Untergewicht	12,5-18 kg
18,5- 24,9	Normalgewicht	11,5-16 kg
25-29,9	Übergewicht	7-11,5 kg
>30	Adipositas	< 7 kg

Tabelle 45: Wünschenswerte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach Kainer und WHO (Kainer 2006, WHO 2009)

Bezogen auf die Gewichtszunahme in den jeweiligen Schwangerschaftskategorien ist für die ST abd und die ST os keine signifikante Korrelation nachweisbar. Für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile und für Feten mit einer ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete kann kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf die mütterliche Gewichtszunahme aufgezeigt werden.

3.3.2 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit dem maternalen BMI vor Schwangerschaft.

Der BMI berechnet sich aus der Formel Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)².

In der folgenden Tabelle wird die Einteilung des BMI wiedergegeben.

Gewichtsklassifikation (WHO)	BMI (kg/ m ²)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	\geq 25
Präadipositas	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	40 oder mehr

Tabelle 46: Einteilung des BMI (WHO 2009)

Im Studienkollektiv herrschte bezüglich des BMI vor Schwangerschaft eine Normalverteilung.

1,6 % (n 3) der Patientinnen waren vor der Schwangerschaft entsprechend einem BMI < 18,5 kg/m² untergewichtig, 38,5% der Patientinnen (n 72) waren vor Schwangerschaft normgewichtig (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²), 26,78 % (n 50) wiesen eine Präadipositas auf (BMI 25 – 29,9 kg/m²) und 33,16 % (n 62) waren adipös (BMI > 30 kg/m²).

Der maternale BMI vor Schwangerschaft weist eine signifikante Korrelation zum kindlichen Geburtsgewicht auf ($r=0,203$, $p=0,006$).

Eine signifikante Korrelation zwischen ST abd, bzw. ST os und prägravidem maternalem BMI kann zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt nachgewiesen werden.

Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den mütterlichen BMI vor Schwangerschaft liegt für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile und einer ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete nicht vor.

3.4 Vergleich der Werte für das Subcutangewebe an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit serologischen Bestimmungen aus dem Nabelschnurblut

3.4.1 Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut

Die Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	MW \pm SD (Intervall)
Glucose (mg/dl) (139)	85,08 \pm 21,472 (43 – 159)
Insulin (μ U/ml) (141)	8,8030 \pm 6,258 (1,85 – 40,14)
Insulin-Glucose-Ratio (μ U/ml /mg/dl) (139)	0,1007 \pm 0,06504 (0,2 – 0,032)

Tabelle 47: Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut

Die Glucosewerte im Nabelschnurblut sind normalverteilt.

Zwischen der letzten vor Geburt erhobenen ST abd und ST os ist keine signifikante Korrelation zur Nabelschnurblutglucosekonzentration nachzuweisen. Feten mit Ultraschallparametern \geq 75./90. Perzentile und mit einer ST abd \geq 95. Perzentile nach Larciprete weisen keine signifikant unterschiedlichen Nabelschnurglucosewerte im Vergleich zu Feten unterhalb der Grenzwerte auf.

Die Werte für Nabelschnurinsulin sind nicht normalverteilt (K-S $p=0,015$). In 11,48 % der Fälle ($n=21$) liegt ein fetaler Hyperinsulinismus entsprechend einem Insulinwert $> 19 \mu$ U/ml vor (Weiss 2000).

Zwischen den letzten vor Geburt erhobenen Ultraschallparametern und den Nabelschnurinsulinwerten besteht eine signifikante Korrelation.

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
ST abd vor Partus	141	0,303	<0,001
ST os vor Partus	149	0,243	0,004

Tabelle 48: Korrelation zwischen ST abd, ST os vor Partus und Nabelschnurinsulinwerten

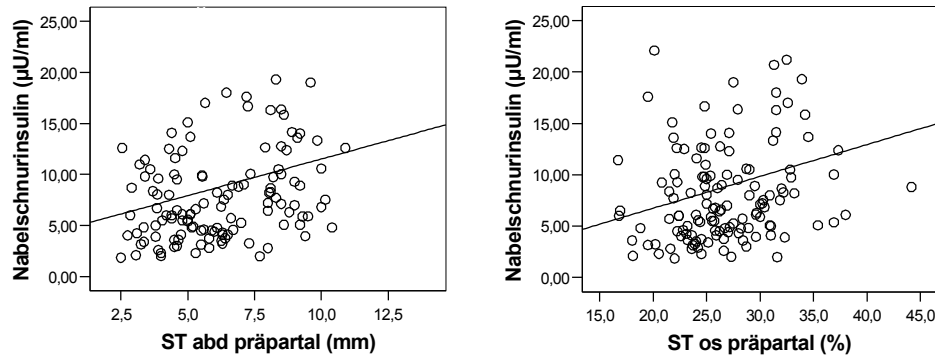


Abb. 18: Korrelation ST abd präpartal, ST os präpartal und Nabelschnurinsulin

Feten mit einer ST abd und einer ST os ≥ 75 . Perzentile weisen signifikant höhere Nabelschnurinsulinwerte auf (ST abd $p=0,004$, ST os $p=0,014$).

Feten mit einer ST os ≥ 90 . Perzentile zeigen signifikant höhere Insulinwerte, als Feten mit einer ST os < 90 . Perzentile ($p=0,001$). Für Feten mit einer ST abd ≥ 90 . Perzentile und ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete werden höhere Nabelschnurinsulinwerte bestimmt, ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen.

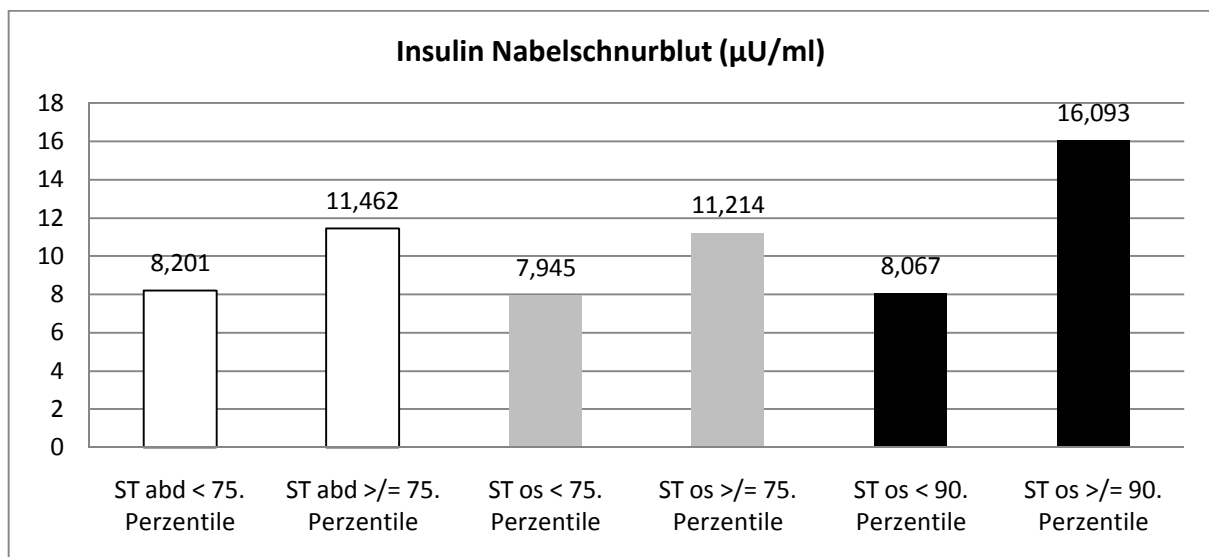


Abb. 19: Nabelschnurinsulinwerte bei Feten mit präpartaler ST abd $</\geq 75$. Perzentile, ST os $</\geq 75./90$. Perzentile

Zehn Feten mit einem Hyperinsulinismus weisen in signifikanter Häufigkeit eine ST abd \geq 75. Perzentile auf ($p=0,038$). Sechs Feten zeigen mit signifikanter Häufigkeit eine ST os \geq 90. Perzentile bei Vorliegen eines fetalen Hyperinsulinismus ($p=0,005$). Für alle anderen Ultraschallparameter wird kein signifikantes Niveau erreicht.

	ST abd < 75. %ile	ST abd \geq 75. %ile		ST os < 75. %ile	ST os \geq 75. %ile
Insulin < 19 μ U/ml	88	30		93	29
Insulin \geq 19 μ U/ml	11	10		12	9
p	0,038			0,061	
	ST abd < 90. %ile	ST abd \geq 90. %ile		ST os < 90. %ile	ST os \geq 90. %ile
Insulin < 19 μ U/ml	100	12		107	7
Insulin \geq 19 μ U/ml	16	4		14	6
p	0,205			0,005	
	ST abd < 95. %ile	ST abd \geq 95. %ile			
Insulin < 19 μ U/ml	101	15			
Insulin \geq 19 μ U/ml	17	4			
p	0,326				

Tabelle 49: Häufigkeitsverteilung ST abd und ST os vor Partus bei fetalem Hyperinsulinismus sub partu

Aus den Werten für Nabelschnurblutinsulin und -glucose wurde die Ratio gebildet.

Die erhobenen Werte sind nicht normalverteilt (K-S $p < 0,001$).

Die vor Geburt gemessenen Werte für die ST abd zeigen eine signifikante Korrelation zur Ratio Nabelschnurinsulin/Nabelschnurglucose ($r=0,275$, $p=0,032$), während für die ST os keine signifikante Verbindung zur Ratio Nabelschnurinsulin/Nabelschnurglucose aufgezeigt werden kann.

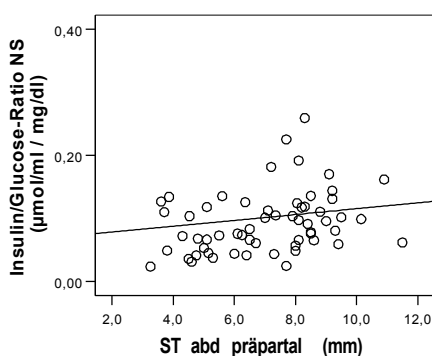


Abb. 20: Korrelation zwischen ST abd präpartal und Insulin/Glucose-Ratio Nabelschnur

In bezug auf die Höhe der Insulin/Glucose-Ratio im Nabelschnurblut ist kein signifikanter Unterschied zwischen Feten mit einer ST abd oder ST os $</\geq$ 75. /90. Perzentile oder Feten mit einer ST abd $</\geq$ 95. Perzentile nach Larciprete darstellbar.

3.4.2 Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut

Die erhobenen Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst und Werten aus der Literatur für stoffwechselgesunde Schwangerschaften gegenübergestellt (Šabata 1970, Kelishadi 2007, Nelson 2007, Pirc 2007).

		Stoffwechselgesunde Schwangerschaft
Cholesterol (mg/dl) (n 137)	63,52 ± 17,783 (29 – 152)	76,9 ± 28,9 Kelishadi (2007)
Triglyceride (mg/dl) (n 137)	41,82 ± 21,807 (12 – 127)	67,5 ± 20,1 Kelishadi (2007)
HDL (mg/dl) (n 137)	29,53 ± 7,915 (10 – 53)	30,1 ± 9,4 Kelishadi (2007)
LDL (mg/dl) (n 137)	24,24 ± 11,857 (9 – 79)	31,1 ± 11,7 Kelishadi (2007)
FFA (µmol/l) (n 116)	138,63 ± 73,794 (21,6 – 364,7)	21 (18 – 36)♂ 22 (18 – 32)♀ Nelson (2007)
Glycerol (µmol/ml) (n 115)	61,078 ± 27,865 (17,72 – 148,56)	36 ± 13 Šabata (1970)
Adiponectin (µg/ml) (n 114)	49,16 ± 14,358 (20,86 – 88,97)	27,5 ± 1,0 Pirc (2007)

Tabelle 50: Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut

Die Werte des Nabelschnurcholesterols liegen unterhalb des von Kelishadi beschriebenen Wertes für physiologisch verlaufenden Schwangerschaften (Kelishadi 2007) und sind normalverteilt. Eine signifikante Korrelation zwischen ST abd, ST os und Nabelschnurcholesterolwerten besteht nicht. Die Mittelwerte für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile und die ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete weichen nicht signifikant von einander ab. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Cholesterol im Nabelschnurblut und kindlichem Geburtsgewicht ($r=-0,171$, $p=0,045$).

Die Werte für Nabelschnurtriglyceride liegen ebenfalls unter dem von Kelishadi beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften (Kelishadi 2007), die Werte sind nicht normalverteilt (K-S $p=0,046$). Zwischen ST abd, bzw. ST os vor Partus und Nabelschnurtriglyceridwerten liegt keine signifikante Korrelation vor. Für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile und mit einer ST abd \geq 95. Perzentile nach Larciprete zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Nabelschnurtriglyceridwerte. Es zeigt

sich eine signifikante Korrelation zum Geburtsgewicht ($r=-0,263$, $p=0,003$) und zur neonatal bestimmten Fettmasse ($r=-0,186$, $p=0,030$).

Die erhobenen Werte für Nabelschnur-HDL entsprechen dem von Kelishadi beschriebenen Wert und sind normalverteilt. Für die ST abd liegt eine signifikante negative Korrelation zum Nabelschnur-HDL vor ($r=-0,174$, $p=0,049$), für die ST os bestätigt sich dies nicht.

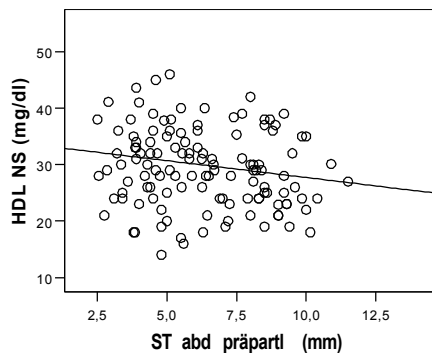


Abb. 21: Korrelation zwischen ST abd (präpartal) und HDL im Nabelschnurblut

Signifikante Unterschiede bezüglich der Werte für HDL im Nabelschnurblut bei Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile oder einer ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete können nicht nachgewiesen werden.

Die Werte für LDL im Nabelschnurblut liegen unterhalb der von Kelishadi für stoffwechselgesunde Schwangerschaften beschriebenen Werte (Kelishadi 2007) und sind nicht normalverteilt (K-S $p=0,008$). Es liegt keine signifikante Korrelation zu Werten der ST abd oder ST os vor, signifikante Unterschiede der LDL-Werte bei Feten \leq 75./90. Perzentile für die ST, die ST os oder für Feten \leq 95. Für die ST abd nach Larciprete können nicht aufgezeigt werden.

Die erhobenen Werte für freie Fettsäuren im Nabelschnurblut liegen über den von Nelson (Nelson 2007) beschriebenen Werten für Kinder aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften und sind nicht normalverteilt (K-S $p=0,001$). Zwischen ST abd, bzw. ST os und freien Fettsäuren im Nabelschnurblut ist keine signifikante Korrelation nachweisbar. Allerdings besteht eine signifikante Korrelation zum Geburtsgewicht ($r=0,213$, $p=0,022$).

Für Feten mit einer ST abd oder ST os \leq 75./90. Perzentile oder einer ST abd \leq 95. Perzentile nach Larciprete kann kein signifikanter Unterschied bezüglich der Nabelschnur-FFA-Werte aufgezeigt werden.

Die Glycerolwerte im Nabelschnurblut sind nicht normal verteilt (K-S <0,001) und liegen über den von Šabata (Šabata 1970) beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften. Für die Glycerolwerte im Nabelschnurblut kann keine signifikante Korrelation zur präpartal gemessenen ST abd oder ST os aufgezeigt werden. Dem entsprechend zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Nabelschnurglycerolwerte für Feten </> 75./90. Perzentile oder Feten </> 95. Perzentile nach Larciprete. Es besteht eine signifikante Korrelation zum Geburtsgewicht ($r=-0,189$, $p=0,043$).

Die gemessenen Adiponectinwerte im Nabelschnurblut liegen über den von Pirc (Pirc 2007) und unterhalb der von Sivan (Sivan 2003) beschriebenen Werten in stoffwechselgesunden Schwangerschaften und sind normalverteilt. Sowohl für die ST abd, als auch für die ST os vor Partus kann eine signifikante Korrelation zu Adiponectin im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Es liegt eine signifikante Korrelation zur neonatal bestimmten Fettmasse vor ($r=0,305$, $p=0,001$), eine Korrelation zum Geburtsgewicht kann nicht nachgewiesen werden.

SSW	n	Korrelationskoeffizient	p
ST abd vor Partus	114	0,256	0,008
ST os vor Partus	114	0,287	0,002

Tabelle 51: Korrelation ST abd und ST os vor Partus zu Adiponectin im Nabelschnurblut ($\mu\text{g/ml}$)

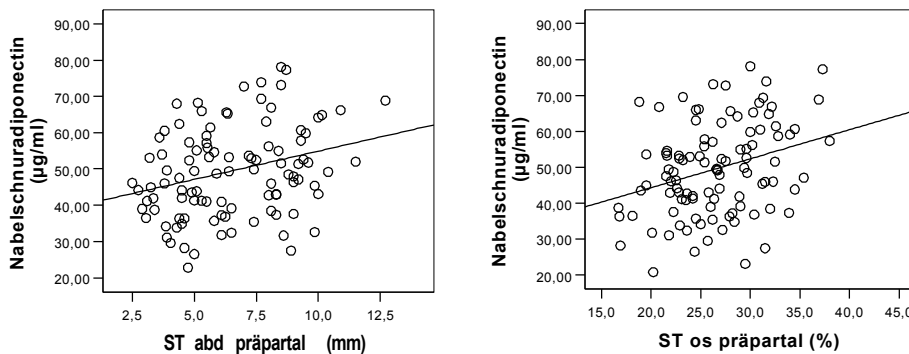


Abb. 22: Korrelation zwischen ST abd, ST os präpartal und Nabelschnuradiponectin ($\mu\text{g/ml}$)

Für Feten mit einer ST abd oder ST os </> 75./90. Perzentile oder einer ST abd </> 95. Perzentile nach Larciprete kann kein signifikanter Unterschied für Adiponectin im Nabelschnurblut aufgezeigt werden.

4. Messung des subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel per Skinfold Kaliper

4.1 Ergebnisse der per Skinfold Kaliper erhobenen Werte

4.1.1 Subcutanes Fettgewebe Abdomen (SK abd)

Für Mädchen werden zwischen 36/0 und 39/6 SSW niedrigere Werte bestimmt, als für Knaben, $\geq 40/0$ SSW zeigen sich höhere Werte für die SK abd. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist im Zeitraum 36/0 – 37/6 signifikant ($p=0,016$). In den höheren Schwangerschaftswochen besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Knaben und Mädchen. Bei beiden Geschlechtern herrscht bezüglich der SK abd in allen Kategorien eine Normalverteilung.

Für Feten $< 36/0$ SSW wurden keine Messwerte für die SK abd erhoben.

SSW	Knaben		Mädchen		p
	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	
36/0 – 37/6	4,442 (3,6 – 5,4) (n 12)	0,5838	3,325 (1,2 – 4,5) (n 8)	1,2759	0,016
38/0 – 39/6	4,600 (2,6 – 7,2) (n 31)	1,3523	4,540 (2,0 – 6,5) (n 35)	1,1775	0,848
$\geq 40/0$	4,255 (2,4 – 7,8) (n 38)	1,2319	4,722 (2,4 – 7,8) (n 36)	1,2227	0,849

Tabelle 52: Subcutanes Fettgewebe am Abdomen gemessen per Skinfold Kaliper (SK abd) (mm)

4.1.2 Subcutanes Fettgewebe Oberschenkel (SK os)

Für Mädchen werden zwischen 36/0 und 39/6 SSW niedrigere Werte bestimmt, als für Knaben, $\geq 40/0$ SSW zeigen sich höhere Werte für die SK os. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die Werte der SK os. Für Knaben und Mädchen sind die Werte normalverteilt. Für Feten $< 36/0$ SSW wurden keine Messwerte für die SK os erhoben.

SSW	Knaben		Mädchen		p
	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	
36/0 – 37/6	5,289 (3,6 – 8,0) (n 9)	1,1376	3,917 (1,9 – 7,0) (n 6)	1,7186	0,072
38/0 – 39/6	5,400 (2,0 – 8,8) (n 27)	1,5460	5,371 (2,8 – 7,8) (n 34)	1,8200	0,826
≥ 40/0	5,394 (2,0 – 8,8) (n 31)	1,6625	5,632 (3,4 – 9,8) (n 31)	1,5283	0,558

Tabelle 53: Subcutanes Fettgewebe Oberschenkel gemessen per Skinfold Kaliper (SK os) (mm)

Zwischen den erhobenen Werten für die SK an Abdomen und Oberschenkel ist eine signifikante Korrelation nachweisbar ($r=0,783$, $p<0,001$).

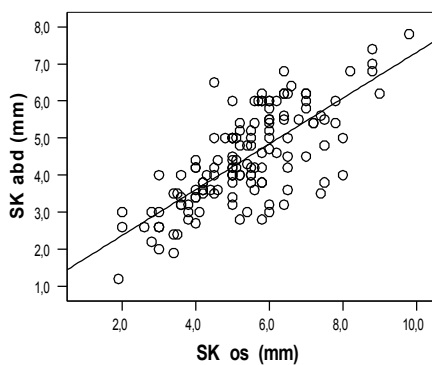


Abb. 23: Korrelation zwischen SK abd und SK os

4.2 Vergleich des subcutanen Fettgewebes an Abdomen und Oberschenkel, gemessen vor Geburt per Ultraschall (ST) und nach Geburt gemessen per Skinfold Kaliper (SK)

Zwischen ST abd vor Partus und SK abd zeigt sich eine signifikante Korrelation, ebenso zwischen ST os vor Partus und SK os.

	n	Korrelationskoeffizient	p
ST abd vs. SK abd	154	0,148	0,033
ST os vs. SK os	133	0,327	<0,001

Tabelle 54: Korrelation zwischen ST und SK

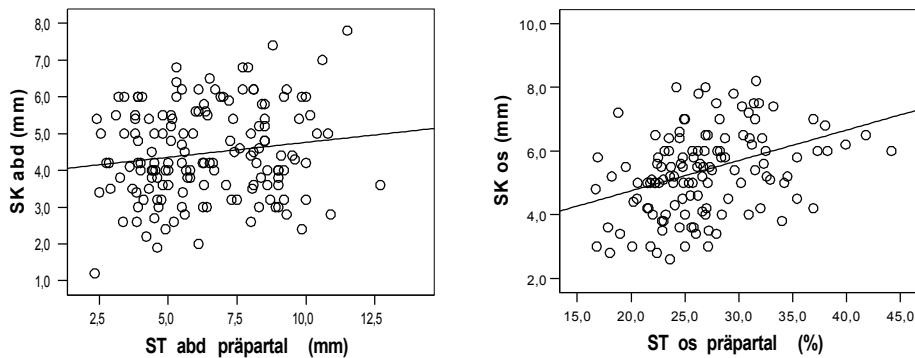


Abb. 24: Korrelation zwischen ST abd präpartal und SK abd, ST os präpartal und SK os

5. Tabellarische Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

In der folgenden Tabelle werden alle signifikanten Ergebnisse während des Studienverlaufs zusammengefasst.

	Studieneintritt	24/0 – 27/6 SSW	28/0 – 31/6 SSW	32/0 – 35/6 SSW	36/0 – 40/0 SSW	Vor Partus
Parameter der fetalen Biometrie						
Signifikante Korrelationen						
ST abd vs. ST os		r=0,275 p=0,138	r=0,408 p<0,001	r=0,473 p<0,001	r=0,381 p<0,001	r=0,445 p<0,001
ST abd vs. AU			r=0,254 p=0,016	r=0,275 p<0,001	r=0,284 p<0,001	r=0,341 p<0,001
ST os vs. AU					r=0,165 p=0,033	r=0,253 p=0,001
Signifikante Unterschiede t-Test						
ST abd </≥ 75. %ile vs. AU			Signifikant größerer AU für ST abd ≥ 75. %ile p=0,031	Signifikant größerer AU für ST abd ≥ 75. %ile p=0,041	Signifikant größerer AU für ST abd ≥ 75. %ile p=0,003	Signifikant größerer AU für ST abd ≥ 75. %ile p=0,031
ST abd </≥ 90. %ile vs. AU					Signifikant größerer AU für ST abd ≥ 90. %ile p=0,022	Signifikant größerer AU für ST abd ≥ 90. %ile p=0,008
ST os </≥ 75. %ile vs. AU					Signifikant größerer AU für ST os ≥ 75. %ile p=0,012	Signifikant größerer AU für ST os ≥ 75. %ile p=0,021
Neonatale Parameter						
Signifikante Korrelationen						
ST abd vs. Geburtsgewicht				r=0,205 p=0,009	r=0,294 p<0,001	r=0,325 p<0,001
ST os vs. Geburtsgewicht					r=0,154 p=0,048	r=0,226 p=0,002
ST abd vs. fat mass						r=0,318 p<0,001
ST os vs. fat mass						r=0,263 p<0,001
Signifikante Unterschiede t-Test						
ST abd </≥ 75. %ile vs. Geburtsgewicht						Signifikant höheres Geb.Gew. für ST abd ≥ 75. %ile p=0,030
ST abd </≥ 90. %ile vs. Geburtsgewicht						Signifikant höheres Geb.Gew. für ST abd ≥ 90. %ile p=0,017

III. ERGEBNISSE

	Studieneintritt	24/0 – 27/6 SSW	28/0 – 31/6 SSW	32/0 – 35/6 SSW	36/0 – 40/0 SSW	Vor Partus
ST os \leq 75. %ile vs. Geburtsgewicht						Signifikant höheres Geb. Gew. für ST os \geq 75. %ile $p=0,029$
Maternale Stoffwechselfparameter						
Signifikante Korrelationen						
ST abd vs. maternales Insulin						$r=0,381$ $p<0,001$
ST abd vs. maternale Insulin-Glucose-Ratio						$r=0,375$ $p<0,001$
ST abd vs. Cholesterol maternal			$r=0,291$ $p=0,013$			
ST abd vs. TG maternal	$r=0,226$ $p=0,002$		$r=0,246$ $p=0,037$		$r=0,231$ $p=0,005$	$r=0,262$ $p=0,001$
ST os vs. TG maternal					$r=0,197$ $p=0,016$	$r=0,157$ $p=0,045$
ST abd vs. FFA maternal						$r=0,201$ $p=0,029$
AU vs. FFA maternal						$r=0,207$ $p=0,011$
fat mass vs. FFA maternal						$r=0,275$ $p=0,003$
Geburtsgewicht vs. FFA maternal						$r=0,274$ $p=0,002$
ST abd vs. Glycerol maternal						$r=0,197$ $p=0,033$
ST os vs. Glycerol maternal						$r=0,200$ $p=0,028$
ST abd vs. LDL maternal	$r=0,276$ $p=0,002$		$r=0,342$ $p=0,007$			
Signifikante Ergebnisse t-Test/U-Test						
ST abd \leq 75. %ile vs. Insulin maternal						Signifikant höheres Insulin maternal für ST abd \geq 75. %ile $p=0,003$
ST abd \leq 75. %ile vs. Insulin-Glucose- Ratio maternal						Signifikant höhere I-G-R maternal für ST abd \geq 75. %ile $p=0,002$

III. ERGEBNISSE

	Studieneintritt	24/0 – 27/6 SSW	28/0 – 31/6 SSW	32/0 – 35/6 SSW	36/0 – 40/0 SSW	Vor Partus
ST abd \leq 75. %ile vs. Triglyceride maternal					Signifikant höhere TG maternal für ST abd \geq 75. %ile p=0,012	
ST os \leq 75. %ile vs. Triglyceride maternal					Signifikant höhere TG maternal für ST os \geq 75. %ile p=0,043	
ST abd \leq 90. %ile vs. LDL maternal			Signifikant höhere LDL maternal für ST abd \geq 90. %ile p=0,004			
ST abd \leq 95. %ile (Larciprete) vs. LDL maternal			Signifikant höhere LDL maternal für ST abd \geq 95. %ile p=0,029			
Parameter im Nabelschnurblut						
Signifikante Korrelationen						
ST abd vs. NS-Insulin						r=0,303 p<0,001
ST os vs. NS-Insulin						r=0,243 p=0,004
Geburtsgewicht vs. NS-Cholesterol						r=-0,171 p=0,045
Geburtsgewicht vs. NS-TG						r=-0,263 p=0,003
Fat mass vs. NS-TG						r=-0,186 p=0,030
ST abd vs. NS-HDL						r=-0,174 p=0,049
Geburtsgewicht vs. NS-FFA						r=0,213 p=0,022
Geburtsgewicht vs. NS-Glycerol						r=-0,189 p=0,043
ST abd vs. NS- Adiponectin						r=0,256 p=0,008
ST os vs. NS- Adiponectin						r=0,287 p=0,002
Fat mass vs. NS- Adiponectin						r=0,305 p=0,001

III. ERGEBNISSE

	Studieneintritt	24/0 – 27/6 SSW	28/0 – 31/6 SSW	32/0 – 35/6 SSW	36/0 – 40/0 SSW	Vor Partus
Signifikante Ergebnisse t-Test/U-Test						
ST abd \leq 75. %ile vs. NS-Insulin						Signifikant höheres NS-Insulin für ST abd \geq 75. %ile $p=0,004$
ST os \leq 75. %ile vs. NS-Insulin						Signifikant höheres NS-Insulin für ST os \geq 75. %ile $p=0,014$
ST os \leq 90. %ile vs. NS-Insulin						Signifikant höheres NS-Insulin für ST os \geq 90. %ile $p=0,001$
Skinfold Kaliper						
Signifikante Korrelationen						
SK abd vs. SK os						$r=0,782$ $p<0,001$
ST abs vs. SK abd						$r=0,148$ $p=0,033$
ST os vs. SK os						$r=0,327$ $p<0,001$

Tabelle 55: Signifikante Ergebnisse im Studienverlauf

IV. Diskussion

Gestationsdiabetes ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft. Er ist vergesellschaftet mit einem vermehrten fetalen Wachstum und einer erhöhten Rate an fetaler Makrosomie, auch wenn die Stoffwechselsituation der Mutter optimiert wurde. Das vermehrte fetale Wachstum resultiert aus einer gesteigerten fetalen Insulinproduktion, ausgelöst durch ein Überangebot an Nährstoffen. Als insulinsensitives Gewebe ist vor allem das subcutane Fettgewebe betroffen. Das fetale Fettgewebe ist mit einem großen Anteil an der Varianz des Geburtsgewichtes verantwortlich. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Messung des fetalen subcutanen Fettgewebes an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) über den Schwangerschaftsverlauf bei einem Schwangerenkollektiv mit gut eingestelltem GDM. Der Einfluss des maternalen Glucose- und Lipidstoffwechsels, verschiedener fetaler, neonataler und maternaler anthropometrischer Parameter sowie Parameter des Glucose- und Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut auf die Entwicklung des fetalen subcutanen Fettgewebes wurden überprüft. Alle statistisch signifikanten Ergebnisse sind als Übersicht in Tabelle 55 am Ende von Kapitel III zusammengefasst.

1. Studienpopulation

1.1 Patientinnen

187 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter von 31,09 Jahren liegt etwas über den Angaben des statistischen Bundesamtes für 2002 mit 29,6 Jahren für eine Gebärende. Der Mittelwert für die Parität lag mit 2,73 deutlich über dem deutschen Durchschnitt von 1,4 (Statistisches Bundesamt 2002).

Der durchschnittliche BMI von 27,74 kg/m² vor Schwangerschaft ist nach WHO in die Kategorie der Präadipositas einzustufen (WHO 2009). Mit einem BMI - Anteil ≥ 30 kg/m² von 32,6 % liegt der Anteil der Adipositas über dem westeuropäischen Normalwert von ca. 20 % der erwachsenen Bevölkerung.

Der relativ hohe Anteil an Patientinnen mit Migrationshintergrund von 53,46 % lässt sich durch die Lage der beiden betreuenden Kliniken in den Berliner Bezirken Wedding und Neukölln erklären. Dies erklärt auch die höhere Anzahl der Parität und die hohe Rate der Präadipositas/Adipositas.

Entsprechend der Durchführung des oGTT zwischen 24 und 28 SSW lag der Diagnosezeitpunkt des GDM bei 26,1 SSW.

Die Notwendigkeit einer Insulintherapie entspricht mit 31 % der in der Literatur angegebenen Rate (Schäfer-Graf 2008).

1.2 Entbindung und Fetal Outcome

Der gemittelte Entbindungstermin vom 39/1 SSW entspricht dem normalen Durchschnitt.

Vorzeitige Wehentätigkeit wurde in 2,7 % d. F. beobachtet, dieser Prozentsatz liegt deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Wert (Somville 1999). Blutungen in der Schwangerschaft wurden in 5,3% d. F. angegeben und entsprechen somit der normalen Inzidenz von 3-5 % (Uhl 2006). Die Frühgeburtlichkeitsrate von 7,4 % entspricht der durchschnittlichen Population und war somit nicht erhöht (Goerke 2002). Insgesamt zeigte sich somit keine erhöhte präpartale Komplikationsrate im untersuchten Kollektiv.

In 70,6 % d. F. erfolgte eine vaginale Geburt, damit liegt die Rate etwas unter dem Berliner Durchschnitt von 76 % im Untersuchungszeitraum. Die Rate an vaginal-operativen Entbindungen liegt mit 10,2 % nur knapp über dem Berliner Durchschnitt von 9 %. Die Sectorate von 19,3 % liegt über dem Berliner Durchschnitt von 14,6 % (Geburtshilfestatistik der Ärztekammer Berlin). Die erniedrigte Rate an Spontangeburt ist dem Risikokollektiv der Studie geschuldet.

Die Rate an Kindern, die mit einem Gewicht > 90. Perzentile nach Voigt geboren und somit als makrosom eingestuft wurden, liegt in der Studienpopulation bei 10,2 %. In der Literatur ist die Inzidenz der Makrosomie bei GDM zwar uneinheitlich, aber in der Regel deutlich höher angegeben (Schäfer-Graf 2003: 17,6 %, Stenninger 1991: 35 %, Casey 1997: 43 %, Rasmussen 2000: 10 – 50 %), so dass der Anteil der makrosomen Kinder als niedrig einzustufen ist. Der niedrige Anteil an LGA-Feten lässt sich durch eine intensive Stoffwechseleinstellung unter Studienbedingungen erklären.

12,8 % der Kinder wurden mit einem Gewicht < 10. Perzentile nach Voigt geboren, was auf die enge Blutzuckereinstellung im Studienkollektiv unter Studienbedingungen zurückzuführen ist. Eine sehr enge Blutzuckereinstellung führt zu einer Absenkung der LGA-Rate, aber auch eine erhöhten Rate an SGA-Kindern wird hierunter wiederholt beschrieben, zum Teil kontrovers diskutiert und ist Gegenstand mehrerer Studien (Langer 1989, Amiel 2004, Kjos 2007, Schäfer-Graf 2008 II). Kessel et al beobachteten hohe SGA-Raten bei Schwangerschaften mit GDM, hier wurde eine SGA-Rate von 20 % bei einem Kollektiv von 152 Gestationdiabetikerinnen

beschrieben. Als Grund für die hohe SGA-Rate wurde ebenfalls eine enge mütterliche Stoffwechseleinstellung ohne Berücksichtigung des fetalen Wachstums gesehen (Kessel 2007).

Weiterhin zeigen sich signifikante Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Faktoren und Wachstumsrestriktion (Künzel 2001, Gebhardt 2004), so dass die Lage der betreuenden Kliniken in eher sozial schwachen Berliner Bezirken zusätzlich hierfür verantwortlich sein kann.

Insgesamt lagen das durchschnittliche Geburtsgewicht von 3328 g und die durchschnittliche Geburtslänge von 50,5 cm im Bereich der Durchschnittswerte für normalgewichtige reif geborene Kinder.

Der durchschnittliche NApH und NVpH zeigte sich der Normalpopulation entsprechend unauffällig. Das Geschlechterverhältnis zugunsten der Knaben entspricht der Norm.

2. Sonografische Messungen des subcutanen Fettgewebes an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os)

2.1 Entwicklung des subcutanen Fettgewebes

Im untersuchten Schwangerenkollektiv konnte ein stetig zunehmendes Wachstumsverhalten über den Schwangerschaftsverlauf mit signifikantem Unterschied für das subcutane Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel in den jeweiligen Schwangerschaftskategorien beobachtet werden und entspricht dem in der Literatur beschriebenen Verhalten.

Landon et al führten Messungen im Bereich des Oberarms im zeitlichen Verlauf bei 198 stoffwechselgesunden Schwangeren durch. Hier wurde ein lineares und stetiges Wachstum des subcutanen Fettgewebes über den Schwangerschaftsverlauf beschrieben (Landon 1991). Parretti et al führten serielle Ultraschalluntersuchungen bei Patientinnen mit diskreten Glucosestoffwechselstörungen ohne GDM u.a. im Bereich des Oberschenkels durch, hier zeigte sich ebenfalls ein stetiges Wachstum des subcutanen Fettgewebes über den Schwangerschaftsverlauf (Parretti 2003). Larciprete führte serielle Ultraschalluntersuchungen zur Erfassung des subcutanen Fettgewebes im Schwangerschaftsverlauf bei stoffwechselgesunden Patientinnen und Patientinnen mit GDM durch, auch hier konnte ein über den Schwangerschaftsverlauf stetiges Ansteigen der erhobenen Werte für das subcutane Fettgewebe an Abdomen, Oberarm, Oberschenkel und subscapular gezeigt werden (Larciprete 2003). Higgins führte serielle Ultraschalluntersuchungen mit einer Erfassung des subcutanen Fettgewebes am Abdomen bei Patientinnen mit präexistentem und Gestationsdiabetes durch, auch hier wurde das stetige Wachstum des subcutanen Fettgewebes am Abdomen beobachtet

und signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen beschrieben (Higgins 2008).

2.2 Vergleich der Messwerte an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) mit Werten der Literatur

Die in unserem Studienkollektiv erhobenen Werte für die ST abd und ST os (Absolut) lagen tendenziell über den in der Literatur beschriebenen Messwerten für Feten aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften und entsprechen den Werten, die bei Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes oder GDM beschrieben werden.

In den folgend genannten Studien wurde das subcutane Fettgewebe am Oberschenkel analog zum subcutanen Fettgewebe am Bauch als Absolutwert bestimmt. Zum Vergleich werden die von uns in einer kleinen Gruppe (n 38) bestimmten Werte mit gleicher Messtechnik herangezogen: ST os (Absolut), da das als prozentualer Anteil erhobene Fettgewebe am Oberschenkel (ST os) nicht direkt mit den Werten der Literatur vergleichbar ist. Da zwischen ST os und ST os (Absolut) in allen Schwangerschaftskategorien eine enge Korrelation besteht, können von der Subpopulation ST os (Absolut) Rückschlüsse auf die ST os gezogen werden.

Larciprete et al führten 2003 serielle Ultraschallmessungen an einem stoffwechselgesunden Schwangerenkollektiv u.a. am Abdomen durch. Die Werte sind in III.2.1.1 unseren Werten gegenübergestellt. Hier wurden für stoffwechselgesunde Schwangere im Verlauf höhere Werte für die ST abd für die fünfte und 50., niedrigere Werte für die 95. Perzentile beschrieben. Die Unterschreitung der fünften Perzentile nach Larciprete (Larciprete 2003) in unserer Studienpopulation kann in der engmaschigen Blutzuckereinstellung durch die Therapie des GDM begründet liegen; strenge Stoffwechseleinstellungen können zu einer Wachstumsrestriktion führen (Kessel 2007). Die Überschreitung der 95. Perzentile nach Larciprete findet eine Erklärung in der Zusammensetzung unseres Studienkollektivs aus Patientinnen mit GDM, die Rate an subcutanem Fettgewebe ist bei Feten mit Glucosestoffwechselstörungen im Gegensatz zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften erhöht (Bernstein 1997, Landon 1991, Catalano 1998, Parretti 2003).

Kemper führte die sonografische Messung des subcutanen Gewebes am Abdomen und Oberschenkel mit 40/0 SSW (MW 40/0 SSW, SD \pm 1Woche, 4 Tage) durch. Die Messungen standen in enger Korrelation zueinander. Dieses entspricht unserem erhobenen Verhältnis der Messungen an Abdomen (ST abd) und Oberschenkel (ST os) ($p < 0,001$).

Die von Kemper erhobenen Werte für die stoffwechselgesunde Population liegen deutlich unter den von uns erhobenen Werten (Kemper 2003).

Higgins führte 2008 serielle Ultraschallmessungen am Abdomen bei einem Kollektiv aus 30 Patientinnen mit präexistentem Diabetes und 100 Patientinnen mit GDM durch. Die hier beschriebenen Werte entsprechen den von uns erhobenen Werten für die ST abd (Higgins 2008).

Rohl et al führten Ultraschallmessungen am Abdomen und Oberschenkel im Bereich zwischen 32 – 36 SSW bei einem Kollektiv von 31 Patientinnen bestehend aus stoffwechselgesunden (n 19) und an GDM erkrankten Patientinnen (n 12) an Abdomen und Oberschenkel durch. Die in unserer Population erhobenen Werte für die ST abd und ST os liegen marginal über den von Rohl et al beschriebenen Werten und zeigen eine größere Streubreite (Rohl 2001).

Auch die von Chauhan (Chauhan 2000) beschriebenen Werte für subcutanes Fettgewebe am Oberschenkel an einem heterogenen Kollektiv von 100 Patientinnen, hiervon 23 Patientinnen mit präexistentem oder GDM, erhoben in durchschnittlich 37/4 SSW ($\pm 1,6$ SSW) zeigten vergleichbare Messwerte zu unseren erhobenen Werten am Oberschenkel für die ST os (Absolut).

Bernstein et al führten Ultraschallmessungen im Bereich des Abdomens und Oberschenkels in einem Kollektiv von 21 Schwangeren mit präexistentem und Gestationsdiabetes mit durchschnittlich 37/4 SSW durch, die hier erhobenen Werte zeigten vergleichbare Werte wie unser Kollektiv, allerdings wurde in unseren Messwerten eine breitere Streuung sowohl für die ST abd als auch für die ST os (Absolut) beobachtet (Bernstein 1997).

2.3 Geschlechtliche Unterschiede in Hinsicht auf das subcutane Fettgewebe

Wiederholt ist bei weiblichen Feten eine größere Fettmasse beschrieben worden (Gampel 1965, Catalano 1995, Kemper 2003, Luque 2009).

Tendenziell wurden in unserem Kollektiv sowohl für die ST abd, als auch für die ST os für Knaben höhere Werte erzielt, der geschlechtliche Unterschied war jedoch zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt signifikant. Die Aussage, dass bei weiblichen Feten insgesamt mehr Subcutangewebe zu messen ist, lässt sich in unserem Untersuchungskollektiv somit nicht eindeutig nachvollziehen. Catalano et al stellten die Hypothese auf, dass die Entwicklung der fettfreien Körpermasse genetisch, also auch geschlechtsabhängig determiniert ist und die Fettmasse eher vom Ernährungszustand geprägt wird und somit das Geschlecht nur eine untergeordnete Rolle für die Entwicklung des Fettgewebes spielt (Catalano 1998).

3. ST abd und ST os im Verhältnis zu anderen Parametern der Biometrie

Zu Parametern der fettfreien Körpermasse der Biometrie (BIP, KU, FL) konnte in unserem Studienkollektiv keine Korrelation während des Schwangerschaftsverlaufs nachgewiesen werden, während ab 28 SSW ein signifikanter Zusammenhang zwischen AU und ST abd und ab 36 SSW ein signifikanter Zusammenhang zwischen ST os und AU nachweisbar war. Feten mit einer ST abd ≥ 75 . Perzentile wiesen ab 28 SSW signifikant höhere Werte für den AU auf.

Kinder aus Schwangerschaften mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus weisen ein vermehrtes Wachstum des insulin sensitiven Gewebes auf, verursacht durch einen fetalen Hyperinsulinismus als Folge eines maternalen Überangebots an Nährstoffen. Dieses zeigt sich in einer Visceromegalie der Leber, des Herzens, der Lunge und der Nebennieren, weiterhin ist eine Zunahme des subcutanen Fettgewebes zu beobachten. Gleichzeitig zeigen sich nur diskrete Wachstumsveränderungen im Bereich des Skeletts (Naeye 1965, Hill 1998, Persson 1998). Genetische Faktoren haben einen führenden Einfluss auf die fettfreie fetale Körpermasse, während der Versorgungsstatus in utero einen führenden Einfluss auf die fetale Fettmasse ausübt (Catalano 1998).

Landon et al (Landon 1989) verglichen normgewichtige und makrosome Feten bezüglich des fetalen Wachstums miteinander. Hier konnte kein Unterschied bezüglich des KU und der FL zwischen den Gruppen gefunden werden, LGA-Kinder zeigten allerdings ein signifikant verstärktes Wachstum des AU, der Beginn des verstärkten Wachstums des fetalen Abdomenumfangs wurde ab der zweiten Hälfte des dritten Trimesters beobachtet.

Einige Autoren machten sich den Unterschied der Wachstumskurven von KU, FL und AU zunutze. Wladimiroff (Wladimiroff 1978), entwarf einen Index, indem er den BIP vom Durchmesser der oberen Thoraxapertur subtrahierte, um makrosome Feten zu identifizieren, Hadlock benutzte die Ratio FL/AU zur Identifizierung makrosomer Feten (Hadlock 1985).

Kehl konnte aufzeigen, dass der BIP oder die FL keine Korrelation zu makrosomen Feten aufzeigt, der fetale AU und das fetale Fettgewebe am Abdomen und Oberschenkel jedoch signifikant mit vermehrtem fetalem Wachstum korrelieren (Kehl 1996).

Makrosome Kinder aus Schwangerschaften mit GDM weisen somit ein normales Wachstumsverhalten von Kopfumfang und Femurlänge auf, zeigen jedoch ein vermehrtes Wachstum des Abdomenumfangs (Deter 1985, Benson 1986, Kehl 1996). Elektrische Impedanzmessungen konnten aufzeigen, dass Kinder aus Schwangerschaften mit GDM eine normale fettfreie Körpermasse, aber eine vermehrte Fettmasse aufweisen (Catalano 2007).

In sofern ist es nicht verwunderlich, dass keine wesentliche Korrelation zwischen ST abd, bzw. ST os und biometrischen Parametern der fettfreien Körpermasse (BIP, KU, FL) aufgezeigt werden konnte.

Im Gegensatz hierzu zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen subcutanem Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel zum Abdomenumfang (AU).

Kinder aus Schwangerschaften mit GDM weisen einen höheren Körperfettgehalt auf als Kinder aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften (Catalano 2007). Pränatal sind sonografisch signifikant höhere Werte für den fetalen AU messbar (Landon 1989). Das subcutane Fettgewebe am Abdomen ist für 63 % der Varianz des Abdomenumfangs verantwortlich (Kehl 1996), es korreliert im dritten Trimester signifikant mit dem Abdomenumfang in Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes mellitus und insulinpflichtigem GDM (Higgins 2008).

Ab 28 SSW konnten auch wir eine signifikante Korrelation zwischen ST abd und AU nachweisen, so dass der Abdomenumfang in einem direkten Zusammenhang mit der Dicke des subcutanen Fettgewebes steht. Entsprechend wiesen Feten mit einer ST abd ≥ 75 . Perzentile ab 28 SSW signifikant größere Werte für den Abdomenumfang auf.

Zwischen subcutanem Fettgewebe am Oberschenkel und Abdomenumfang zeigte sich eine signifikante Korrelation erst ab 36/0 SSW. Brans et al (Brans 1983) und Schäfer-Graf et al (Schäfer-Graf 1998) zeigten eine vermehrte Fettspeicherung am Stamm im Gegensatz zur Körperperipherie bei Feten aus Schwangerschaften mit GDM auf, dieses erklärt die spätere Korrelation der ST os mit dem fetalen AU im Vergleich zur ST abd.

4. ST abd und ST os im Verhältnis zu neonatalen Parametern

Wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen subcutanem Fettgewebe am Abdomen und Oberschenkel zum Geburtsgewicht aufweisen. Das subcutane Fettgewebe am Abdomen ist ab 32/0 SSW signifikant mit dem Geburtsgewicht korreliert, das subcutane Fettgewebe am Oberschenkel ab 36/0 SSW, die Korrelationen für das subcutane Fettgewebe am Abdomen sind stärker ausgeprägt als am Oberschenkel, so dass sich auch hier das dysproportionale Wachstum mit vermehrter Fetteinlagerung am Körperstamm im Vergleich zur Körperperipherie bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften widerspiegelt (Brans 1983, Schäfer-Graf 1998). Feten mit einer präpartalen ST abd ≥ 75 . , ≥ 90 . Perzentile und ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete wiesen signifikant höhere Geburtsgewichte auf als Kinder unterhalb der Grenzen. Im Bereich des Oberschenkels konnten signifikante Gewichtsunterschiede nur für Feten ≥ 75 . Perzentile aufgezeigt werden.

Für die ST abd und ST os vor Partus bestand eine signifikante Korrelation zur neonatalen Fettmasse, die für die ST abd ausgeprägter ist, als für die ST os.

Die kindliche Fettmasse ist am Geburtsgewicht mit 12 - 14 % beteiligt, jedoch für die Varianz des Gewichtes mit 46 % verantwortlich. Zwischen neonataler Fettmasse und Geburtsgewicht besteht eine enge Korrelation (Catalano 1998).

Sowohl in stoffwechselgesunden Schwangerschaften (Petrikowsky 1997) als auch bei Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes mellitus oder insulinpflichtigem GDM (Higgins 2008) weist das fetale subcutane Fettgewebe am Abdomen gemessen per Ultraschall eine Korrelation zum Geburtsgewicht auf, für Kinder mit einem Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile werden höhere Werte gemessen, als für normal gewichtige Kinder.

Auch das subcutane Fettgewebe gemessen per Ultraschall am Oberschenkel zeigt eine signifikante Korrelation zum Geburtsgewicht (Scioscia 2008).

Higgins (Higgins 2008) konnte an einem Kollektiv aus Patientinnen mit präexistentem Diabetes mellitus und insulinpflichtigem GDM cut-off-Werte für die Dicke des subcutanen Fettgewebes zur Vorhersage makrosomer Kinder definieren. Die erhobenen Werte von 3,5 mm in 30 SSW, 4,5 mm in 33 SSW und 5,5 mm in 36 SSW entsprechen der 50. Perzentile in unserem Patientinnenkollektiv. In einer Kombination aus AU und ST abd war in dieser Arbeit die Vorhersage eines Geburtsgewichtes ≥ 90 . Perzentile mit 88 % deutlich besser, als die Abschätzung in Hinsicht auf eine Makrosomie alleine mit dem AU (Vorhersagerate 70 %).

In unserem Studienkollektiv zeigte sich zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen einem Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile und einer ST abd, bzw. ST os ≥ 75 . oder 90. Perzentile, ebenso zur ST abd ≥ 95 . Perzentile nach Larciprete, so dass diese Perzentilen nicht als prädiktives Maß für ein Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile geeignet zu sein scheinen.

5. ST abd und ST os im Verhältnis zu maternalen Stoffwechselfparametern

5.1 Maternale Parameter des Glucosestoffwechsels

5.1.1 Maternale Glucosewerte

Zu prä- oder postprandialen Blutzuckerwerten konnten wir in unserem Kollektiv zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt einen signifikanten Zusammenhang zur ST abd oder ST os aufzeigen.

Der maternalen Hyperglycämie wird nach wie vor eine führende Rolle in der Entstehung des exzessiven fetalen Wachstums beigemessen (Metzger 2007). Ein erhöhter maternaler Glucosespiegel führt zu einem erhöhten transplazentaren Glucoseangebot an den Fet mit konsekutiver gesteigerter fetaler Insulinproduktion und Hyperinsulinämie. Dies führt zu einem vermehrten Wachstum des insulin sensitiven Gewebes, unter anderem zur vermehrten Fettspeicherung, vor allem im Stammbereich (Naeye 1965, Brans 1983, Hill 1998, Schäfer-Graf 1998). Feten aus Schwangerschaften mit Glucosestoffwechselstörungen weisen höhere Werte für das sonografisch gemessene subcutane Fettgewebe auf als Feten aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften (Parretti 2003, Larciprete 2003). Auch Glucosestoffwechselstörungen, die unterhalb der Diagnosekriterien für einen Gestationsdiabetes liegen, beeinflussen das fetale Wachstum und die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes (Parretti 2003). Zahlreiche Studien belegen zwar, dass die fetale Morbidität- zum Teil der fetalen Makrosomie geschuldet- von der Qualität der Stoffwechseleinstellung abhängt, allerdings ist es nicht möglich, von der Höhe der maternalen Blutzuckerwerte sicher auf einen fetalen Hyperinsulinismus mit entsprechender Vermehrung des insulin sensitiven Gewebes zu schließen (Schäfer-Graf 1998).

Die aktuell geforderten Grenzwerte zu maternalen Blutzuckereinstellung bewegen sich in folgenden Bereichen: Nüchternblutzucker 90-95 mg/dl, 1 h pp. < 140 mg/dl, 2 h pp. < 120 mg/dl. Bei konsequenter Umsetzung lässt sich häufig ein befriedigendes fetal outcome erreicht, die Makrosomierate erreicht Werte < 11 % (Metzger et al. 2007).

Die in unserem Kollektiv beobachteten durchschnittlichen Blutzuckerwerte lagen durchweg unter den geforderten o.g. Werten und nahmen über den Schwangerschaftsverlauf tendenziell ab, so dass während des Studienverlaufs eine hohe Güte der Blutzuckereinstellung vorlag. Die o.g. Rate an Makrosomie wurde mit 10,2 % nicht überschritten. Der strengen Stoffwechseleinstellung geschuldet lag allerdings eine etwas erhöhte Rate an SGA-Kindern mit 12,8 % vor (Kessel 2007).

Die in unserem Studienkollektiv fehlende Korrelation zwischen sonografisch gemessenem fetalem subcutanen Fettgewebe (ST abd, ST os) und maternalen Blutzuckerwerten führen wir zum einen auf die suffiziente Blutzuckereinstellung im Kollektiv zurück, weiterhin lagen zur Auswertung keine Blutzuckerwerte eine Stunde postprandial vor. Parretti et al zeigten in mehreren Studien, dass vor allem der postprandiale maternale Blutzucker, gemessen eine Stunde nach der Mahlzeit, einen signifikanten Einfluss auf das fetale Wachstum und das subcutane Fettgewebe ausübt (Parretti 2001, 2003). Der Blutzuckerwert zwei Stunden postprandial ist wohl weniger dazu geeignet, den postprandialen Glucosepeak, der individuell unterschiedlich zwischen 45 und 120 min. nach der Mahlzeit auftritt, zu erfassen (Metzger 2007).

5.1.2 Maternale Insulinwerte und Insulin-Glucose-Ratio

Im Studienkollektiv konnte eine signifikante Korrelation zwischen maternalen Insulinspiegeln, maternaler Insulin-Glucose-Ratio und dem fetalen subcutanen Fettgewebe am Abdomen (ST abd) nachgewiesen werden, für das fetale subcutane Fettgewebe am Oberschenkel (ST os) bestätigte sich dieses nicht.

Um den zunehmenden Nährstoffbedarfes des Feten zu gewährleisten wird die Insulinempfindlichkeit im mütterlichen Organismus herabgesetzt. Die maternalen Nährstoffspiegel bleiben dadurch länger erhöht und werden via Placenta an den Fet weitergegeben. Die zunehmende Insulinresistenz wird mit einer erhöhten Insulinproduktion und -sekretion kompensiert. Während des Schwangerschaftsverlaufes steigen die Nüchtern-Insulinspiegel nach anfänglichem Abfall im ersten und zweiten Trimester bis zum Ende des dritten Trimesters an (Reece 1994). Der postprandiale Insulinpeak tritt bei schwangeren Patientinnen im Vergleich zu nichtschwangeren Patientinnen verzögert auf (Puavilai 1982). Catalano et al beobachteten in stoffwechselgesunden Schwangerschaften einen signifikanten Anstieg der Insulin-Glucose-Ratio und eine entsprechende Abnahme der Insulinsensitivität (Catalano 1991). Kühl (Kühl 1985), Liu (Liu 1999) und Winkler (Winkler 2002) konnten demonstrieren, dass Patientinnen mit GDM im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangeren mit einer vermehrten Insulinsekretion reagieren. In Hinsicht auf die Insulin-Glucose-Ratio konnte allerdings kein Unterschied zwischen stoffwechselgesunden Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM beobachtet werden (Kühl 1985). Valensise untersuchte die maternalen Insulinwerte, erhoben während des oGTT, in Hinsicht auf die Entwicklung einer fetalen Makrosomie. Es konnte zwar keine Korrelation zwischen Insulinwerten und Makrosomie dargestellt werden, allerdings zeigten die Spiegel des C-Peptids als Marker der Insulinproduktion

mit 10-fach längerer Halbwertszeit im Vergleich zu Insulin eine signifikante Korrelation zum fetalen Wachstum (Valensise 2002).

Wir konnten zwischen Insulinspiegeln und Insulin-Glucose-Ratio, bestimmt im Untersuchungszeitraum vor der Geburt, und fetalem subcutanem Fettgewebe am Abdomen eine signifikante Korrelation nachweisen, nicht jedoch zum subcutanen fetalen Fettgewebe am Oberschenkel. Hier zeigt sich u. U. erneut der zuvor beschriebene bevorzugte Einfluss maternaler Stoffwechselfparameter auf das fetale subcutane Fettgewebe am Abdomen im Rahmen eines dysproportionierten Wachstums bei GDM. Da leider nur eine einmalige Bestimmung der Insulinwerte und Insulin-Glucose-Ratio erfolgte, kann keine Aussage über den Zeitpunkt der Einflussnahme auf das fetale subcutane Fettgewebe getroffen werden.

Für Feten mit einer ST abd ≥ 75 . Perzentile wurden signifikant höhere Werte für Insulin und die Insulin-Glucose-Ratio bestimmt, so dass sich eine ausgeprägte maternale Insulinresistenz mit konsekutiv höheren maternalen Nährstoffspiegeln signifikant auf das fetale subcutane Fettgewebe, bevorzugt im Bereich des Abdomens, auszuwirken scheint. Weitere Untersuchungen zum Einfluss der maternalen Insulinspiegel und Insulinresistenz im Schwangerschaftsverlauf auf das fetale subcutane Fettgewebe wären interessant, um ggf. Schwangerschaften mit GDM zu selektieren, die trotz suffizienter Blutzuckereinstellung ein vermehrtes fetales Wachstum aufweisen.

5.2 Maternale Parameter des Lipidstoffwechsels

Die Veränderungen des maternalen Lipidstoffwechsels in der Schwangerschaft bewirken die maternale Fetteinlagerung während der frühen Schwangerschaft und erleichtern die Fettmobilisierung im späteren Schwangerschaftsverlauf. Die anabol geprägte Phase der frühen Schwangerschaft fördert die Lipogenese und Fettspeicherung als Vorbereitung für das verstärkte fetale Wachstum mit entsprechend höherem Energiebedarf in der späten Schwangerschaft (Basaran 2009).

Während im ersten Trimester noch weitgehend normale Lipidspiegel vorliegen, kommt es im zweiten und dritten Trimester zu signifikanten Veränderungen der Lipidwerte im Gegensatz zu nicht-schwangeren Patientinnen (Brizzi 1999, Lippi 2007).

Eine diabetische Stoffwechsellage in der Schwangerschaft beeinflusst nicht nur den Blutzuckerstoffwechsel, sondern führt durch die bestehende Insulinresistenz auch zur Veränderung des maternalen Lipidmetabolismus (Butte 2000).

Freie Fettsäuren können die Placenta über membranständige fatty-acid binding Proteine direkt passieren, während maternale Triglyceride und Lipoproteine die Placenta nicht direkt passieren können (Woollett 2005, Herrera 2006). Über Lipoproteinrezeptoren und Rezeptor-assoziierte Proteine in der Placenta werden die maternalen Lipoproteine aufgenommen, in der Placenta durch LPL, Phospholipase A₂ und weitere intrazelluläre lipaseaktive Proteine in die einzelnen Komponenten zerlegt und zu Glycerolipiden reesterifiziert. Eine spätere Hydrolyse der Glycerolipide führt zu einer Freisetzung von freien Fettsäuren (FFA), die an das fetale Plasma abgegeben werden (Herrera 2006).

Eine Beobachtung des Einflusses der maternalen Lipidwerte auf das subcutane fetale Fettgewebe im Schwangerschaftsverlauf bei Schwangerschaften mit GDM wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

5.2.1 Maternale Cholesterolwerte

Im Untersuchungszeitraum 28/0 – 31/6 SSW konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen der ST abd und maternalen Cholesterolwerten nachweisen, die sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf verliert und für die ST os nicht nachweisbar war.

In stoffwechselgesunden Schwangerschaften kommt es im Verlauf zu einem Anstieg des Gesamtcholesterols um ca. 50 % (Desoye 1987). Zwischen physiologisch verlaufenden Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM wird in der Literatur kein signifikanter Unterschied in bezug auf die Höhe des maternalen Gesamtcholesterols beschrieben (Kalkhoff 1991, Montelongo 1992, Reece 1994, Koukkou 1996, Butte 2000, Toescu 2004). Bis zum Schwangerschaftsalter von sechs Monaten wird zwischen maternalem und fetalem Cholesterin eine signifikante Korrelation beschrieben, die sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf verliert (Herrera 2006).

Die in unserem Kollektiv erhobenen Cholesterolwerte lagen in allen Schwangerschaftskategorien etwas unterhalb der in der Literatur angegebenen Messwerte (Brizzi 1999, Lippi 2007, Basaran 2009).

Müller (Müller 1997) untersuchte in einer retrospektiven Studie den Einfluss von maternalen Lipidwerten auf die Entstehung einer fetalen Makrosomie in Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes mellitus und GDM und konnte keinen Zusammenhang zwischen mütterlichen Gesamtcholesterolwerten und fetaler Makrosomie bei Geburt aufzeigen. Schäfer-Graf et al (Schäfer-Graf 2008 II) konnten in einem Kollektiv von Patientinnen mit GDM eine

signifikante Korrelation zwischen maternalen Cholesterolverten und Abdomenumfang bei Diagnosestellung des Gestationsdiabetes nachweisen.

Dieses Ergebnis entspricht der von uns beobachteten signifikanten Korrelation zwischen ST abd und maternalen Cholesterolverten im Untersuchungszeitraum 28/0 – 31/6 SSW, also dem Zeitraum, in dem ein Großteil der Patientinnen nach Diagnose des GDM in die Studie eingeschlossen wurde. Im weiteren Studienverlauf war keine signifikante Korrelation nachweisbar, so dass der Einfluss des maternalen Gesamtcholesterols auf das fetale subcutane Fettgewebe nach Beginn der Therapie des GDM im Rahmen der Normalisierung des maternalen Glucosestoffwechsels abzunehmen scheint. Ab 32/0 SSW konnte in unserem Studienkollektiv ein nahezu stabiler Durchschnittswert für das maternale Gesamtcholesterol beobachtet werden, so dass der im früheren Schwangerschaftsverlauf deutlich ansteigende Cholesterolvert eine Ursache für den Einfluss auf den fetalen AU und die ST abd darstellen könnte, die im weiteren Verlauf bei stabilen Cholesterolverten nicht mehr zum Tragen kommt.

Herrera beschreibt eine signifikante Korrelation zwischen fetalem und maternalem Cholesterol, die sich nach einem Schwangerschaftsalter von sechs Monaten zu verlieren scheint. Der Fet ist mit zunehmendem Alter auch zunehmend in der Lage zur Biosynthese von Cholesterol zur Deckung seines eigenen rasant zunehmenden Bedarfs (Herrera 2006). Auch hier kann eine Erklärung zum Verlust der signifikanten Korrelationen zwischen maternalem Cholesterol und ST abd liegen.

Ein Einfluss des maternalen Cholesterols auf das fetale subcutane Fettgewebe am Oberschenkel als Ausdruck des peripheren Fettgewebes war zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt nachweisbar, so dass das maternale Cholesterol im frühen dritten Trimenon eher das Wachstum des Stammfetts zu beeinflussen scheint.

5.2.2 Maternale Triglyceridwerte

Im Studienkollektiv konnten wir eine zunehmende Korrelation zwischen ST abd, ST os und maternalen Triglyceridwerten nachweisen. Der Einfluss auf das fetale subcutane Fettgewebe am Abdomen war stärker ausgeprägt als auf das fetale subcutane Fettgewebe am Oberschenkel.

Mehrere Studien an Patientinnen mit stoffwechselgesunden Schwangerschaften haben gezeigt, dass maternale Triglyceridwerte eine Korrelation zum kindlichen Geburtsgewicht aufweisen (Knopp 1992, Nolan 1995, Kitajima 2001, Di Chianni 2005). Schäfer-Graf et al (Schäfer-Graf 2008 II) beobachteten zwischen 28 und 40 SSW im Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit GDM signifikante Korrelationen zwischen maternalen Triglyceridwerten und fetalem

Abdomenumfang, außerdem konnte eine signifikante Korrelation zur neonatal bestimmten kindlichen Fettmasse gezeigt werden.

Maternale Triglyceride können die Placenta nicht direkt passieren (Herrera 2006). Lipoproteinrezeptoren, FFA-bindende Proteine (Cummings 1982) und verschiedene Lipasen (Bonet 1992) sorgen aber dafür, dass via Placenta FFA aus den maternalen Triglyceriden an den Feten weitergegeben werden, bei hohen maternalen Triglyceridwerten kann somit ein Substratüberangebot an den Fet entstehen.

In bezug auf die Unterschiede der Triglyceridwerte bei Schwangeren mit und ohne GDM werden in der Literatur unterschiedliche Aussagen getroffen. Toescu et al fanden keinen signifikanten Unterschied in Hinsicht auf die Höhe der Triglyceridwerte bei physiologischen Schwangerschaften und durch GDM komplizierte Schwangerschaftsverläufe, ebenso Knopp et al und Reece et al (Knopp 1992, Reece 1994, Toescu 2004).

Koukou et al berichteten über höhere Triglyceridwerte bei Schwangeren mit GDM (Koukou 1996), ebenso Couch et al (Couch 1998).

Mit Ausnahme der Triglyceridwerte in 28/0 – 31/6 SSW lagen die Mittelwerte der im Studienkollektiv beobachteten Patientinnen oberhalb der in der Literatur beschriebenen Mittelwerte für stoffwechselgesunde Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM (Couch 1998, Lippi 2007, Basaran 2009).

Von Studieneintritt bis zur Geburt konnten wir eine zunehmend signifikante Korrelation zwischen ST abd und maternalen Triglyceriden nachweisen, eine Ausnahme bildet der Untersuchungszeitraum 32/0 – 35/6 SSW. Für die ST os war erst ab 36/0 SSW eine signifikante Korrelation zu den maternalen Triglyceridwerten nachweisbar, so dass der Einfluss der maternalen Triglyceride auf die Fettspeicherung am Stamm im Gegensatz zur Körperperipherie früher und stärker ausgeprägt zu sein scheint. Für die fehlende Korrelation in 32/0 – 35/6 SSW könnte eine Ursache in der begonnenen Therapie des GDM liegen, so dass bei Herstellung einer normoglycämischen Stoffwechsellage zunächst der Einfluss der maternalen Triglyceride auf das fetale subcutane Fettgewebe sinkt. Mit der im Verlauf zunehmenden Insulinresistenz und somit ansteigenden Triglyceridwerten könnte der Einfluss der Triglyceride wieder stärker zum Tragen kommen.

Der Einfluss der Triglyceride auf das fetale Körperfett kann eine Erklärung dafür liefern, dass bei Patientinnen mit GDM trotz angestrebter Normoglycämie häufig höhere Makrosomieraten beobachtet werden (Metzger 1998, Sekhavat 2008). Die Hypertriglyceridämie entsteht durch eine zunehmende Insulinresistenz mit gesteigerter Lipolyse im Verlauf der Schwangerschaft

(Koukkou 1996). Die Einbeziehung der Bestimmung der maternalen Triglyceridspiegel in die Therapie des GDM kann u. U. hilfreich sein, um Patientinnen zu erfassen, die trotz weitestgehender Normoglycämie durch konservative Maßnahmen wie Diät und Bewegungstherapie Gefahr laufen, ein makrosomes Kind zu gebären. Langer et al. (Langer 2005) konnten zeigen, dass durch eine additive Insulintherapie bei adipösen Patientinnen mit normoglycämischen Blutzuckerwerten die fetale Makrosomierate signifikant gesenkt werden kann. Dies kann u. a. durch den antilipolytischen Effekt von Insulin (Sivan 1999) mit daraus resultierender Normalisierung des Lipidstoffwechsels erklärt werden. Ähnliche Beobachtungen machte auch Reece (Reece 1994), der vermutete, dass eine Insulintherapie nicht nur dazu dient, normoglycämische Blutzuckerwerte zu erreichen, sondern auch den maternalen Lipid- und Aminosäurestoffwechsel positiv beeinflusst.

Es ist zu erwägen, in weiteren Arbeiten Grenzwerte für maternale Triglyceridwerte in Schwangerschaften mit GDM zu bestimmen und den Einfluss einer additiven Insulintherapie auf die maternalen Triglyceridspiegel und das fetale Wachstum, u. U. unter Monitoring des subcutanen Fettgewebes am Abdomen oder des AU, zu beobachten.

5.2.3 Maternale FFA

Während bei Studieneintritt noch keine signifikante Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe nachweisbar war, konnte vor Partus eine signifikante Korrelation zur ST abd, nicht jedoch zur ST os nachgewiesen werden.

Sowohl in physiologischen Schwangerschaften als auch bei Schwangerschaften mit GDM kommt es über den Verlauf zum signifikanten Anstieg des FFA-Spiegels (Phelbs 1981, Hubel 1996). Für Schwangere mit GDM werden höhere FFA-Spiegel beschrieben, die Unterschiede sind in verschiedenen Untersuchungen, vor allem für milde Verlaufsformen des GDM, jedoch nicht immer signifikant (Gillmer 1977, Metzger 1980, Persson 1975, Montelongo 1992).

Maternale FFA weisen bei Patientinnen mit GDM während des Schwangerschaftsverlaufs eine signifikante Korrelation zum fetalen AU auf, weiterhin ist eine signifikante Korrelation zur neonatalen Fettmasse, Geburtsgewicht und kindlichen BMI nachweisbar (Kalkhoff 1991, Bomba-Opon 2006, Schäfer-Graf 2008 II).

Die von uns beobachteten maternalen FFA-Spiegel bei Studieneintritt und vor Geburt lagen deutlich unterhalb der in der Literatur beschriebenen Werte für stoffwechselgesunde Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM (McDonald-Gibbson 1975, Montelongo 1992, Couch 1998).

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen präpartal erhobenen Werten der maternalen FFA und ST abd, während sich dies für die ST os nicht bestätigte. Zunehmende FFA-Spiegel scheinen also einen wachsenden Stimulus auf das Stammfett auszuüben, während das periphere fetale Körperfett weniger beeinflusst wird. Weiterhin bestanden signifikante Korrelationen zum präpartal gemessenen AU, der neonatalen Fettmasse und dem Geburtsgewicht, diese Beobachtung entspricht den in der Literatur beschriebenen Situationen (Kalkhoff 1991, Bombardieri 2006, Schäfer-Graf 2008 II).

Leider lagen für maternale FFA nur Werte bei Studieneintritt und präpartal vor, so dass keine suffiziente Aussage über den Schwangerschaftsverlauf getroffen werden kann. Bei offensichtlichem Einfluss der maternalen FFA auf das fetale Fettgewebe ist es sinnvoll, in einer weiteren Arbeit Untersuchungen der maternalen FFA und des subcutanen Fettgewebes über den Schwangerschaftsverlauf durchzuführen, um näheren Aufschluss über den Einfluss der maternalen FFA-Werte auf das subcutane Fettgewebe zu erhalten.

5.2.4 Maternale Glycerolwerte

Wir konnten in unserem Kollektiv sowohl für die präpartal gemessene ST abd als auch für die präpartal gemessene ST os eine signifikante Korrelation zu den maternalen präpartalen Glycerolwerten und somit deren Einfluss gleichermaßen auf das fetale Fettgewebe im Stammbereich und der Körperperipherie nachweisen. Bei Studieneintritt war noch keine Korrelation zwischen ST abd, bzw. ST os und maternalen Glycerolwerten nachweisbar.

Die maternalen Glycerolwerte zeigen in stoffwechselgesunden Schwangerschaften in den ersten 30 SSW Wochen keine wesentlichen Veränderungen, um dann bis zum Ende der Schwangerschaft deutlich anzusteigen (McDonald-Gibson 1975). Die im Studienkollektiv erhobenen Glycerolwerte lagen deutlich über den von McDonald-Gibson beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften.

In Schwangerschaften mit GDM besteht eine signifikante Korrelation zwischen maternalen Glycerolwerten gemessen vor Partus, dem kindlichen Geburtsgewicht, kindlichen BMI und der neonatalen Fettmasse (Schäfer-Graf 2008 II).

Da für maternales Glycerol keine Verlaufswerte über die Schwangerschaft vorliegen, sondern nur bei Studieneintritt und vor Partus, kann leider keine Aussage über den unterschiedlichen Einfluss auf das Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel in den einzelnen Schwangerschaftsperioden getroffen werden. Es wäre interessant, in einer weiteren Arbeit einen ggf. unterschiedlich ausgeprägten Einfluss der maternalen Glycerolwerte auf Körperstamm und

Körperperipherie zu untersuchen, um festzustellen, ob die maternalen Glycerolwerte ähnlich wie die maternalen Triglyceridwerte das bei Feten aus Schwangerschaften mit GDM ausgeprägte Wachstum des Stammfetts und damit das typisch dysproportionierte Wachstum fördern, und ab welchem Schwangerschaftszeitpunkt maternale Glycerolwerte einen Einfluss auf das Wachstum des fetalen subcutanen Fettgewebes ausüben.

5.2.5 Maternale HDL-Werte

Zwischen maternalen HDL-Werten im Schwangerschaftsverlauf und der ST abd, bzw. ST os konnten wir keine signifikante Korrelation nachweisen.

In normalen Schwangerschaften kommt es über den Schwangerschaftsverlauf zum Anstieg der maternalen HDL-Werte, beginnend in der 12. SSW (Butte 2000), im dritten Trimester kommt es nur noch zu diskreten Veränderungen der HDL-Werte, z. T. wird ein Absinken der HDL-Werte im dritten Trimester beschrieben (Montelongo 1992, Reece 1994, Couch 1998, Lippi 2007).

Zwischen physiologischen Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM wird in der Literatur kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der maternalen HDL-Werte beschrieben (Butte 2000, Reece 1994, Koukkou 1996, Montelongo 1992).

Die im Studienkollektiv gemessenen Werte lagen in allen Kategorien etwas unterhalb der in der Literatur beschriebenen Werte für physiologisch verlaufende Schwangerschaften (Basaran 2009, Lippi 2007) und oberhalb der von Couch genannten Werte für maternales HDL in Schwangerschaften mit GDM (Couch 1998).

Merzuok et al (Merzuok 2000) konnten aufzeigen, dass bei adipösen, normoglycämischen Müttern ein erniedrigtes HDL mit einer fetalen Makrosomie vergesellschaftet ist.

Müller et al (Müller 1997) beschrieben bei Schwangerschaften mit GDM, bzw. präexistentem Diabetes mellitus und Vorliegen einer fetalen Makrosomie signifikant erniedrigte HDL-Werte. In dieser Studie wurden allerdings insgesamt deutlich niedrigere durchschnittliche HDL-Werte genannt, als die in der Literatur beschriebenen und von uns erhobenen Werte.

Auch wenn in der Literatur also eine Beeinflussung des fetalen Wachstums durch maternales HDL beschrieben wird, konnten wir über den gesamten Schwangerschaftsverlauf keine signifikanten Zusammenhänge zwischen maternalen HDL-Werten und fetalem subcutanem Fettgewebe an Abdomen oder Oberschenkel aufzeigen. Ebenso konnten wir zwischen normalgewichtig geborenen Kindern und LGA-Kindern keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der maternalen HDL-Werte nachweisen.

5.2.6 Maternale LDL-Werte

In physiologischen Schwangerschaften steigen die maternalen LDL-Werte über den Verlauf kontinuierlich an (Lippi 2007, Basaran 2009).

Bezüglich Schwangerschaften mit GDM bestehen in der Literatur kontroverse Aussagen. Toescu beschreibt für Schwangere mit GDM signifikant höhere LDL-Spiegel, als für Patientinnen mit einer physiologischen Schwangerschaft (Toescu 2004), während Montelongo und Couch diesen Unterschied nicht feststellen konnten (Montelongo 1992, Couch 1998). Andere Autoren berichten über signifikant niedrigere LDL-Werte in Schwangerschaften mit GDM (Metzger 1980, Hollinworth 1982, Kokkou 1996).

Der Einfluss des mütterlichen LDL auf fetales Wachstum und Makrosomie ist in der Literatur kaum beschrieben. Merzuok et al berichteten über erhöhte maternale LDL-Werte bei adipösen normoglycämischen Patientinnen, welche makrosome Kinder geboren hatten (Merzuok 2000).

Verglichen mit den Referenzwerten von Lippi et al (Lippi 2007) für unkomplizierte Schwangerschaften lagen die in unserem Studienkollektiv erhobenen Werte in vergleichbaren Größenordnungen. Die von Montelongo (Montelongo 1992) beschriebenen Werte für stoffwechselgesunde Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM wurden deutlich unterschritten, ebenso die beschriebenen Werte von Sattar et al für stoffwechselgesunde Schwangerschaften (Sattar 1997).

Zu Studieneintritt und in 28/0 – 31/6 SSW konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen maternalen LDL-Werten und fetalem subcutanem Fettgewebe am Abdomen aufzeigen. In diesem Schwangerschaftszeitraum liegen für Feten mit einer ST abd ≥ 90 . Perzentile auch signifikant höhere maternale LDL-Werte vor. Das fetale subcutane Fettgewebe am Oberschenkel zeigte keine signifikante Beziehung zu maternalen LDL-Werten. Hier zeigt sich, ähnlich wie bei maternalen Cholesteroll- und Triglyceridwerten, die Auswirkung des LDL eher auf das subcutane Fettgewebe des Körperstamms als auf das Fettgewebe der Körperperipherie.

Genauso wie der Einfluss des maternalen Gesamtcholesterollwertes verschwindet nach Diagnosestellung und Therapiebeginn des GDM der Einfluss des maternalen LDL-Spiegels auf das fetale subcutane Fettgewebe im weiteren Schwangerschaftsverlauf. Weiterhin stiegen die maternalen LDL-Werte im Schwangerschaftsverlauf nur unwesentlich und sanken im letzten Untersuchungszeitraum vor Partus wieder diskret ab, so dass hierdurch der Effekt auf das fetale subcutane Fettgewebe verloren gegangen sein könnte.

5.2.7 Maternales Adiponectin

Zwischen maternalem Adiponectin und fetalem subcutanen Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel vor Partus konnte in unserem Schwangerenkollektiv keine Korrelation nachgewiesen werden.

Adiponectin ist ein Zytokin, das in Fettzellen synthetisiert wird. Die Sekretion erfolgt aus kleinen Adipozyten. Hypertrophe Adipozyten, hervorgerufen durch eine Adipositas, führen wahrscheinlich im Sinne eines negativen feed back zu einer Verminderung der Adiponectinsekretion (Meier 2004). Adiponectin besitzt insulinsensitivierende Effekte und nimmt Einfluss auf den Fettstoffwechsel (Tschrittner 2003).

In Schwangerschaften mit GDM werden im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften niedrigere maternale Adiponectinspiegel beobachtet, ebenso zeigen adipöse Schwangere auch ohne GDM niedrigere Adiponectinspiegel als schlanke gesunde Schwangere (Ranheim 2004).

Über den Einfluss von Adiponectin auf das fetale Wachstum gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen. Untersucht wurde bisher vor allem das Adiponectin im Nabelschnurblut. Lindsay prüfte Adiponectin aus der Nabelschnur bei stoffwechselgesunden und diabetischen Schwangerschaften und konnte keinen signifikanten Zusammenhang zum Geburtsgewicht oder zur neonatalen Fettmasse herstellen (Lindsay 2003). Tsai et al (Tsai 2004) konnten hingegen eine positive Korrelation zwischen Nabelschnuradiponectin, Geburtsgewicht und neonataler Hautfaltendicke aufzeigen. Ebenso zeigten Sivan et al (Sivan 2003) eine positive Korrelation zwischen Nabelschnurblutadiponectin und kindlichem Geburtsgewicht und vermuten, dass Adiponectin in der Nabelschnur eher kindlichen, als maternalen oder plazentaren Ursprungs ist, da bisher keine Korrelation zwischen maternalem und kindlichen Adiponectin aufgezeigt werden konnte, kindliche Adiponectinwerte deutlich über den maternalen Werten liegen und die Adiponectinkonzentration nach Trennung von der Placenta stabil bleibt.

In sofern ist es nicht verwunderlich, dass wir keine signifikante Korrelation zwischen maternalen Adiponectinwerten vor Partus und fetalem subcutanen Fettgewebe an Abdomen oder Oberschenkel nachweisen konnten. Einschränkend muss angemerkt werden, dass keine Werte für Adiponectin über den Schwangerschaftsverlauf vorliegen, sondern nur eine einmalige Bestimmung der Werte vor Geburt erfolgte.

6. ST abd und ST os im Verhältnis zu maternalen anthropometrischen Parametern

6.1 Maternale Gewichtszunahme

Im Studienkollektiv konnte keine signifikante Korrelation zwischen ST abd, bzw. ST os und mütterlicher Gewichtszunahme nachgewiesen werden.

Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft folgt keinen starren Regeln. Die geringste Gewichtszunahme erfolgt im ersten Trimenon. Im zweiten Trimenon erfolgt eine beschleunigte Gewichtszunahme, die im dritten Trimenon wieder nachlässt (Abrams 1995). Das Gewicht der Patientin, vor allem ein Über- oder Untergewicht sollte in die Beurteilung der Gewichtszunahme einbezogen werden (Kainer 2006, Metzger et al. 2007). Vor allem zum Ende der Schwangerschaft kann die Beurteilung der Gewichtszunahme durch eine pathologische Flüssigkeitsretention erschwert sein und zu Fehlbeurteilungen führen (Kainer 2006). Für Patientinnen mit GDM existieren zurzeit keine eindeutig definierten Normwerte der Gewichtszunahme. Viele Patientinnen haben die Grenzen der physiologischen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft schon vor Diagnose des GDM erreicht oder überschritten (Metzger et al 2007).

Viele maternale anthropometrische Daten, u.a. die maternale Gewichtszunahme, werden in der Literatur wiederholt als guter Vorhersageparameter für das kindliche Geburtsgewicht beschrieben. Eine übermäßige maternale Gewichtszunahme wird als Risikofaktor für eine fetale Makrosomie angesehen und das Risiko steigt mit zunehmender Gewichtszunahme (Savona-Ventura 2008, Dietz 2009). Trotz statistischer Signifikanz erklären diese Faktoren jedoch nur einen kleinen Anteil der Varianz des Geburtsgewichtes (Catalano 1998).

Die maternale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ist positiv mit dem kindlichen Geburtsgewicht korreliert, die Stärke der Korrelation nimmt mit der Parität der Mutter zu (Humphreys 1954). Shepard et al konnten zeigen, dass die maternale Gewichtszunahme in stoffwechselgesunden Schwangerschaften das kindliche Wachstum vor allem gegen Ende des dritten Trimesters beeinflusst (Shepard 1996).

Rohl et al beschrieben eine enge Korrelation zwischen mütterlicher Gewichtszunahme und sonografisch gemessener subcutaner Fettgewebstdicke im Bereich des Abdomens (Rohl 2001).

Bei Patientinnen mit einem präpartal bestehenden Übergewicht scheint sich jedoch die Korrelation der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zum kindlichen Geburtsgewicht zu verlieren (Abrams 1986).

Catalano et al konnten aufzeigen, dass die maternale Gewichtszunahme bei stoffwechselgesunden Schwangeren eine signifikante Korrelation zum kindlichen Geburtsgewicht aufzeigt, diese Korrelation aber bei Schwangeren mit GDM verschwindet. Weiterhin konnte in dieser Arbeit die Beobachtung von Abrams gestützt werden, dass der Effekt der Gewichtszunahme auf das kindliche Geburtsgewicht bei adipösen Patientinnen deutlich geringer ausgeprägt ist als bei normgewichtigen Patientinnen (Catalano 1998).

26,8 % der Patientinnen in unserer Studie wiesen vor Schwangerschaft eine Präadipositas auf, 33,2 % waren vor Eintritt der Schwangerschaft adipös, weiterhin sind alle Patientinnen an einem GDM erkrankt. Dem entsprechend ist es nicht verwunderlich, dass wir sowohl bezogen auf die Gesamtgewichtszunahme in der Schwangerschaft als auch bezogen auf den jeweiligen Untersuchungszeitraum keine signifikante Korrelation zum subcutanen Fettgewebe an Abdomen oder Oberschenkel nachweisen konnten.

6.2 Maternaler BMI vor der Schwangerschaft

Der Einfluss des BMI auf das übermäßige fetale Wachstum ist häufig beschrieben worden (Catalano 1998/2007, Abrams 1995, 2000, Rohl 2001, Schäfer-Graf 2003, Parretti 2003). Eine Adipositas vor der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten kindlichen Geburtsgewicht (Catalano 1998) und erhöhtem Risiko der fetalen Makrosomie und perinatalen Morbidität assoziiert (Naeye 1990, Wolfe 1991).

In Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes mellitus (Wong 2002) oder GDM (Schäfer-Graf 2003) stellt ein prägravid BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ einen Risikofaktor für einen Abdomenumfang ≥ 90 . Perzentile (Schäfer-Graf 2003), bzw. für die Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile dar (Wong 2002, Schäfer-Graf 2003).

Parretti et al beschreiben einen Einfluss des BMI vor Schwangerschaft auf das sonografisch gemessene Fettgewebe subscapular und am Oberschenkel, nicht jedoch am Abdomen bei Feten in Schwangerschaften mit eingeschränkter Glucosetoleranz (Parretti 2003). Catalano benennt den mütterlichen BMI vor Schwangerschaft als einen der stärksten Einflussfaktoren auf die fetale Fettmasse (Catalano 2007).

Der durchschnittliche BMI von $27,74 \text{ kg/m}^2$ vor Schwangerschaft ist nach WHO in die Kategorie der Präadipositas einzustufen (WHO 2009). Mit einem BMI- Anteil $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ von 33,16 % liegt der Anteil der Adipositas in unserem Studienkollektiv über dem westeuropäischen Normalwert von ca. 20 % der erwachsenen Bevölkerung.

Obwohl wir eine signifikante Korrelation zwischen prägravidem maternalen BMI und kindlichem Geburtsgewicht nachweisen konnten, bestand wider Erwarten zu keinem Schwangerschaftszeitpunkt eine signifikante Korrelation zum sonografisch gemessenen fetalen subcutanen Fettgewebe am Abdomen und Oberschenkel.

7. ST abd und ST os im Verhältnis zu serologischen Bestimmungen des Nabelschnurbluts

7.1 Parameter des Glucosestoffwechsels im Nabelschnurblut

7.1.1 Nabelschnurglucose

Zwischen ST abd, bzw. ST os vor Partus und Nabelschnurglucosewerten konnten wir in unserem Schwangerenkollektiv keine signifikante Korrelation nachweisen.

Glucose gelangt per vereinfachter Diffusion via Placenta zum Fet, die Menge wird maßgeblich durch den maternalen Glucosespiegel beeinflusst (Hay 1991) und stellt somit eine Momentaufnahme des maternalen Glucosespiegels dar. Bei Feten aus Schwangerschaften mit GDM, welche keine adäquate Therapie erhalten, liegen höhere Nabelschnurglucosewerte vor (Pirc 2007). Die fetalen Glucoselevel liegen ca. 15-20 % unterhalb der Werte der Mutter (Hagay 1992).

Spencer et al zeigten signifikant niedrigere Werte für Nabelschnurblutglucose bei Kindern, die dem Geburtsgewicht nach als SGA einzustufen sind (Spencer 1997). Schäfer-Graf et al konnten keine Korrelation zwischen Nabelschnurglucosewerten und neonatalen Wachstumsparametern aufzeigen (Schäfer-Graf 2008 II).

Die von uns bestimmten Nabelschnurglucosewerte lagen über den von Schäfer-Graf und von Leipold beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften (Leipold 2004) und Schwangerschaften mit GDM und zeigten eine größere Streubreite (Schäfer-Graf 1998).

Da die Nabelschnurglucosewerte letztendlich nur eine Momentaufnahme des maternalen Blutzuckerspiegels zeigen, ist es nicht verwunderlich, dass zum fetalen subcutanen Fettgewebe keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden kann.

7.1.2 Nabelschnurinsulin und Insulin-Glucose-Ratio

Im Rahmen einer maternalen Hyperglycämie kommt es reaktiv zu einer Steigerung der fetalen Insulinproduktion. Ein fetaler Hyperinsulinismus ist das Schlüsselsymptom der diabetischen Fetopathie (Philipps 1982). Es besteht eine enge Korrelation zwischen Nabelschnur-

insulinwerten und neonataler Morbidität (Weiss 2000). Neugeborene mit einem erhöhten Level an Nabelschnurinsulin weisen eine höhere Rate an gestörter postnataler Adaptation, Hyperbilirubinämie, Hypoglycämie, Atemnotsyndromen und Unreife auf (Weiss 1998). Eine fetale Makrosomie bei Geburt ist mit einer Erhöhung der Nabelschnurinsulinwerte vergesellschaftet (Fallucca 1985, Hoegsberg 1993, Schäfer-Graf 1998), SGA-geborene Kinder weisen signifikant niedrigere Nabelschnurinsulinwerte auf (Aygün 1997). Knopp beschreibt bis zu 40 % höhere Nabelschnurinsulinwerte bei Feten aus Schwangerschaften mit GDM (Knopp 1992). In Schwangerschaften mit GDM ist Nabelschnurinsulin und die Insulin-Glucose-Ratio im Nabelschnurblut signifikant mit dem kindlichen Geburtsgewicht, kindlichen BMI und der neonatalen Fettmasse korreliert (Schäfer-Graf 2008 II).

Wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen Nabelschnurinsulin und fetalem subcutanen Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel, erhoben im letzten Ultraschall vor Geburt nachweisen, wobei die Korrelation für das subcutane Fettgewebe am Abdomen deutlich ausgeprägter ausfällt. Die Insulin-Glucose-Ratio im Nabelschnurblut als Ausdruck einer Insulinresistenz zeigte eine signifikante Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe am Abdomen, während sich dies für das subcutane fetale Fettgewebe am Oberschenkel nicht bestätigte. Feten mit höheren Werten für das subcutane Fettgewebe zeigten auch signifikant höhere Werte für Nabelschnurinsulin, wobei der Unterschied für das subcutane Gewebe am Abdomen ausgeprägter ausfällt als am Oberschenkel. Diese Beobachtungen gehen somit konform mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen bezüglich der Insulinwirkung auf das fetale Wachstum. Wir konnten einen direkten Einfluss des fetalen Insulins auf das subcutane Fettgewebe nachweisen, wobei die Wirkung auf das subcutane Gewebe am Abdomen ausgeprägter zu sein scheint und somit das Insulin eine Fetteinlagerung im Bereich des Abdomens im Gegensatz zur Körperperipherie begünstigt. Diese Beobachtung liefert eine Erklärung für die in unserem Studienkollektiv beobachtete Auswirkung der maternalen Stoffwechselfparameter auf das fetale subcutane Fettgewebe. In fast allen Fällen war der signifikante Zusammenhang zwischen Parametern des mütterlichen Glucose- und Lipidstoffwechsels auf das fetale Stammfett deutlicher ausgeprägt als auf das fetale periphere Fettgewebe.

Feten mit einem Hyperinsulinismus, entsprechend einem Wert $> 19 \mu\text{U/ml}$ wiesen in signifikanter Häufigkeit eine ST abd > 75 . Perzentile auf, so dass ein vermehrtes Wachstum des subcutanen Fettgewebes im Bereich des Abdomens prinzipiell dazu geeignet scheint, Feten mit einem Hyperinsulinismus zu erkennen.

7.2 Parameter des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut

Von allen im Nabelschnurblut bestimmten Parametern des Lipidstoffwechsels (Triglyceride, Cholesterol, HDL, LDL, Glycerol, FFA) zeigte wider erwarten nur das HDL eine schwache negative signifikante Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe am Abdomen. Cholesterol, Triglyceride, FFA und Glycerol im Nabelschnurblut wiesen allerdings signifikante Korrelationen zum Geburtsgewicht auf, weiterhin bestand eine signifikante Korrelation zwischen Triglyceriden im Nabelschnurblut und neonatal bestimmter Fettmasse. Adiponectin im Nabelschnurblut zeigte signifikante Korrelationen zum subcutanen Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel und zur neonatalen Fettmasse.

Freie Fettsäuren können die Placenta über membranständige fatty-acid binding Proteine direkt passieren, während maternale Triglyceride und Lipoproteine die Placenta nicht direkt passieren können (Woollett 2005, Herrera 2006). Über Lipoproteinrezeptoren und rezeptorassoziierte Proteine in der Placenta werden die maternalen Lipoproteine aufgenommen, in der Placenta durch LPL, Phospholipase A₂ und weitere intrazelluläre lipaseaktive Proteine in die einzelnen Komponenten zerlegt und zu Glycerolipiden reesterifiziert. Eine spätere Hydrolyse der Glycerolipide führt zu einer Freisetzung von freien Fettsäuren (FFA), die an das fetale Plasma abgegeben werden (Herrera 2006).

Alle Parameter des Lipidstoffwechsels im maternalen Blut zeigen deutlich höhere Werte als die korrespondierenden Werte im Nabelschnurblut (Davis 1982, Sakamoto 2004, Schäfer-Graf 2008 II), wobei mütterliche Werte für Triglyceride, FFA und Glycerol, bestimmt vor der Geburt, eine signifikante Korrelation zu den entsprechenden Werten im Nabelschnurblut aufweisen (Merzouk 2000, Sakamoto 2004, Schäfer-Graf 2008 II). Für Cholesterol besteht nur bei Feten mit einem Schwangerschaftsalter unter sechs Monaten eine signifikante Korrelation zwischen maternalen und fetalen Werten, die sich mit zunehmendem Schwangerschaftsverlauf verliert (Herrera 2006). Die in unserem Kollektiv beobachteten Werte für Triglyceride, Cholesterol und LDL im Nabelschnurblut lagen deutlich unter den von Kelishadi beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften, die HDL-Werte entsprachen in etwa den beschriebenen Werten (Kelishadi 2007). Die Werte für FFA (Nelson 2007) und für Adiponectin (Pirc 2007) lagen deutlich über den in der Literatur beschriebenen Werten für stoffwechselgesunde Schwangerschaften.

Der Einfluss der Nabelschnurlipidwerte auf das fetale Wachstum ist in der Literatur wiederholt erörtert worden, wobei der Focus auf dem Zusammenhang mit Wachstumsrestriktionen liegt. In stoffwechselgesunden Schwangerschaften und Schwangerschaften mit GDM ist ein niedriges

Geburtsgewicht (Merzouk 1998, Jones 1999, Rodie 2004, Schäfer-Graf 2008 II) und ein kleinerer Abdomenumfang (Roberts 1999) mit höheren Triglyceridwerten assoziiert, SGA-geborene Kinder weisen signifikant höhere Triglyceridwerte im Nabelschnurblut auf als AGA- oder LGA-geborene Kinder. Weiterhin weisen die Triglyceride im Nabelschnurblut eine signifikante negative Korrelation zum kindlichen BMI und der neonatal bestimmten Fettmasse auf (Schäfer-Graf 2008 II).

Singh et al (Singh 1994) und Mathur et al (Mathur 1986) beschrieben eine signifikante positive Korrelation zwischen Nabelschnurcholesterol und Geburtsgewicht in stoffwechselgesunden Schwangerschaften. Elizabeth et al konnten signifikant niedrigere Nabelschnurcholesterolwerte bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht aufzeigen (Elizabeth 2008). In Schwangerschaften mit GDM ist Nabelschnurcholesterol negativ signifikant korreliert mit dem kindlichen Geburtsgewicht, dem kindlichen BMI und der neonatal bestimmten Fettmasse (Schäfer-Graf 2008 II).

LGA-Kinder weisen signifikant niedrigere HDL-Werte und LDL-Werte auf als AGA- oder SGA-Kinder (Kelishadi 2007).

FFA im maternalen Blut, bestimmt vor Partus, und FFA im Nabelschnurblut stehen in signifikantem Verhältnis zueinander (Schäfer-Graf 2008 II). Maternale FFA weisen bei Patientinnen mit GDM während des Schwangerschaftsverlaufs eine signifikante Korrelation zum fetalen AU auf, weiterhin ist eine signifikante Korrelation zur neonatalen Fettmasse, Geburtsgewicht und kindlichen BMI nachweisbar (Kalkhoff 1991, Bomba-Opon 2006, Schäfer-Graf 2008 II). FFA im Nabelschnurblut weisen jedoch, ebenso wie Glycerol in der Nabelschnur, keine signifikanten Korrelationen zu neonatalen anthropometrischen Parametern auf (Nelson 2007, Schäfer-Graf 2008 II).

Von allen im Nabelschnurblut bestimmten Parametern (Triglyceride, Cholesterol, HDL, LDL, Glycerol, FFA) zeigte wider erwarten nur das HDL eine schwache negative signifikante Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe am Abdomen. Dieses bestätigt somit die Beobachtungen von Kelishadi (Kelishadi 2007). Weitere erwartete Korrelationen, vor allem zwischen Triglyceriden oder Cholesterol im Nabelschnurblut und ST abd/ST os konnten wir nicht nachweisen.

Cholesterol, Triglyceride, FFA und Glycerol im Nabelschnurblut wiesen allerdings signifikante Korrelationen zum Geburtsgewicht auf, weiterhin bestand eine signifikante Korrelation zwischen Triglyceriden im Nabelschnurblut und neonatal bestimmter Fettmasse. Somit können wir zumindest die oben beschriebenen Beobachtungen bezüglich der Lipidparameter im

Nabelschnurblut in Hinsicht auf das kindliche Geburtsgewicht in unserem Studienkollektiv bestätigen (Kalkhoff 1991, Merzouk 1998, Jones 1999, Rodie 2004, Bomba-Opon 2006, Kelishadi 2007, Schäfer-Graf 2008 II).

Adiponectinwerte in der Nabelschnur weisen deutlich höhere Werte auf als im maternalen Blut und scheinen nicht vom maternalen Adiponectinspiegel abhängig zu sein (Chan 2004, Lindsay 2003). Ab der 24. SSW kommt es zum deutlichen Anstieg der Adiponectinwerte um das 20-fache im Nabelschnurblut (Kajantie 2004). Kinder aus Schwangerschaften mit GDM weisen niedrigere Adiponectinwerte im Nabelschnurblut auf als Kinder aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften (Pirc 2007).

Über den Einfluss von Adiponectin auf das fetale Wachstum gibt es in der Literatur unterschiedliche Aussagen. Lindsay untersuchte Adiponectin aus der Nabelschnur bei stoffwechselgesunden und diabetischen Schwangerschaften und konnte keinen signifikanten Zusammenhang zum Geburtsgewicht oder zur neonatalen Fettmasse herstellen (Lindsay 2003), ebenso Bansal et al (Bansal 2006). Tsai et al (Tsai 2004) konnten hingegen eine positive Korrelation zwischen Nabelschnuradiponectin, Geburtsgewicht und neonataler Hautfaltendicke aufzeigen. Ebenso beschrieben Sivan et al (Sivan 2003) einen positiven Zusammenhang zwischen Nabelschnuradiponectin und kindlichem Geburtsgewicht.

In unserem Studienkollektiv konnten wir zwar keine Korrelation zwischen Nabelschnuradiponectin und kindlichem Geburtsgewicht darstellen, allerdings konnten wir eine signifikante Korrelation zur neonatal bestimmten Fettmasse aufzeigen. Ebenso bestanden hoch signifikante Korrelationen zum sonografisch gemessenen subcutanen Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel, so dass das fetale Adiponectin einen ausgeprägten Einfluss auf das fetale Fettgewebe auszuüben scheint. Der Zusammenhang zwischen Adiponectin und subcutanen Fettgewebe in der Fetalperiode scheint interessanterweise anderen Regeln zu folgen als bei adulten Patienten. Bei Erwachsenen wird eine negative Korrelation zwischen Adipositas und Adiponectin beschrieben, mit zunehmender Größe der Adipozyten sinkt die Sekretion von Adiponectin (Meier 2004).

8. Bestimmung der neonatalen Hautfaltendicke per Skinfold Kaliper an Abdomen und Oberschenkel

Die Messung der neonatalen Hautfaltendicke im Rahmen anthropometrischer Untersuchungen zur Erfassung der kindlichen Körperzusammensetzung ist in der Literatur etabliert. Die Messung per Skinfold Kaliper ermöglicht es, gezielte Messungen des Subcutangewebes an verschiedenen

Körperstellen zu erheben. In unserer Untersuchung sollte die Messung des Subcutangewebes per Skinfold Kaliper als etablierte Referenzmethode zur Überprüfung der sonografisch durchgeführten Messungen des fetalen subcutanen Fettgewebes dienen.

In dieser Studie wurde eine Holtain-Kaliper verwandt. Die meisten durchgeführten Untersuchungen in der Literatur erfolgten per Harpenden-Kaliper, mit beiden Kalipern werden jedoch nahezu identische Werte bestimmt (Rehs 1975).

8.1 Vergleich mit Werten der Literatur

Die von uns erhobenen Messwerte lagen über den in der Literatur beschriebenen Werten für Kinder aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften, so dass Kinder aus Schwangerschaften mit GDM größere per Skinfold Kaliper gemessene Hautfalten aufzuweisen scheinen.

Farmer erhob an einem großen Kollektiv von 750 Kindern stoffwechselgesunder Kinder Werte für neonatale Hautfalten an Abdomen und Oberschenkel, die unter den von uns erhobenen Werten lagen (Farmer 1985). Amit bestimmte an einem stoffwechselgesunden Kollektiv von 250 Feten Hautfalten, die bis auf die Werte im Bereich des Oberschenkels für weibliche Feten ebenfalls unter den von uns erhobenen Werten lagen (Amit 1993).

Vaucher bestimmte an einem großen Kollektiv von 642 Kindern aus stoffwechselgesunden Schwangeren zwischen 24 und 41 SSW postnatal Werte des Subcutangewebes. Auch diese Werte lagen unter den in unserem Kollektiv beobachteten Ergebnissen (Vaucher 1984).

Kinder aus Schwangerschaften mit GDM weisen im Vergleich zu Kindern aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften eine Vermehrung des subcutanen Fettgewebes auf (Catalano 1991/1995). In sofern ist es nicht verwunderlich, dass die von uns erhobenen Werte an Kindern aus Schwangerschaften mit GDM über den Messwerten von Kindern aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften liegen.

Im Vergleich zu Ergebnissen der Messungen per Skinfold Kaliper bei Kindern aus Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes lagen die von uns erhobenen Messwerte im Bereich des Abdomens tendenziell über den von Catalano (Catalano 1995) und Kemper (Kemper 2003) beschriebenen Messwerten. Im Bereich des Oberschenkels bestimmte Kemper niedrigere, Catalano höhere Werte (Kemper 2003, Catalano 1995/2007).

In der Literatur werden wiederholt für Mädchen höhere per Skinfold Kaliper gemessene Werte beschrieben (Farmer 1985, Amit 1993, Catalano 1995, Kemper 2003), dieser Unterschied war jedoch nicht in allen Studien signifikant (Vaucher 1984, Amit 1993). In unserem Kollektiv konnten wir für Knaben im Bereich des Abdomens zwischen 36/0 - 37/6 SSW signifikant höhere

per Skinfold Kaliper gemessene Werte bestimmen, in allen anderen Schwangerschaftszeiträumen, bzw. für die erhobenen Werte am Oberschenkel zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts.

8.2 Vergleich der antenatalen und postnatalen Messungen

Zwischen antenatal und postnatal gemessenen Werten für das Subcutangewebe an Abdomen und Oberschenkel konnten wir eine signifikante Korrelation nachweisen, so dass die Messung des Subcutangewebes in utero eine valide Methode zur Erfassung der tatsächlichen Dicke des Gewebes zu sein scheint.

Vergleiche zwischen in utero Messungen des subcutanen Fettgewebes und Kalipermessungen sind in der Literatur kaum beschrieben, allerdings wurden Vergleichsmessungen des Subcutangewebes per Ultraschall und per Skinfold Kaliper an Kindern und Erwachsenen durchgeführt und validiert.

Kemper (Kemper 2003) konnte zwischen per Ultraschall in utero gemessener fetaler Hautdicke und per Skinfold Kaliper gemessenen Werten an Abdomen und Oberschenkel eine enge signifikante Beziehung nachweisen.

Kabir führte Untersuchungen zum Vergleich von Ultraschall- und Kalipermessungen bei Säuglingen im Alter von 1-2 Monaten durch und konnte gute Übereinstimmungen zwischen beiden Meßmethoden aufzeigen (Kabir 1993). Tan und Lawrence konnten bei Vergleichsmessungen an erwachsenen Patienten gute Vergleichswerte beider Meßmethoden darstellen (Tan 1982, Lawrence 1985).

Zwischen sonografisch gemessenem subcutanen Fettgewebe am Abdomen und der korrespondierenden Messung per Skinfold Kaliper konnten wir ebenfalls eine signifikante Korrelation aufweisen, die jedoch deutlich geringer ausfällt als der von Kemper (Kemper 2003) beschriebene Zusammenhang zwischen beiden Parametern. Kemper führte die Messungen in ihrer Arbeit alleine durch, während in unserer Studie die antenatalen Werte von zwei und die postnatalen Werte von vier verschiedenen Personen erhoben wurden. Die Intra-Observer-Variabilität für die sonografisch erhobenen Parameter lag mit 3,9 % niedrig. Die Intra-Observer-Variabilität für die mechanisch gemessenen Befunde lag in unserer Studie allerdings mit 13,8 % relativ hoch, so dass hier eine Erklärung für die nur mäßige Korrelation zwischen sonografisch und mechanisch gemessenen Befunde liegen könnte. Ein zusätzlicher Faktor für die eher schlechte Korrelation antenatalen und postnatalen Werten am Abdomen kann der zeitliche

Abstand zwischen beiden Untersuchungen darstellen. Zwischen letzter sonografischer Messung und Messung per Skinfold Kaliper lag ein durchschnittlicher Zeitraum von 13 Tagen.

Zwischen den antenatal und postnatal gemessenen Werten im Bereich des Oberschenkels konnten wir überraschenderweise eine hoch signifikante Korrelation darstellen, obwohl das subcutane Fettgewebe am Oberschenkel nicht als sonografisch gemessener Absolutwert, sondern als prozentualer Anteil des Oberschenkels bestimmt wurde. Allerdings besteht eine hoch signifikante Korrelation zwischen sonografisch gemessenem prozentualen Anteil des Fettgewebes am Oberschenkel (ST os) und per Absolutwert bestimmter sonografischer Fettdicke (ST os Absolut), so dass eine gute Vergleichbarkeit der Parameter gegeben zu sein scheint.

Ebenso wie die sonografisch gemessenen Werte für das subcutane Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel vor Geburt stehen die per Skinfold Kaliper gemessenen Werte an Abdomen und Oberschenkel in hoch signifikantem Verhältnis zueinander und bestätigen die Beobachtungen von Kemper (Kemper 2003).

9. Kritische Anmerkungen und weitere Aussichten

Da es sich um eine klinisch-experimentelle Studie handelte, war es nicht möglich, jeden beobachteten Parameter lückenlos zu erheben. Nicht alle serologischen Bestimmungen liegen zu jedem Studienzeitpunkt vor, aus kostentechnischen Gründen konnten einige Parameter nur zu einzelnen Schwangerschaftszeitpunkten bestimmt werden. Hierdurch wird die Aussagekraft z. T. eingeschränkt. Die Parameter des mütterlichen Aminosäurestoffwechsels wurden nicht in die Studie mit einbezogen, so dass hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

Aus informationstechnischen Gründen war nicht zu jeder Geburt eine DoktorandIn anwesend, so dass nicht von jedem Studienkind Nabelschnurproben gewonnen werden konnten. Ebenso konnte z. B. durch ambulante Entlassungen nach der Geburt oder Verlegung in die Kinderklinik nicht jedes Kind anthropometrisch vermessen werden. An der Vermessung der Kinder waren vier DoktorandInnen beteiligt, hieraus resultiert eine relativ hohe Intra-Observer-Varianz, welche u. U. für die gering ausgeprägte Korrelation zwischen antenatalen und postnatalen Hautfaltenmessungen am Abdomen verantwortlich ist. Da eine Geburt in der Regel nicht terminierbar ist, ist der Abstand zwischen antenatalen und postnatalen Messungen z. T. relativ groß.

Der Schlüssel zum exzessiven fetalen Wachstum scheint die fetale Insulinsekretion zu sein. Da nicht nur der mütterliche Blutzuckerspiegel sondern auch der Lipid- und

Aminosäurestoffwechsel das fetale Wachstum beeinflussen, sind weitere Untersuchungen indiziert.

Wir konnten einen zunehmenden Einfluss der maternalen Triglyceridwerte auf das fetale subcutanen Fettgewebe vor allem im Stammbereich aufzeigen. Weitere Untersuchungen zum Einfluss der maternalen Triglyceride vor allem auf die fetale Insulinproduktion wären interessant. Es wäre z. B. möglich, bei Amniozentesen Fruchtwasserinsulin als Marker der fetalen Insulinproduktion mit maternalen Triglyceridwerten zu vergleichen. Bei kindlichen Erkrankungen, die - z. T. serielle - Chordozentesen indizieren, wäre ein direkter Vergleich zwischen maternalen Triglyceridwerten und fetalem Insulin möglich.

Eine Insulintherapie optimiert nicht nur den maternalen Blutzuckerspiegel, sondern hat auch einen positiven Einfluss auf den mütterlichen Lipidstoffwechsel. Wenn eine maternale Hypertriglyceridämie zu einem vermehrten fetalen Wachstum führt, so kann u. U. eine additive Insulintherapie mit Optimierung des mütterlichen Lipidstoffwechsels auch das fetale Wachstum günstig beeinflussen. Insofern wäre es interessant, die Auswirkung einer Insulintherapie auf die maternalen Triglyceride näher zu untersuchen.

Fetales Adiponectin zeigte eine positive Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe, während für Erwachsene mit einer Adipositas eine negative Korrelation zu Adiponectin beschrieben wird. Der Adiponectinregelkreis scheint also bei Feten anderen Regeln zu folgen, als bei erwachsenen Menschen. Weitere Untersuchungen zum Einfluss des fetalen Adiponectin auf das fetale Wachstum zum besseren Verständnis dieses Phänomens wären interessant.

V. Zusammenfassung

Gestationsdiabetes ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft und nimmt weltweit zu. Er ist mit einem gesteigerten fetalen Wachstum und einer erhöhten Rate an fetaler Makrosomie vergesellschaftet. In der Schwangerschaft und unter der Geburt kommt es zu erhöhten Komplikationsraten für Mutter und Kind. Auch auf lange Sicht kann der Gestationsdiabetes einen Einfluss auf die mütterliche und kindliche Gesundheit ausüben (DGGG 2008).

Die Diagnose wird durch einen standardisierten oralen Glucosetoleranztest gestellt, die Therapie erfolgt im Rahmen eines Vier-Säulen-Modells, bestehend aus Blutzuckerselbstkontrollen, Ernährungsumstellung, körperlicher Aktivität und Insulintherapie.

Während das fetale Wachstum in der ersten Schwangerschaftshälfte noch weitgehend genetisch determiniert ist, wird es in der zweiten Schwangerschaftshälfte vor allem durch das bestehende Nährstoffangebot beeinflusst (Grassi et Guilliano 2000, Catalano 1998, Schäfer-Graf 2003). Als Schlüsselsymptom des gesteigerten fetalen Wachstums in Schwangerschaften mit GDM wird die maternale Hyperglycämie gesehen, aber auch der mütterliche Lipid- und Aminosäurestoffwechsel übt einen Einfluss auf das fetale Wachstum aus (Kalkhoff 1991, Knopp 1992, Neary 1995, Butte 2000, Parretti 2003, Schäfer-Graf 2008 II).

Auf das Überangebot von Nährstoffen an den Fet reagiert dieser mit einer gesteigerten Produktion von Insulin. Dies führt zu einem gesteigerten Wachstum des insulinsensitiven Gewebes, unter anderem des fetalen Fettgewebes (Naeye 1965, Hill 1998, Persson 1998). Das Fettgewebe ist für 46 % der Varianz des Geburtsgewichtes verantwortlich. Kinder aus durch diabetische Erkrankungen komplizierten Schwangerschaften weisen signifikant mehr Fettgewebe auf als Kinder aus stoffwechselgesunden Schwangerschaften (Catalano 1995, 1998).

Zur Überwachung des Feten während der Schwangerschaft hat sich die Sonografie im klinischen Alltag fest etabliert. Abweichungen im fetalen Wachstum können durch die Biometrie und die Schätzung des fetalen Gewichtes erkannt werden. Der Messung des fetalen subcutanen Fettgewebes per Ultraschall zur Optimierung der Diagnostik wird zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, wie sich das fetale subcutane Fettgewebe in Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes entwickelt und welche Parameter einen Einfluss auf die Entwicklung des fetalen subcutanen Fettgewebes ausüben.

Ab Januar 2000 wurden 212 Patientinnen in den Diabetessprechstunden der Geburtskliniken der Charité, Campus Virchow-Klinikum und des Vivantes Klinikum Neukölln, Standort Mariendorfer Weg, nach Diagnose des GDM rekrutiert. Die Behandlung der Patientinnen erfolgte nach dem Vier-Säulen-Schema. Bei Studieneintritt und weiteren Verlauf im Abstand von vier Wochen erhielten die Patientinnen zudem eine fetale Sonografie, die neben den Standardparametern der Biometrie die Messung des subcutanen Fettgewebes am Abdomen und Oberschenkel mit einbezog. Zeitgleich erfolgten Blutabnahmen bei der Mutter zur Bestimmung der Parameter des Lipidstoffwechsels und die Erfassung der Parameter des Glucosestoffwechsels aus den Blutzuckerselbstkontrollen der Patientinnen. Bei der Geburt wurde Nabelschnurblut asserviert, um hieraus die Parameter des fetalen Glucose- und Lipidstoffwechsels zu bestimmen. Postnatal wurden die Kinder anthropometrisch vermessen, per Skinfold Kaliper erfolgte hierbei auch die Messung der neonatalen Hautfaltendicke an Abdomen und Oberschenkel. Nach Study drop out aus verschiedenen Gründen standen die Daten 187 Patientinnen und Kindern zur statistischen Auswertung zur Verfügung.

Das fetale subcutane Fettgewebe an Abdomen und Oberschenkel zeigte ein stetig zunehmendes Wachstum über den Schwangerschaftsverlauf. Während zu Parametern der fettfreien fetalen Körpermasse in der Biometrie (BIP, KU, FL) kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden konnte, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen fetalem subcutanen Fettgewebe und fetalem Abdomenumfang.

Das subcutane Fettgewebe, gemessen nahe am Geburtstermin, stand weiterhin in engem Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht und der neonatalen Fettmasse.

Während keine signifikanten Korrelationen zu Glucosewerten aus den maternalen BZTP zu beobachten waren, zeigte sich eine enge Beziehung des fetalen Fettgewebes zu maternalen Insulinspiegeln und zur maternalen Insulin-Glucose-Ratio als Maß der Insulinresistenz.

Mütterliches HDL zeigte während des Schwangerschaftsverlaufs kein signifikantes Verhältnis zum fetalen subcutanen Fettgewebe auf. Maternale Cholesteroll- und LDL-Werte zeigten eine signifikante Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe zwischen 28/0 – 31/6 SSW, maternale FFA und Glycerol wiesen vor der Geburt eine enge Beziehung zum fetalen subcutanen Fettgewebe auf. Für maternale Triglyceride war während des Schwangerschaftsverlaufs ein zunehmender Einfluss auf das fetale subcutane Fettgewebe zu beobachten.

Der mütterliche BMI vor Schwangerschaft und die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zeigten keine signifikante Beziehung zum fetalen subcutanen Fettgewebe.

Während Glucose im Nabelschnurblut keine Korrelation zum fetalen subcutanen Fettgewebe aufwies, zeigte sich eine enge Beziehung zum Insulin und zur Insulin-Glucose-Ratio im Nabelschnurblut. Bei Feten mit einem Hyperinsulinismus konnten signifikant höhere Werte für das fetale subcutane Fettgewebe beobachtet werden.

Von allen beobachteten Parametern des Lipidstoffwechsels im Nabelschnurblut konnte nur zwischen HDL und fetalem subcutanen Fettgewebe eine signifikante Korrelation aufgezeigt werden. Cholesterol, Triglyceride, FFA und Glycerol zeigten allerdings signifikante Korrelationen zum Geburtsgewicht.

Adiponectin im Nabelschnurblut zeigte eine enge Beziehung zum fetalen subcutanen Fettgewebe.

Fast alle beschriebene Wechselbeziehungen zwischen fetalem subcutanen Fettgewebe und Parametern des maternalen oder kindlichen Glucose- und Lipidstoffwechsels zeigten sich für das Fettgewebe am Abdomen als Ausdruck des fetalen Stammfetts deutlich ausgeprägter als am Oberschenkel als Ausdruck des fetalen peripheren Fettgewebes.

Im Vergleich mit Werten der Literatur konnten wir in unserem Studienkollektiv tendenziell höhere Werte für das fetale und neonatale subcutane Fettgewebe beobachten als bei stoffwechselgesunden Schwangerschaften, so dass bei Kindern aus Schwangerschaften mit GDM ein vermehrtes subcutanes Fettgewebe vorzuliegen scheint. Die Werte waren mit publizierten Werten aus Schwangerschaften mit Diabetes vergleichbar (Bernstein 1997, Chauhan 2000, Larciprete 2003, Kemper 2003).

Mütterliche Nüchternblutzuckerwerte und Blutzuckerwerte zwei Stunden nach einer Mahlzeit scheinen nicht alleine geeignet zu sein, den Einfluss des mütterlichen Glucosestoffwechsels auf das fetale Wachstum zu beschreiben. Der mütterliche Insulinspiegel und die mütterliche Insulinresistenz scheinen jedoch einen direkten Einfluss auf das fetale subcutane Fettgewebe vor allem am Körperstamm auszuüben.

Nicht nur der mütterliche Blutzuckerspiegel, auch der mütterliche Lipidstoffwechsel übt offensichtlich einen Einfluss auf das Wachstum des fetalen subcutanen Fettgewebes vor allem am Körperstamm aus. Eine führende Rolle scheint hier der mütterliche Triglyceridspiegel zu haben, aber auch maternales Glycerol und FFA beeinflussen bis zum Ende der Schwangerschaft das Wachstum des fetalen subcutanen Fettgewebes vor allem am Körperstamm. Mütterliches Cholesterol und LDL scheinen ihren Einfluss auf das fetale subcutane Fettgewebe nach dem frühen dritten Trimenon zu verlieren. Da von allen Parametern des Lipidstoffwechsels nur FFA die Placenta frei passieren können, scheint die Placenta bei einem Überangebot von maternalen

Fetten an der vermehrten Weitergabe an den Feten im Rahmen eines vermehrten Uptake von Lipiden beteiligt zu sein.

Einbeziehung der maternalen Parameter des Lipidstoffwechsels, hier vor allem der Triglyceride als Parameter des klinischen Routinelabors, können u. U. dazu genutzt werden, Schwangerschaften, für die ein Risiko für ein vermehrtes fetales Wachstum besteht, zu erkennen. Eine Insulintherapie optimiert nicht nur den maternalen Glucosestoffwechsel, sondern beeinflusst auch in positiver Weise den Lipidstoffwechsel. Patientinnen mit durch diätetische Maßnahmen gut eingestelltem GDM, aber gleichzeitiger Hypertriglyceridämie und fetaler Makrosomie könnten u. U. von einer additiven Insulintherapie profitieren. Weitere Untersuchungen zum Einfluss einer Insulintherapie auf die maternalen Triglyceride wären in diesem Zusammenhang interessant.

Fetales Insulin steht in einer engen Wechselbeziehung zum fetalen subcutanen Fettgewebe vor allem im Bereich des Körperstamms, ebenso die fetale Insulin-Glucose-Ratio als Ausdruck einer Insulinresistenz. Von einer Vermehrung des fetalen Fettgewebes am Stamm, gemessen per Ultraschall, kann somit prinzipiell auf eine vermehrte fetale Insulinsekretion rückgeschlossen werden.

Auch fetales Adiponectin steht in einem engen Zusammenhang zum fetalen subcutanen Fettgewebe. Interessanterweise scheint der Adiponectinstoffwechsel bei Feten anderen Regeln zu folgen als bei Erwachsenen. Während bei Feten eine signifikante positive Korrelation zum Fettgewebe zu beobachten ist, steht Adiponectin bei Erwachsenen in einem signifikant negativen Verhältnis zu einer Adipositas.

Die Validität der Messung des fetalen subcutanen Fettgewebes in utero scheint gegeben zu sein, da sonografische Messungen und neonatale Messungen per Skinfold Kaliper in einem signifikanten Verhältnis zueinander stehen.

Literaturverzeichnis

Abrams BF, Laros RK (1986) Prepregnancy weight, weight gain and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154 : 503 - 509

Abrams BF, Carmichael S, Selvin S (1995) : Factors associated with the pattern of maternal weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995, 86 (2) : 170 - 176

Abramowicz JS, Robischon K, Cox C (1997) Incorporating sonographic cheek-to cheek diameter, biparietal diameter and abdominal circumference improves weight estimation in the macrosomic fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 9 :409 - 413

Alvarez JJ, Montellongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E (1996) Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 1996,32 : 299 - 308

American Diabetes Association (2001) Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001, 24, Suppl.1: 77 - 79

Amiel SA, Blott M (2004) A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in caucasian women. Response to Schaefer-Graf et al. *Diabetes Care* 2004, 27: 1848

Amit Y, Jabbour S, Arad ID (1993) Standards of skinfold thickness and anthropometric indices in term israeli newborn infants *Isr J Med Sci* 1993, 29: 632 - 635

Arbeitsgemeinschaft für Diabetes und Schwangerschaft der deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der DGGG und Deutsche Gesellschaft für perinatale Medizin (2001) Empfehlung zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM)

Aygün C, Oran O, Çağlar M, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş (1997) Cord blood insulin and C-peptide levels: Correlations with birth weight. *Acta Paediatr* 1997, 87:1101 - 1102

Bansal N, Charlton-Meyns V, Pemperton P et al (2006) Adiponectin in umbilical cord blood is inversely related to low-density lipoprotein cholesterol but not ethnic. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (6): 2244 - 2249

Basaran A (2009) Pregnancy-included hyperlipoproteinemia: Review of the literature. *Reprod Science* 2009, 16: 431 - 437

- Benson CB, Doubliet PM, Saltzmann DH, Greene MF, Jones TB (1986) Femur length/abdominal circumference ratio: poor predictor of macrosomic fetuses in diabetic mothers. *J Ultrasound Med* 1986, 5: 141 - 144
- Bernstein IM, , Catalano PM (1991) Ultrasonographic estimation of fetal body composition for children of diabetic mothers. *Invest Radiol* 1991, 26, 722 - 726
- Bernstein I, Catalano PM (1992) Influence of fetal fat on the ultrasound estimation of fetal weight in diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992, 79: 722 - 726
- Bernstein IM, Goran MI, Amini SB, Catalano PM (1997) Differential growth of fetal tissues during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176 (1) Part 1: 28 - 33
- Bomba-Opon D, Wielgos M, Szymanska M, Bablok L (2006) Effects of Free Fatty Acids on the course of gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinology Letters* 2006, 27: 277 - 280
- Boulet SL, Salihu HM, Alexander GR (2005) Mode of delivery and birth outcomes of macrosomic infants. *J Obstet Gynecol* 2005, 193: 332 - 346
- Brans YW, Summers JE, Dweck HS, Cassady G (1974) A noninvasive approach to body composition in the neonate: Dynamic skinfold measurements. *Pediat Res* 1974, 8: 215 - 222
- Brans YW, Shannon DL, Hunter MA (1983) Maternal diabetes and neonatal macrosomia. II. Neonatal and anthropometric measurements . *Early Human Dev* 1983, 8: 297
- Brizzi P, Tonolo G, Esposito F et al. (1999) Lipoprotein metabolism during normal Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181: 430 - 434
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergmann RN (1990) Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162: 1015 - 1020
- Buchanan T, Kjos S, Montoro MN, Wu TV et al (1994) Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes care* 1994, 17: 275 - 283
- Buchanan T, Kjos S, Schäfer U et al (1998) Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998, Suppl. 2: 99 - 106

Bühling KJ (2004) Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes- unter Berücksichtigung des kontinuierlichen Glucoseprofils.

Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos SL (1991) Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991, 40 (Suppl. 2): 182 - 185

Butte NF (2000) Carbohydrat and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000, 71 (Suppl): 1256S - 1261S

Casey BM, Lucas JM, et al (1997) Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997, 90 (6): 869 - 873

Catalano PM, Tyzbir ED, Allen SD McBean JH, McAuliffe TL (1992) Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. *Obstet Gynecol* 1992, 79: 46 - 50

Catalano PM, Thomas AJ, Avalonne DA, Amini SB (1995) Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172: 1459 - 1463

Catalano PM, Huston LP, Thomas AJ, Fung CM (1998) Effect of maternal body composition on fetal growth and body composition. *Diabetes Care* 1998, 21, Suppl. 2: B85 - B90

Catalano PM Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB (2003) Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189: 1698 - 1704

Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB (2007) Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30, Suppl. 2: S156 - S160

Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF et al (2004) Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birth weights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, 83: 165 - 169

Chauhan Sp, West DJ, Scardo JA et al (2000) Antepartum detection of macrosomic fetus: Clinical vs. sonographic, including soft tissue measurements. *Obstet Gynecol* 2000, 95 (5): 639 - 642

Cousins L (1987): Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985, *Obstet Gynecol Surv* 1987, (42): 140 - 149

Crane JP (1980) Comparative newborn antropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 138: 518 - 522

- Couch SC, Philipson EH, Bendel RB, Pujda WM, Milvae RA, Lammi-Keefe CJ (1998) Elevated lipoprotein lipids and gestational hormones in women with diet-treated gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *J Diabetes Complications*. 1998, 12 (1): 1 - 9
- Cummings S, Hatley W, Simpson E (1982) The binding of high and low density lipoproteins to human placental membrane fractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54: 903 - 908
- Damm P (1998) Pathogenese des Gestationsdiabetes und Langzeitrisiken für die mütterliche Gesundheit. *Gynäkologie* 1998, 31: 144 - 153
- Dauncey MJ, Gandy G, Gairdner D (1977) Assessment of total body fat in infancy from Skinfold thickness measurements. *Arch Dis Child* 1977, 52: 223 - 227
- Davis PA, Forte TM (1982) Neonatal umbilic cord lipoproteins: Isolation and Characterisation of intermediate density and low density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1982, 2 (1): 37 - 43
- Degani S (2001) Fetal biometry: clinical, pathological and technical considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2001, 56 (3):159 - 167
- Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechener R, Kostner GM (1987) Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64: 704 - 712
- Deter RL, Hadlock FP (1985) Use of ultrasound in the detection of macrosomia: a review. *J Clin Ultrasound* 1985,13: 519 - 524
- Deter RL, Harrist RB (1993) Detection of growth abnormalities. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (Edit.) *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Boston: Little Brown and Co.: 387
- DGGG 2008 Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe III: 125 - 143
- Di Chianni (2005) Maternal triglyceride concentrations and newborn weight in women with normal glucose tolerance. *Diab. Med.* 2005, 22: 21 - 25
- Dietz PM, Callaghan WM, Sharma AJ (2009) High pregnancy weight gain and risk of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2009, 201:51 - 56
- Donald I, Mac Vicar J, Brown TG (1958). Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958, 1: 1188
- Elizabeth KE, Krishnan V, Vijayakumar T (2008) Umbilical cord nutritions in low birth weight babies in relation to birth weight and gestational age *Indian J Med Res* 2008, 128: 128 - 133
- Fallucca F, Gargiulo P, Pachi A (1985) Amniotic fluid insulin, C peptide concentrations, and fetal morbidity in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153: 534 - 540
- Farmer G (1985) Neonatal skinfold thickness. Measurement and interpretation at or near term. *Arch Dis Child* 1985, 60: 840 - 842

- Gampel B (1965) Ther relation of skinfold thickness in the neonate to sex, length of gestation, size at birth and maternal skinfold. *Hum Biol* 1965, 37: 29 - 37
- Galan HL, Rigano S, Radaelli T et al (2001): Reducion of subcutaneous mass, but not lean mass, in normal fetusses in Denver, Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 2001,185, (4): 839 - 844
- Gebhardt N (2004) Diagnose der intrauterinen Wachstumsrestriktion- Ein Vergleich der sonografischen Wachstumsparameter und der fetalen Gewichtsformeln.
- Gillmer MD, Beard RW, Oakley NW, Brooke FM, Elphick MC, Hull D (1977) Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. *Br J Med* 1977, 2: 670 - 673
- Goerke K (2002) Taschenatlas der Geburtshilfe. 1. Auflage Thieme Verlag Stuttgart: 140
- Grassi AE, Guilliano MA (2000) The neonate with macrosomia. *Clin. Obstet Gynecol* 2000, 43 (2) 340 - 348
- Greco P, Vimercati A, Hyett J, Rossit C, Scoiscia M, Giorgino F (2003) The ultrasound assessment of adipose tissue deposition in fetuses of “well controlled” insulin-dependent diabetic pregnancies. *Diabetes Medicine* 2003, 20: 858 - 862
- Guihard-Costa AM, Papiernik E, Kolb S (2004) Maternal predictors of subcutaneous fat in the term newborn. *Acta Paediatr* 2004, 93: 346 - 349
- Hadlock FP, Harrist RB, Feraneyhough TC, Deter RL, Park SK, Rossavik IK (1985) Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology* 1985, 154: 503 - 505
- Hagay ZJ, Reece EA (1992) Diabetes mellitus in pregnancy. In: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney JM, Petrie RH, eds. *Medicine of the fetus and mother*. Philadelphia: Lippincott, 1992: 982 - 1020
- Hay WW Jr. (1991) The placenta: Not just a conduit for maternal fuels. *Diabetes* 1991, 40 (Suppl. 2): 44
- Hansmann M (1985) Diagnose der Wachstumsretardierung. *Ultraschaldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe*, 1. Aufl. Springer Berlin 1985 132 - 135
- Herrera E, Lasunción M (2006): Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006, 65: 59 - 64
- Higgins MF, Russel NM, Mulcahy CH, Coffey M, Foley ME, McAuliffe FM (2008) Fetal anterior wall thickness in diabetic pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008, 140 (1): 43 - 47
- Hill LM, Guzick D, Boyes D, Merolillo C, Ballone A, Gmitter P (1992) Subcutaneous tissue thickness cannot be used to distinguish abnormalities of fetal growth. *Obstet Gynecol* 1992, 80: 268 - 271

- Hoegsberg B, Gruppuso PA, Coustan D (1993) Hyperinsulinaemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diab Care* 1993, 16: 32 - 36
- Hollinworth DR, Grundy SM (1982) Pregnancy associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. *Diabetes* 1982, 31: 1092 - 1097
- Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM (1996) Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174: 975 - 982
- Humphreys RC (1954) An analysis of the maternal and foetal weight factors in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1954, 61: 764 - 771
- Jones JN, Gercel-Taylor C, Taylor DD (1999) Altered cord serum lipid levels associated with small for gestational age infants. *Obstet Gynecol* 1999, 93: 527 - 531
- Joslin EP (1917) The treatment of diabetes melitus with observation upon the disease based upon 1300 cases. Philadelphia: Lea & Febinger, 448 (4)
- Kajantie E, Hytinantti T, Hovi P, Andersson S (2004) Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks and term. *J Clin endocrinol Metab* 2004, 89: 4031 - 4036
- Kalkhoff RK (1991) Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth *Diabetes* 1991, 40: (Suppl 2): 64 - 65
- Kainer F (Hrsg.) *Facharzt Geburtsgmedizin Urban & Fischer*, 1. Aufl. 2006, 14 - 15
- Kehl RJ, Krew MA, Thomas A, Catalano PM (1996) Fetal growth and body composition in infants of women with diabetes mellitus during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996, 5: 273 - 280
- Kelishadi R, Badiee Z, Adeli K (2007) Cord blood lipid profile and associated factors: baseline data of a birth cohort study. *Pediatr Perinat Epidem* 2007, 21: 518 - 524
- Kemper I (2003) Vergleich der pränatalen, sonographischen Subcutangewebsmessung mit der postnatalen, mechanischen Hautfaltenmessung unter besonderer Berücksichtigung des maternalen Kohlenhydratstoffwechsels. *Akademios Verlag* 2003, ISBN 3-3934401-53-1
- Kessel S, Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P, Scharf A, Günter HH (2007) Der Gestationsdiabetes unter klinischen Bedingungen bei angestrebter Normoglycämie: Detaillierter Verlauf fetometrischer Parameter zwischen der 20. Und der 40. Schwangerschaftswoche. *Geburtsh Frauenheilk* 2007, 67: 644 - 649
- Kitajima M, Oka S, Yasuhi IFM, Rii Y, Ishimaru T (2001) Maternal serum triglyceride at 24-32 week's gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens *Obstet Gynecol* 2001, 97: 776 - 780
- Kjos SL MD, Thomas A. Buchanan (1999) Diabetes mellitus, current concepts. *The New England Journal of Medicine* 1999: 1749 - 1756

- Kjos SL, Schäfer-Graf UM (2007) Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007, 30, Suppl. 2 S200 - S205
- Knopp RH et al (1992) Triglyceride and birth weight. *Diabetes Care* 1992, 15 (11):1607 - 1613
- Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ (1992) Prediction of infant birth weight by GDM screening: importance of triglyceride. *Diabetes Care* 1992, 15: 1605 - 1613
- Koukkou E, Watt GF, Lowy C (1996) Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol.* 1996, 49 (8): 634 - 637
- Kühl C, Hornnes PJ, Anderson O (1985) Review: Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985, 34 (Suppl. 2): 66 - 70
- Kühl C (1991) Insulinsecretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991, 40, Suppl. 2: 18 - 24
- Künzel W, Misselwitz B (2001) Epidemiologie der fetalen Wachstumsretardierung. *Der Gynäkologe* 2001, 34: 784 - 792
- Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merdatz R, Divon M (1989) Glycemic control in gestational diabetes mellitus: how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1998, 161: 646 - 653
- Langer O, Conway D, Berkus M, et al.: (2000) A comparison of Glyburide and Insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000, 343: 1134 - 1138
- Langer O, Yogev Y, Xenakis E, Brustman L (2005) Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192: 1768 - 1776
- Landon MB, Sonek J, Foy P, Hamilton L, Gabbe SG (1991) Sonographic measurement of fetal humeral soft tissue thickness in pregnancies complicated by GDM. *Diabetes* 1991, 40, Suppl. 2, 66 - 70
- Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG (1989) Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 1: 115 - 121
- Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B et al (2003) Fetal subcutaneous thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003,22: 591 - 597
- Lawrence CM, Shuster S (1985) Comparison of ultrasound and caliper measurements of normal and inflamed skin thickness. *Br J Dermatol* 1985, 112: 195 - 200
- Leipold H, Kautzky-Willer A, Özbal A, Bancher-Todeska D, Worda C (2004) Fetal hyperinsulinism and maternal one hour postload glucose level. *Obstet Gynecol* 2004, 104 (6): 1301 - 1306

- Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD (2003) Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diab Care* 2003, 26 (8): 2244 - 2249
- Lippi P, Albiero A, Montagnana M et al. (2007) Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 2007, 53: 173 - 177
- Liu D, Wu L, Gao X (1999) Changes of insulin und C-peptid in pregnancy of gestational diabetes mellitus. *Zhoghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999, 34 (12): 717 - 719
- Luque V, Mendez G, Capdevila F et al (2009) Subcutaneous fat stores related to weight in full-term neonates. *Annals of Human Biology* 2009, 36 (1): 88 - 97
- MacNeill S, Armson BA, DoddsL, Hamilton DC, VandenHof M (2001) Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diab Care* 2001, 24 (4): 659 - 662
- Mathur PP, Prasad R, Jain SK, PandeyDH, Singh SP (1986) Cord blood cholesterol in term and preterm newborns. *Indian Padiatr* 1986, 23: 103 - 106
- McDonald-Gibson RG, Young M (1975) Changes in plasma non esterified fatty acids and serum glycerol in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1975, 82: 460 - 466
- Meier U, Gessner AM (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clinical Chemistry* 2004, 50 (9): 1 - 15
- Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, El-Korso N, Belleville J, Prost J (1998) Low birth weight at term impairs cord serum lipoprotein compositions and concentrations. *Eur J Pediatr* 1998, 157: 312 - 326
- Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, Loukidi B, Prost J, Belleville J (2000) Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate* 2000, 77, 17 - 24
- Merz E (1991) Standardisierung der Biometrie *Frauenarzt* 1991, 32, 431 - 437
- Metzger BE, Phelbs RL, Freinkel N, Naviacks IA (1980) Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980, 3: 402 - 409
- Metzger BE, Freinkel N (1990) Amniotic fluid insulin as predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990, 65: 1059
- Metzger BE, Coustan DR (1998) Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 1998, 21 (Suppl. 2) : B161 - B 167
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A et al (2007) Summary and recommendations of the fifth international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007, 30, Suppl. 2 : 251 - 260

- Mondalou HD, Dorchester WL et al (1980) Macrosomia- maternal, fetal and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 1980, 55 (4) 420 - 424
- Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LP, Herrera E (1992) Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992, 41 : 1651 - 1659
- Müller H, Briese V, Stiete H (1997) Einfluß des Fettstoffwechsels diabetischer Schwangerer auf die neonatale Makrosomie. *Gynäkologie* 1997, (2) 30 - 34
- Naeye RL (1965) Infants of diabetic mothers: a quantitative morphological study. *Paediatrics* 1965, 35: 980 - 988
- Naeye RL (1990) Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1990, 52: 273 - 279
- Neary RH, Kilby MD, Kumptalua P et al (1995) Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy. *Clin Sci (London)* 1995, 88 (3): 311 - 318
- Nelson SM, Freeman DJ, Sattar N, Johnstone FD, Lindsay RS (2007) Examination in offspring of mothers with type I diabetes. *Diabetes*, 2007, 56: 2705 - 2709
- Nolan C, Riley S, Sheedy M, Walstab J, Beischer N (1995) Maternal serum triglyceride, glucose tolerance and neonatal birth weight ratio in pregnancy. *Diabetes Care* 1995, 18: 1550 - 1556
- Oakley JR, Parsons RJ, Whitelaw GL (1977) Standards for skinfold thickness in British newborn infants. *Arch Dis Child* 1977, 52: 287 - 290
- Parretti E, Meccaci F, Papini M et al (2001) Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies. *Diabetes Care* 2001, 24: 1319 - 1323
- Parretti E, Carignani L, Cioni R et al (2003) Sonographic evaluation of fetal growth and body composition in women with different degrees of normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003, 26: 2741 - 2748
- Persson B, Lunell NO (1975) Metabolic control in diabetic pregnancy: variations in plasma concentrations of glucose free fatty acids, glycerol, ketone bodies, insulin and human chorionic somatomammotropin during the last trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 122: 737 - 745
- Persson B, Hansson U (1998) Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus, *Diabetes care* 1998, 21, Suppl. B 79 - 84
- Petrikovsky BM, Olescuc C, Lesser M, Gelertner N, Gross B (1997) Prediction of fetal macrosomia using sonography measured abdominal subcutaneous tissue thickness. *J Clin Ultrasound* 1997, 25: 378 - 382
- Petti D, Knowler W (1998) Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast feeding in pima Indians. *Diab Care* 1998, 21 (Suppl. 2): B13 8- B141

- Pfeiderer A, Breckwoldt M, Martius G (2000) Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme Verlag Stuttgart, 276
- Phelbs RL, Metzger BE, Freinkel N (1981) Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140: 730 - 736
- Phillips AF, Dubin JW, Matthey PJ, Raye JR (1982) Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic lamb. *Pediatr Res* 1982, 16: 653 - 658
- Pirc LK, Owens JA, Crowther CA, Willson K, De Blasio MJ, Robinson JS (2007) Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomized controlled trial *BMC Pediatrics* 2007, 7: 18
- Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R et al (1997) Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologica* 1997, 40: 1094 - 1100
- Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G (1982) Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptordefect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54: 247
- Ranheim T, Haugen F, Staff AC et al (2004) Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, 83, 341 - 347
- Rasmussen TL (2000) The use of ultrasound to identify fetuses with macrosomia in diabetic pregnancies. *JDMS* 2000, 16: 76 - 79
- Reece EA, Homko C, Wiznizer A (1994) Metabolic changes in diabetic and nondiabetic subjects during pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1994, 49 (1): 64 - 71
- Rehs HJ, Berndt I, Rutenfranz J, Burmeister W (1975) : Untersuchungen zur Bestimmung der hautfaltendicke mit verschiedenen Kalipern. *Z Kinderheilk* 1975, 120: 121 - 133
- Roberts A, Nava S, Bocconi L, Salmona S, Nicolini U (1999) Liver function tests and glucose and lipid metabolism in growth-restricted foetuses. *Obstet Gynecol* 1999, 94: 290-294
- Rodie V, Caslake M, Steward F et al (2004) Fetal cord plasma lipoprotein status in complicated human pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis* 2004, 176: 181 - 187
- Rohl J, Huston-Presley L, Amini S, Stepanchak B, Catalano P (2001) Factors associated with fetal growth and body composition as measured by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185 (6): 1416 - 1420
- Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA (1994) Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994, 84 (4): 515 - 520

- Rotmensch S, Celentano C, Liberati M et al (1999) Screening efficiency of the subcutaneous tissue with/femur length ratio for fetal macrosomia in the non diabetic pregnancy *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999, 13 (5) 340 - 344
- Šabata V, Wolf H, Lausmann S (1970) Glycerol levels in the maternal and umbilical cord blood under various conditions. *Biol. Neonate* 1970, 15: 123 - 127
- Sack RA (1968) The large infant. A study of maternal, obstetric, fetal and newborn characteristics, including a long term follow up. *Trans Pac Coast Obstet Gynecol Soc* 1968, 36, 31 - 50
- Sacks DA, Chen W (2000) Estimating fetal weight in the management of macrosomia. *Obstetrics and Gynecology Survey* 2000, 55: 229 - 239
- Salzberger M, Liban E (1975) Diabetes and antenatal fetal death. *Isr J Med Sci* 1975, 6: 654 - 665
- Santolaya-Forgas J, Meyer WJ, Gaunthier DW, Kahn D (1994) Intrapartum fetal subcutaneous tissue/femur ratio: an ultrasonographic clue to fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171: 1072 - 1075
- Sakamoto M, Kubota M (2004) Plasma fatty acid profiles in 37 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. *Environmental health and preventive medicine* 2004, 9 (2): 67 - 69
- Sattar N, Greer IA, Loudon J et al (1997) Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: A threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82 (8): 2483 - 2491
- Savona-Ventura C, Grima S, Vella K (2008) Maternal BMI and antenatal weight gain as determinants of obstetric outcome. *Int J Diabet Metab* 2008, 16:53 - 56
- Schäfer-Graf UM, Songster G et al (1997) Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177 (5), 1165 - 1171
- Schäfer-Graf UM, Xiang A, Buchanan TA, Berkowitz K, Kjos SL, Vetter K, (1998) Risikofaktoren für einen postpartalen persistierenden Diabetes mellitus nach Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1998, 58: 640 - 646
- Schäfer-Graf UM, Dupak J, Vogel M et al (1998) Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinatol Med* 1998, 26, 27 - 38
- Schäfer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL (2000) Patterns of congenital malformations and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated type 2 and gestational diabetes *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182 (2): 313 - 320
- Schäfer-Graf UM, Goecke T, Vetter K (2002): Diabetes und Schwangerschaft. *Gynäkologe* 2002: 575 - 582

- Schäfer-Graf UM, Kjos SL et al (2003) Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet Med* 2003, 20 (5) 349 - 54
- Schäfer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O et al (2003) Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003, 26: 193 - 198
- Schäfer-Graf UM et al (2004) A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004, 27: 207 - 302
- Schäfer-Graf UM (2008) Welche Patientinnen soll man screenen? Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2008, 4: 18 - 21
- Schäfer-Graf (2008 II) Schäfer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I et al. (2008) Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008, 31: 1858 - 1863
- Schäfer-Graf UM (2009) Orale Glucosetoleranztest für jede Schwangere? *MMW-Fortschr. Med* 2009, 151 (17): 46 - 49
- Scioscia M, Scioscia F, Vimercati A et al (2008) Estimation of fetal weight by measurement of fetal thigh soft tissue thickness in the late third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, 31: 314 - 320
- Sekhvat L, Zare F, Karbasi SA (2008) Maternal serum triglyceride at midpregnancy and newborn weight in nondiabetic and normal BMI women. *NJOG* 2008, 3 (1): 19 - 23
- Sheng HP, Muthappa PB, Wong WW, Schanler RJ (1993) Pitfalls of body fat assessment in premature infants by anthropometry. *Biol Neonate* 1993, 64: 279 - 286
- Shepard MJ, Bakketeig LS, Jacobsen G, O'Connor T, Bracken MB (1996) Maternal body mass, proportional weight gain, and fetal growth in parvovous women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996, 10 (2): 207 - 219
- Silverman B, Lansberg L, Metzger B (1995) Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers: association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann NY Acad Sci* 1995, 699: 36 - 35
- Singh J, Purohit M, Singh P, Thappa DM (1994) Cord blood cholesterol in term and preterm newborns. *Indian Pediatrics* 1994, 31: 1278 - 1280
- Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G (1999) Effect of insulin on fat metabolism during and after pregnancy. *Diabetes* 1999, 48: 834 - 838
- Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C et al (2003) Adiponectin in human cord blood: Relation to fetal weight and gender *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 (12): 5656 - 5660

- Spencer JAD, Chang TC, Crook D et al (1997) Third trimester fetal growth and measures of carbohydrate and lipid metabolism in umbilical venous blood at term. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal* 1997, 76: F21 - F25
- Somville T, Schneider H (1999) Diabetes mellitus. Schneider, Husslein, Schneider, Geburtshilfe, Springer Verlag 22:440 - 456
- Somville T (1992) Intensivbetreuung bei diabetischen Schwangeren. *Gynäkologe* 1992, 25: 154 - 159
- Steninger E, Schollin J et al (1991) Neonatal macrosomia and hypoglycemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1991, 80 (11): 1014 -1018
- Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA (1982) Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol* 1982, 106: 657 - 667
- Tschrittner, Fritsche A, Thamer C et al (2003) Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003, 52: 239
- Toescu V, Nuttall SL, Martin U et al (2004) Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci* 2004, 106: 93 - 98
- Turner MJ, Rasmussen MJ, Turner JE, Boylan PC, McDonald D, Stronge JM (1990) The influence of birth weight on labour in nulliparas. *Obstet Gynecol* 1990, 76: 159 - 163
- Tsai PJ, Yu Ch, Hsu SP et al (2004) Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol* 2004, 61 (1): 88
- The HAPO Study Cooperative Research Group (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008, 358 (19): 1991 - 2002
- Uhl B (2006) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart
- The UK Prospective Diabetes Study VI (1990) UK prospective diabetes study VI. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diab Res* 1990, 13 (1) : 1 - 11
- Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B (2002) C-peptide and insulin levels at 24-30 weeks' gestation : an increased risk of adverse pregnancy outcomes ? *Eur J Obstet Gyn Repro Biol* 2002, 103 (2): 130 - 135
- Vaucher YE, Harrison GG, Udal JN, Morrow G (1984) Skinfold thickness in north american infants 24 – 41 weeks gestation. *Human Biol* 1984,56 (4) : 713 - 731
- Viehweg B, Spätling L (2000) In: *Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis*. Schmidt-Matthiesen, Wallwiener (Hrsg.) 10. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, Germany: 222

Vorherr H (1982) Factors influencing fetal growth. Am J Obstet Gynecol 1982, 142 (5): 577 - 588

Voigt M, Schneider KT et al (1996) Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996, 56 (10): 550 - 558

Weiss PAM (1998) Der orale Glucosetoleranztest (oGTT) in der Schwangerschaft. Gynäkologie 1998, 31: 12 - 24

Weiss PAM, Walcher W, Scholz HS (1999): Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. Gebh Frauenheilk 1999, (59), 535 - 544

Weiss PAM, Haeussler M, Tamussino K, Haas J (2000) Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? Br J Obstet Gynecol 2000, 107: 1480 - 1485

WHO 2009: www.who.org

Williams JW (1909) The clinical significance of glucosuria in pregnant women. Am J Med Sci 137:1 (3)

Winkler G, Cseh K, Baranyi E (2002) Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 2002, 56: 93 - 99

Wladimiroff JW (1978) Ultrasonic diagnosis of the large for-dates infant. Obstet Gynecol 1978, 52 (3): 285 - 288

Wong SF, Chan FY, Oats JJN, McIntyre DH (2002) Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. Diab Care 2002, 25 (10): 1681 - 1684

Woollet LA (2005) Maternal cholesterol in fetal development: Transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. Am J Clin Nutr 2005, 82: 1155 - 1161

www.schwangerschaftsdiabetes.de

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Alexander Giese, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „In utero Messung des subcutanen Fettgewebes bei Feten in Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes mellitus“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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



Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin PD Dr. med. U. Schäfer-Graf für die Überlassung des Themas und die langjährige Betreuung während der Datenerhebung und Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke meinen Eltern, die mir meine Ausbildung und alle Voraussetzungen dafür ermöglicht und erfüllt haben.

K. Krisch, I. Scharfe und R. Fauzan danke ich für die vielen durchwachten Nächte und in Kliniken verbrachten Wochenenden während der Entbindungen, für die ungezählten Stunden in Sprechstunde, Labor und vor dem Computer im Rahmen unserer Datenerhebung.

Vor allem H. Diekel danke ich für die über Jahre anhaltende Unterstützung, Motivation und das mir immer wieder entgegengebrachte Verständnis!

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Patientinnen, die sich für unsere Studie zur Verfügung gestellt haben, hier vor allem S. Berndt, die die Veröffentlichung des Fotos ihres Kindes in der Einleitung bewilligt hat, sowie allen Kolleginnen und Kollegen aus Ärzteschaft, Pflege und Labor, die uns unterstützt haben.

"DIE WISSENSCHAFT FÄNGT EIGENTLICH ERST
DA AN, INTERESSANT ZU WERDEN, WO SIE
AUFHÖRT."

Justus von Liebig, Briefe

Berlin, 12/2009, Alexander Giese