

Aus den Frauenkliniken
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
und
des Vivantes- Klinikums Neukölln

DISSERTATION

*Der Einfluß des maternalen Lipidstoffwechsels auf das fetale
Wachstum bei Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Irina Scharfe

aus Elsterwerda

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Schäfer-Graf
 2. Prof. Dr. med. H. Hauner.....
 3. Prof. Dr. med. A. F. H. Pfeiffer.....

Datum der Promotion: ..03.09.2010.....

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Gestationsdiabetes	5
1.1.1. Definition	5
1.1.2. Pathophysiologie	5
1.1.3. Risikofaktoren	6
1.1.4. Screening und Diagnose	6
1.1.4.1. Diagnostik	7
1.1.5. Mütterliche Komplikationen	8
1.1.6. Kindliche Komplikationen	8
1.1.7. Therapie	10
1.1.8. Entbindung	11
1.2. Fettstoffwechsel	12
1.2.1. Physiologie des Fettstoffwechsels	12
1.2.2. Pathophysiologie des Fettstoffwechsels	14
1.2.3. Veränderungen des Fettstoffwechsels in der Schwangerschaft	16
2. Fragestellung	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Probandinnen	18
3.2. Diabetologische Betreuung	19
3.3. Studiendesign	20
3.3.1. Einschlusskriterien:	20
3.3.2. Ausschlusskriterien:	20
3.3.3. Unterschiedliches Management der Studienarme	21
3.3.4. Befunddokumentation	21
3.3.5. Betreuung während der Schwangerschaft	23
3.4. Insulineinstellung	25
3.5. Entbindung	26
3.6. Das Neugeborene	26
3.7. Statistische Auswertung	27
4. Ergebnisse	27
4.1. Studienkollektiv	27
4.1.1. Anamnese	29
4.1.2. Untersuchte Schwangerschaft	30
4.1.3. Mütterliche Stoffwechselfparameter vs. BMI vor der Schwangerschaft	31
4.1.4. Neugeborenes	34
4.1.5. Kindliche Stoffwechselfparameter vs mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft	35
4.3. Maternale Lipide vs fetaler Abdominalumfang (AU)	37
4.3.1. Bivariate Korrelation	37
4.3.2. Studieneintritt: Mütterliches Cholesterol vs fetaler Abdominalumfang	38
4.3.3. Studieneintritt: mütterliche Triglyzeride vs. fetaler Abdominalumfang	39
4.3.4. Studieneintritt: mütterliches LDL- Cholesterol vs. fetaler Abdominalumfang	39
4.3.5. Studieneintritt: mütterliches HDL- Cholesterol vs. fetaler Abdominalumfang	40
4.3.6. Studieneintritt: mütterliche FFS vs. fetaler Abdominalumfang	40

4.3.7. Studieneintritt: mütterliches Glycerol vs. fetaler Abdominalumfang	41
4.4. Maternale Lipide vor Entbindung vs Neugeborenen- BMI, Geburtsgewicht und Fettmasse	41
4.4.1. Bivariate Korrelationen	41
4.4.2. Mütterliches Cholesterol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse	42
4.4.3. Mütterliche Triglyzeride vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse	42
4.4.4. Mütterliches LDL- Cholesterol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse	43
4.4.5. Mütterliches HDL- Cholesterol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse	43
4.4.6. Mütterliche FFS vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse	43
4.4.7. Mütterliches Glycerol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse	49
4.5. Maternale Lipide vor Entbindung vs Nabelschnur- Lipide	53
4.5.1. Bivariate Korrelation	53
4.5.2. Mütterliches Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- Cholesterol	54
4.5.3. Mütterliche Triglyzeride vor Entbindung vs Nabelschnur- Triglyzeride	56
4.5.4. Mütterliches LDL- Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- LDL- Cholesterol	59
4.5.5. Mütterliches HDL- Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- HDL- Cholesterol	61
4.5.6. Mütterliche FFS vor Entbindung vs Nabelschnur- FFS	61
4.5.7. Mütterliches Glycerol vor Entbindung vs Nabelschnur- Glycerol	63
4.6. Nabelschnur- Lipide vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und -Fettmasse	63
4.6.1. Bivariate Korrelation	63
4.6.2. Nabelschnur- Cholesterol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse	65
4.6.3. Nabelschnur- Triglyzeride vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse	66
4.6.4. Nabelschnur- LDL- Cholesterol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse	70
4.6.5. Nabelschnur- HDL- Cholesterol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse	70
4.6.6. Nabelschnur- FFS vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse	70
4.6.7. Nabelschnur- Glycerol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse	71
5. Diskussion	71
5.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse	71
5.2. Hintergrund unserer Studienfragestellung	71
5.3. Mütterliche Lipide und Wachstum	73
5.4. Mütterliche und fetale Lipide	75
5.5. Fetale Lipide und Wachstum	79
6. Zusammenfassung und Ausblick	80
7. Abkürzungen	82
8. Literaturverzeichnis	84
9. Anhang	89

Der Einfluß des maternalen Lipidstoffwechsels auf das fetale Wachstum bei Schwangerschaften mit GDM

1. Einleitung

1.1. Gestationsdiabetes

1.1.1. Definition

Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert als eine erstmalig während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukoseintoleranz **(1-3)**, die von milden asymptomatischen Formen bis hin zu schweren Hyperglykämien reichen kann.

Die Inzidenz schwankt je nach Testverfahren und der allgemeinen Prävalenz von Diabetes in der Bevölkerung international zwischen 3-5 bis maximal 20%, davon entfallen 90% auf Gestationsdiabetes, die übrigen 10% auf vorher nicht entdeckten Diabetes Typ II (Dm II) **(2,4)**.

1.1.2. Pathophysiologie

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer physiologischen Insulinresistenz durch die insulinantagonistische Wirkung verschiedener Schwangerschaftshormone wie z.B. HPL (Humanes Plazenta Laktogen), Cortisol, plazentarem Östrogen und Progesteron. Frauen mit Gestationsdiabetes sind nicht in der Lage, diese Insulinresistenz durch eine gesteigerte Insulinsekretion zu kompensieren. Es kommt zu einem relativen Insulinmangel, wohingegen es sich beim Typ I Diabetes um einen absoluten Insulinmangel handelt **(4,5)**.

Die resultierende maternale Hyperglykämie führt zu einer fetalen Hyperglykämie, da Glukose die Plazenta via erleichterte Diffusion passieren kann **(5)**.

Insulin ist nicht plazentagängig. Durch Anpassung der fetalen Insulinproduktion kommt es zum Hyperinsulinismus mit β - Zellhyperplasie und Glykogenakkumulation in der fetalen Leber und einer gesteigerten Triglyzeridsynthese in den Fettzellen. Daraus resultiert der cushingoide Habitus der Neugeborenen bei gleichzeitiger Organunreife **(4)**.

1.1.3. Risikofaktoren

Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählt die Adipositas mit vorbestehender Insulinresistenz (6, 7). Dabei steigt der BMI mit zunehmendem Alter (8) und Parität (9).

Risikofaktoren:

- Adipositas (prägestationeller BMI $>27,0 \text{ kg/m}^2$)
- Diabetes bei Familienmitgliedern ersten Grades
- GDM in einer früheren Schwangerschaft
- Vorausgegangene Geburt eines Kindes $\geq 4500\text{g}$
- Vorausgegangene Totgeburt
- Vorausgegangene Geburt eines Kindes mit schweren kongenitalen Fehlbildungen
- Neigung zu habituellen Aborten (≥ 3 Aborte in Folge)

(2,3,10,11)

1.1.4. Screening und Diagnose

Im Optimalfall sollte jede Schwangere auf GDM gescreent werden. Dazu sollte zwischen vollendeten 24- 28 SSW ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT, 75g Glukose, einzeitige Untersuchung) durchgeführt werden. Die Durchführung des 50g- Testes als Suchtest zieht bei pathologischem Testergebnis einen oGTT mit 75g Glukose nach sich (zweizeitige Untersuchung). Bei Bestehen von Risikofaktoren sollte bereits im ersten Trimenon ein Test durchgeführt werden.

Desweiteren sollte ein oGTT unverzüglich bei Auftreten einer hinweisenden Symptomatik bei Glukosurie, Durst, Polyurie, Gewichtsabnahme bzw. starker Gewichtszunahme oder erstmals festgestellter fetaler Makrosomie erfolgen, wenn der letzte oGTT > 4 Wochen zurückliegt (2,3).

1.1.4.1. Diagnostik

Beim 50g- Suchtest, der unabhängig von einer vorhergegangenen Nahrungsaufnahme durchgeführt werden kann, werden innerhalb von 3- 5 min 50g wasserfreie Glukose bzw. ein entsprechendes Oligosaccharidgemisch getrunken.

Nach einstündiger körperlicher Ruhe wird der Blutzucker aus kapillärem Vollblut oder venösem Plasma bestimmt. Als pathologisches Ergebnis gilt ein Blutzuckerwert von ≥ 140 mg/dl. In diesem Fall muß zur endgültigen Diagnostik ein 75g- oGTT angeschlossen werden.

Bei Werten über 200mg/dl wird zunächst ein Nüchternblutzucker bestimmt. Überschreitet dieser 90mg/dl (kapillär) bzw. 95 mg/dl (venös) kann die Diagnose GDM gestellt und auf den 75g- Test verzichtet werden.

Der oGTT soll nach einer achtstündigen Nahrungskarenz- am besten über Nacht- durchgeführt werden. Zunächst wird der Nüchtern- Blutzuckerspiegel bestimmt, bevor die Zuckerlösung (75g wasserfreie Glukose bzw. ein entsprechendes Oligosaccharidgemisch) getrunken wird. Anschließend werden weitere Blutzucker- Bestimmungen eine und zwei (evtl. auch drei) Stunden nach Trinken der Zuckerlösung durchgeführt.

Für den 75g- Test existieren verschiedene Grenzwerte. Die gebräuchlichsten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Ein Test gilt als pathologisch, wenn mindestens zwei Werte über den angegebenen Grenzwerten liegen. Ist nur einer der Werte erhöht, so spricht man von einer „eingeschränkten Glukosetoleranz“ (IGT= Impaired Glucose Tolerance). Allerdings liegt für die IGT eine dem GDM ähnliche fetale Morbidität vor, so dass auch hier eine Behandlungsindikation besteht (2, 12- 15).

Tabelle 1: Grenzwerte oGTT, Angabe in mg/dl aus Kapillarblut

	Nüchtern	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden
O´Sullivan	90	165	145	125
Carpenter& Coustan	90	180	155	140

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben die obenstehenden Werte nach Carpenter und Coustan als Grenzwerte in ihre Empfehlungen übernommen.

1.1.5. Mütterliche Komplikationen

Schwangere mit Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH) und Präeklampsie im Vergleich zu Schwangeren ohne Glukosestoffwechselstörung.

Vermutlich führen Hyperglykämie und erhöhte Lipide (Gesamtcholesterol, Triglyzeride= TG, freie Fettsäuren= FFS, erniedrigtes HDL- Cholesterol) über direkte Schädigung sowie über erhöhte Thromboxansynthese und Hemmung der Prostacyclinsynthese zu einer indirekten Schädigung des Endothels (16- 19).

Außerdem findet sich eine erhöhte Rate an Kaiserschnittentbindungen sowie vaginal- operativen Entbindungen, u.a. mitbedingt durch fetale Makrosomie (2,7, 20).

Auch Hydramnion, Harnwegsinfekte, vaginale Infektionen sowie vorzeitige Wehentätigkeit treten in Schwangerschaften mit GDM häufiger auf als in Schwangerschaften ohne Glukosestoffwechselstörung (21).

Das Risiko für das Wiederauftreten eines GDM in einer folgenden Schwangerschaft wird mit 33- 50% angegeben (2, 22, 23).

Je nach Literaturstelle schwanken die Angaben zur Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ II nach Schwangerschaft und GDM zwischen 20 bis 50% nach 10 bis 20 Jahren postpartum. Ein höheres Risiko besteht bei hohen Nüchtern-Werten (>95mg/dl kapillär), Diagnosestellung <24 SSW, erneut aufgetretenem GDM, Adipositas bzw. pathologischem oGTT postpartal (2, 24- 26).

1.1.6. Kindliche Komplikationen

Kinder von Müttern mit gestörter Glukosetoleranz haben eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zu den Neugeborenen von Müttern mit normaler Glukosetoleranz.

Bei Kindern von diabetischen Müttern, die übergewichtig geboren werden (LGA= large for gestational age), ist im Gegensatz zu LGA- Kindern, deren Mütter eine normale Glukosetoleranz aufwiesen, ein deutlicher Anstieg der Mortalität zu verzeichnen (27).

Die kindlichen Komplikationen lassen sich unterteilen in fetale intrauterine, sub- bzw. postpartale und Langzeitkomplikationen entsprechend der Zeit ihres Auftretens (23).

Die typischste Komplikation ist die Fetopathia diabetica, die bedingt durch den fetalen Hyperinsulinismus als zugrunde liegendem pathophysiologischem Mechanismus unter anderem zu einer Organomegalie z.B. von Herz und Leber führt **(28)**. Zurückzuführen ist dies auf eine gesteigerte Glykogeneinlagerung in die fetale Leber sowie erhöhte Triglyzerideinlagerung in die Fettzellen, was jedoch mit gleichzeitiger funktioneller Unreife einhergeht, die sich postpartal als labile Stoffwechsellage, Polyglobulie u.a. äußern kann **(4, 21, 28)**(siehe Abb. 2).

Nach außen sichtbar können am Neugeborenen die deutlich verstärkten subkutanen Fettpolster sein, die vor allem in Stammbereich auftreten und einen cushingoiden Habitus verursachen. Als makrosom bezeichnet man ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile für das entsprechende Schwangerschaftsalter.

Der Anteil makrosomer Kinder an der Gesamtnachkommenschaft diabetischer Mütter wird in der Literatur schwankend mit bis zu 40 % angegeben, je nach Zusammensetzung der Studienpopulation (Adipositasrate, prägestationeller Diabetes, GDM) und Therapieregime (Diät, Insulintherapie, Strenge der Blutzuckereinstellung) **(26, 29)**.

Bei makrosomen Kindern findet sich eine signifikant erhöhte Rate an geburtsmechanischen Komplikationen wie Schulterdystokien, Geburtsverletzungen (Claviculafrakturen, Plexuslähmung) sowie eine erhöhte Rate an Kaiserschnittentbindungen und Asphyxie **(21, 28)**.

Fehlbildungen finden sich in erhöhtem Maße bei prägestationell vorhandenem Diabetes mit schlechter Blutzuckereinstellung bei Konzeption. Am häufigsten treten hier kardiovaskuläre gefolgt von muskuloskeletalen und Fehlbildungen des Zentralnervensystems auf.

Für Gestationsdiabetes besteht in der Regel kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen mit Ausnahme von Schwangerschaften von Frauen mit sehr hohen Nüchternblutzuckerwerten, was auf einen prägestationell vorhandenen, bisher unerkannten Diabetes mellitus schließen lässt **(4, 30)**.

Außerdem prädisponiert ein erhöhtes Geburtsgewicht insbesondere im Zusammenhang mit mütterlichem Diabetes zu erhöhtem BMI, Adipositas und Hyperglykämie bzw. manifestem Typ II- Diabetes schon ab der Adoleszenz **(11, 31-33)**.

Tabelle 2: Kindliche Komplikationen bei diabetischen Schwangerschaften

Pathophysiologische Faktoren	Intrauterin	Sub-/ postpartal	Langzeit
Gesteigerte plazentare Glukosezufuhr	- Hydramnion, vorzeitige Wehen	- Frühgeburtlichkeit	- Folgen der Frühgeburtlichkeit
Plazentaveränderungen mit Permeabilitätsstörung, ↓O ₂ -Versorgung	- Wachstumsretardierung - intrauteriner Fruchttod	- Azidose	- nicht genetische Disposition zu Diabetes bzw. Glukoseintoleranz
Fetaler Hyperinsulinismus	- Pankreas-hypertrophie - Makrosomie (Fetopathia diabetica)	- Hypoglykämie - Schulterdystokie, Claviculafraktur, Plexusparese, Schnittentbindung	- nicht genetische Disposition zu Diabetes bzw. Glukoseintoleranz, Adipositas schon im Kindesalter
Glykogenspeicherung, funktionelle Unreife	- Kardio-, Hepato-, Splenomegalie, Surfactantmangel (Reifehemmung)	- Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie, Atemnotsyndrom	

(4, 11, 21, 24, 27- 29, 31, 32)

1.1.7. Therapie

Jede Schwangere mit Diagnose einer Glukosetoleranzstörung soll an einer Ernährungsberatung teilnehmen. Der Kalorienbedarf wird mit 30 kcal/kg Körpergewicht bzw. bei einem BMI >27 kg/m² mit 25 kcal/kg angesetzt (2). Milde Kalorienrestriktion bei übergewichtigen Frauen führt neben besseren Blutzuckerwerten auch zu einer Absenkung der Plasma- Triglyzeride (34).

Außerdem soll die Blutzucker- Selbstkontrolle erlernt und von der Patientin selbst in Form regelmäßiger Tagesprofile (drei präprandiale plus drei postprandiale BZ- Werte 1 Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme) durchgeführt werden.

Die Zielwerte liegen für den Nüchtern-Zustand bei ≤ 90 mg/dl, nach den Mahlzeiten bei ≤ 140 mg/dl (1 Stunde pp) bzw. ≤ 120 mg/dl (2 Stunden pp) (2).

Können diese Zielwerte trotz eingehaltener Diät bzw. wiederholter Ernährungsberatung nicht erreicht werden, ist die Einstellung der Patientin auf Insulin indiziert. Als Überschreitung gelten dabei zwei erhöhte Werte/ Tagesprofil in zwei Profilen innerhalb einer Woche (2).

Orale Antidiabetika sind bisher nicht für die Therapie in der Schwangerschaft ausserhalb klinischer Studien zugelassen.

Ausserdem sollen regelmäßige Ultraschalluntersuchungen (4wöchentlich) durchgeführt werden, um eine entstehende fetale Makrosomie rechtzeitig zu erkennen.

Bei Frauen mit hohem Nüchtern- Blutzucker zum Zeitpunkt der Diagnose sollte zum Fehlbildungsausschluß ausserdem ein Organultraschall nach den Richtlinien der Degum Stufe II durchgeführt werden (4, 30).

Weiterhin soll im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen besonderes Augenmerk auf das Auftreten bzw. Behandeln typischer Komplikationen wie Harnwegs- und Vaginalinfektionen, Hypertonus und Präeklampsie gerichtet werden.

1.1.8. Entbindung

Als Risikoschwangerschaft sollte die Entbindung möglichst in einer Klinik mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangerschaften mit Diabetes und- besonders bei auf Insulin eingestellten Patientinnen- angeschlossener Neonatologie angestrebt werden.

Bei Fehlen weiterer Komplikationen bzw. Risikofaktoren kann auch bei insulinpflichtigem, gut eingestelltem GDM bis zum errechneten Entbindungstermin der spontane Wehenbeginn abgewartet werden.

Nach der Entbindung können die Kinder in der Regel bei den Müttern verbleiben. Es sollte jedoch unmittelbar nach der Geburt (1 Stunde) sowie nach 3, 6 und 12 Stunden der kindliche Blutzuckerspiegel überprüft werden.

Laut aktueller AWMF- Leitlinie wird ein Zufüttern ab der dritten Lebensstunde mit Maltodextrin 15%ig oder Formula- Nahrung empfohlen, am ersten Lebenstag 3ml/kg KG alle 3 Stunden.

Auch für Neugeborene diabetischer Mütter ist Stillen empfehlenswert, so dass mit dem Anlegen stabiler Kinder bereits im Kreißsaal begonnen werden sollte. Im Anschluß wird jeweils vor dem Zufüttern angelegt.

Nach Pettitt et al. betrug die Manifestationsrate von Diabetes in der Nachkommenschaft von Müttern mit GDM bei gestillten Kindern 30,1 % im Vergleich zu 43,6% bei Flaschenfütterung (31). Besonders für Kinder von adipösen Müttern lässt sich mit einer Stilldauer von über 3 Monaten das Risiko für Übergewicht bereits im Kindesalter, dem diese Kinder in erhöhtem Maße ausgesetzt sind, deutlich reduzieren (56% vs 31%) (35).

Bei Komplikationen wie Hypoglykämie (BZ < 30mg/dl kapillär), Atemstörungen und Fehlbildungen sollte die Verlegung bzw. Überwachung auf einer neonatologischen Station erfolgen (2).

Bei den Müttern, die in der Schwangerschaft Insulin benötigt haben, soll am zweiten Tag postpartal der Blutzuckerspiegel nüchtern und zwei Stunden postprandial ohne Insulin bestimmt werden. Sind diese Werte unauffällig (nü < 110mg/dl, pp < 200mg/dl), soll 6- 12 Wochen postpartal erneut ein oGTT durchgeführt und mindestens alle zwei Jahre wiederholt werden. Bei Auffälligkeiten erfolgt die Überweisung der Patientin an einen Diabetologen zur Stoffwechseleinstellung (2).

1.2. Fettstoffwechsel

1.2.1. Physiologie des Fettstoffwechsels

Lipide werden zum einen über die Nahrung aufgenommen und zum anderen vom Körper synthetisiert. Zu den Lipiden zählen unter anderem Cholesterin und dessen Ester sowie Triglyzeride, die aus drei mit Glycerin veresterten Fettsäuren bestehen. Da diese Substanzen wasserunlöslich sind, müssen zum Transport Lipoproteine benutzt werden, die anhand ihres unterschiedlichen Flotationsverhaltens bei der Ultrazentrifugation in verschiedene Dichteklassen eingeteilt werden: Chylomikronen, VLDL, LDL, IDL und HDL.

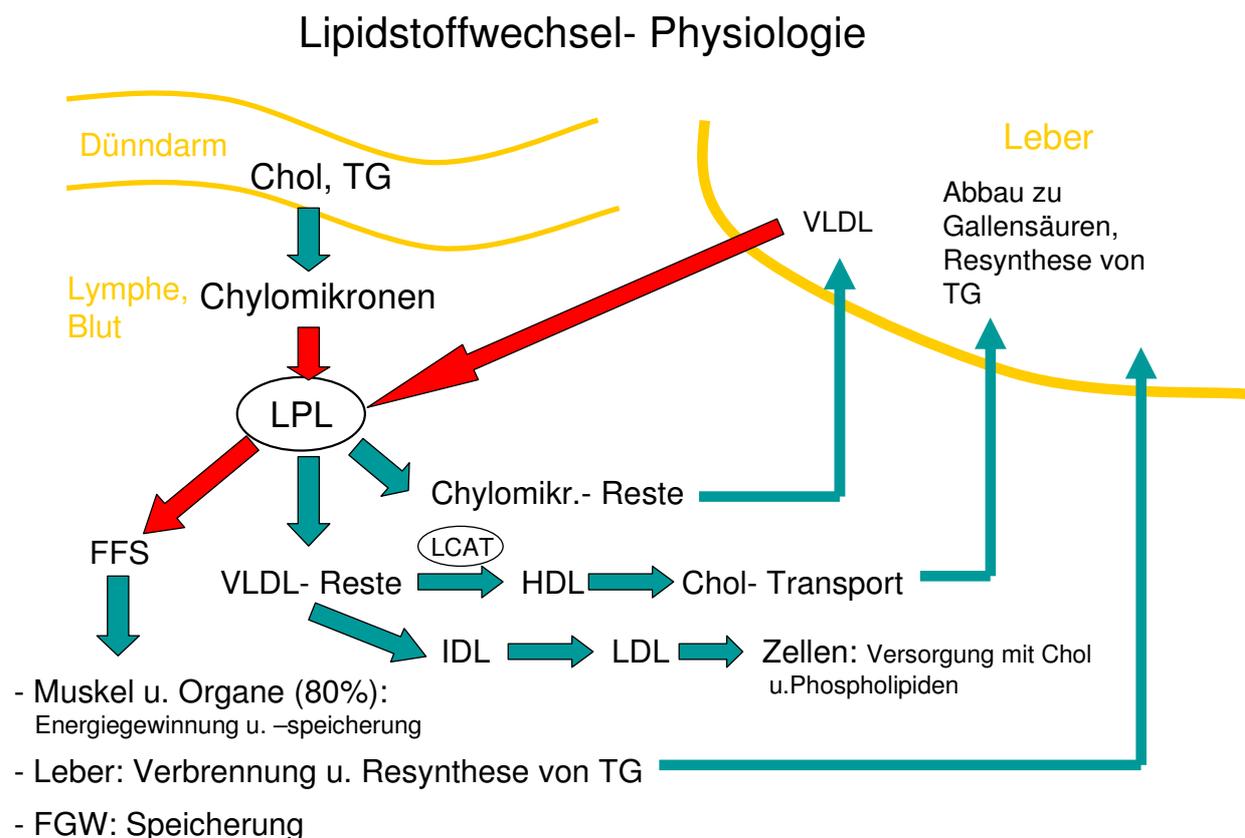
Die über die Nahrung aufgenommenen Lipide werden zunächst durch pankreatische Lipasen in Fettsäuren, Glycerin und Monoacylglycerine aufgespalten, danach mittels Gallensäuren in

Micellen verpackt und über das Darmendothel des Duodenums aufgenommen. Anschließend erfolgt eine Resynthese und Bereitstellung in Form von Chylomikronen bzw. Verpackung der endogen in der Leber produzierten Triglyzeride und Cholesterole als sogenannte VLDL-Partikel.

Im Blut bzw. der Lymphe erfolgt daraus die Freisetzung von Freien Fettsäuren (FFS) durch das Enzym Lipoproteinlipase (LPL). FFS sind unverestert und werden im Blut an Albumin gebunden transportiert. Sie dienen via β -Oxidation und Citratzyklus als Stoffwechselsubstrat bzw. werden nach Resynthese in Form von Triglyzeriden im Fettgewebe gespeichert.

VLDL-Reste dienen im Weiteren der peripheren Versorgung mit Cholesterin und Phospholipiden (IDL, LDL) bzw. dem Transport von Cholesterin zur Leber (HDL) und der erneuten Synthese von VLDL-Partikeln. Außerdem baut die Leber Cholesterin zu Gallensalzen um.

Abb. 1: Schema zur Fettstoffwechsel- Physiologie



Nach initialem Anstieg der Insulinsekretion als Reaktion auf einen akuten FFS- Anstieg kommt es bei dauerhaft erhöhten FFS zum Abfall der Insulinsekretion. Des Weiteren hemmt ein erhöhter FFS- Spiegel die LPL sowie Insulin- vermittelte Reaktionen wie Glukosetransport, Glykogensynthese und Glykolyse. Erhöhte FFS hemmen die zelluläre Glukoseaufnahme. FFS sind ein wichtiges Substrat und können besonders während Hunger/ Sport bis zu 70% der benötigten Energie bereitstellen (36).

Insulin hingegen fördert die Produktion und Aktivierung von LPL und die Lipogenese, also die Speicherung von FFS als Triglyzeriden (TG) im Fettgewebe.

Hemmend wirkt Insulin auf die Lipase im Fettgewebe und damit auf die Lipolyse, also die Spaltung von TG im Fettgewebe und Freisetzung als FFS und Glycerol sowie die β - Oxidation in der Leber (37-39).

1.2.2. Pathophysiologie des Fettstoffwechsels

Diabetes führt durch die verminderte Glukoseutilisation (relativer/ absolute Insulinmangel) zu gesteigerter Lipolyse und damit im Plasma zur Bereitstellung von FFS und Glycerol aus TG, die zur Energiegewinnung über die Glukoneogenese genutzt werden und darüber wiederum als kurzzeitiger Stimulus zur pankreatischen Insulinausschüttung wirken (23, 37- 39, 40).

Aber auch bei Hunger und Streß (Adrenalinausschüttung) werden vermehrt FFS freigesetzt.

Hyperglykämie und Hyperinsulinämie im Portalkreislauf führen zu einer gesteigerten endogenen VLDL- Synthese in der Leber.

Die herabgesetzte periphere Insulinwirkung (Insulinresistenz) führt zu einer mangelnden Produktion und Aktivierung der LPL und damit zu einer Hypertriglyzeridämie durch mangelnde Spaltung sowie zu herabgesetztem Katabolismus von Chylomikronen und VLDL mit erniedrigtem HDL.

Im Einzelnen kommt es zu einer Erhöhung des Gesamt- sowie des VLDL- Cholesterols mit Erniedrigung des HDL- Cholesterols. Da Cholesterin in allen Subfraktionen von Lipoproteinen enthalten ist, entsteht in der Summe eine (leichte) Hypercholesterinämie.

Zielwerte für Erwachsene mit Diabetes mellitus aber ohne Mikro-/ Makroangiopathie (DDG 1999, AWMF- Leitlinien):

- Chol < 200 mg/dl (5,0 mmol/l)
- LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
- HDL > 35 mg/dl (0,9 mmol/l)
- TG < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

Diese Grenzwerte sind strenger als für Erwachsene ohne Diabetes, da man beim Vorliegen von DM von einer höheren Atherogenität des LDL ausgeht. Spezielle Normwerte für Schwangere existieren nicht.

1.2.3. Veränderungen des Fettstoffwechsels in der Schwangerschaft

1.2.3.1. Physiologie

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem physiologischen Anstieg von Triglyzeriden, Cholesterin, VLDL, LDL und HDL im Plasma. Des weiteren führt HPL zu einer Mobilisation von Triglyzeriden, die zu FFS und Glycerol umgesetzt und ebenfalls als Substrat für den mütterlichen Stoffwechsel genutzt werden (5).

In der ersten Schwangerschaftshälfte liegen im Gegensatz zur zweiten Schwangerschaftshälfte eine herabgesetzte Lipolyse sowie eine gesteigerte FFS- Synthese vor. Es werden zusätzliche Fettdepots angelegt. In der zweiten Schwangerschaftshälfte resultiert der erhöhte FFS- Spiegel aus gesteigerter Lipolyse bei zunehmender Insulinresistenz durch insulinantagonistische Hormone wie HPL, Progesteron, Östrogen. Während der größte Teil des Glycerols mütterlicherseits zur Glukoneogenese genutzt wird, diffundieren die FFS zum Feten und stellen damit sicher, dass der Fetus jederzeit ausreichend versorgt werden kann (23, 36).

Knopp et al . geben den physiologischen allgemeinen Anstieg von Triglyzeriden, Cholesterin, VLDL, LDL und HDL im Plasma mit Erhöhung auf das 2,5fache für VLDL und TG sowie auf das 1,6fache für LDL im Vergleich zu Werten vor der Schwangerschaft an. HDL steigt bis zur Mitte der Schwangerschaft auf das 1,45fache an, sinkt jedoch bis zum Termin wieder auf das durchschnittlich 1,15fache gegenüber dem präkonzeptionellen Ausgangswert ab (41).

Es finden folgende Transportvorgänge statt: passive Diffusion entlang eines materno- fetalen Gradienten für FFS sowie Spaltung von TG durch die plazentare LPL in FFS und Glycerol.

VLDL, HDL und LDL werden hauptsächlich in der früheren Schwangerschaft mittels Lipoprotein- Rezeptoren in die Plazenta aufgenommen und nach Spaltung durch die LPL zum Feten geschleust, wohingegen in der späteren Gravidität die Cholesterol- Biosynthese im Feten an Bedeutung gewinnt (42).

1.2.3.2. Pathophysiologie

In Schwangerschaften mit Diabetes fällt durch den Insulinmangel der physiologische Anstieg von TG höher, der von HDL geringer aus als bei Stoffwechselgesunden. Ein verstärkter Triglyzeridanstieg in der Schwangerschaft findet sich außerdem bei Adipositas (42- 44).

Knopp et al. konnten zeigen, dass milde Kalorienrestriktion bei übergewichtigen Schwangeren neben verbesserten BZ- Werten auch zur Senkung von Plasma- Triglyzeriden ohne Auftreten einer Ketonurie führte (34).

Analog dazu fanden Reece et al. bei gut eingestellten Schwangeren mit Typ I Diabetes einen physiologischen Cholesterol- und Lipidanstieg wie in der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe (45).

Durch die verstärkte mütterliche Lipolyse kommt es zu einem Überangebot von FFS an den Feten, da FFS zum einen via passive Diffusion die Plazenta passieren können und zum anderen auch Lipide durch die Plazenta- LPL zu FFS umgesetzt und weitergeleitet werden. Zum anderen stimuliert der fetale Hyperinsulinismus die fetale Lipogenese (6).

Auf der fetalen Seite resultieren also ein Anstieg von TG, VLDL und verstärkte Einlagerung als Fettgewebe, v.a. stammnah.

2. Fragestellung

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die alleinige Fokussierung auf eine normoglykämische Blutzuckereinstellung in der Schwangerschaft nicht bei allen Frauen zu einem befriedigenden Schwangerschaftsergebnis führt. Auch bei Normoglykämie mit oder ohne Insulintherapie finden sich z.B. für das Schwangerschaftsalter zu kleine (SGA= small for

gestational age) bzw. LGA- Kinder **(29, 46)**. Auch SGA- Kinder haben eine erhöhte Disposition für eine gestörte Glukosetoleranz bzw. Manifestation eines Diabetes **(31, 32)**.

Andererseits reduziert die Gabe von Insulin die Rate an LGA- Kindern deutlich, unabhängig davon, ob als Indikation zur Insulintherapie die mittlere Blutglukose, Nüchternwerte oder allein des fetale Wachstum herangezogen wurden **(24, 46, 47)**.

Di Cianni et al. fanden eine höhere Rate an LGA- Kindern bei Müttern mit pathologischen Triglyzeriden als bei denen mit normalen Triglyzeridwerten **(48)**. Ein deutlicher Risikofaktor für LGA- Kinder ist die mütterliche Adipositas **(7, 24, 47, 49)**, die im Rahmen des Metabolischen Syndroms vergesellschaftet ist mit gestörter Glukosetoleranz, Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen. Merzouk et al. fanden ein gestörtes Lipidprofil bei LGA- Neugeborenen als gleichsinnige Abweichung wie bei deren übergewichtigen Müttern **(50)**.

Im Rahmen einer klinischen prospektiven Studie an Schwangeren mit Gestationsdiabetes sollte untersucht werden, ob sich Einflussfaktoren des maternalen Fettstoffwechsels auf das fetale Wachstum darstellen lassen, die in Zukunft ergänzend zur Überwachung der Therapie des GDM bzw. zur Entscheidungsfindung einer Insulintherapie beitragen können.

3. Material und Methoden

Die Probandinnen wurden im Rahmen einer Interventionsstudie über die Diabetes- Sprechstunde der Geburtskliniken der Charité Campus Virchow- Klinikum bzw. des Vivantes- Klinikums Neukölln rekrutiert. Hier erfolgte dann jeweils auch die weitere Betreuung sowie auch die Befunderhebung und Probengewinnung.

3.1. Probandinnen

Als Probandinnen wurden Schwangere mit diagnostiziertem Schwangerschaftsdiabetes gewonnen. Die Diagnose war anhand eines oGTT nach den Grenzwerten von O`Sullivan bzw. Carpenter und Coustan gestellt worden.

Die Probandinnen wurden an beiden Standorten im Rahmen der Diabetessprechstunde rekrutiert und in die Studie aufgenommen, nachdem die Aufklärung mittels eines Aufklärungsbogens (siehe Anhang) sowie eines ausführlichen Gespräches erfolgt und das Einverständnis schriftlich festgehalten war. Außerdem wurden die Probandinnen auf die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme und das Recht, die Studie jederzeit abzubrechen, hingewiesen.

3.2. Diabetologische Betreuung

Alle Patientinnen der Diabetessprechstunde erhielten eine Diätberatung durch eine Diätassistentin. Dabei wurde besonderer Wert auf die richtige Einschätzung der Lebensmittel bezüglich des Kohlenhydratgehaltes gelegt. Die benötigten Broteinheiten wurden für jede Patientin nach Größe berechnet.

Desweiteren wurden die Patientinnen in der Blutzuckerselbstkontrolle geschult.

Pro Woche erstellte jede Patientin zwei bis drei Blutzuckertagesprofile (BZTP) aus jeweils 3 prä- und 3 postprandialen Werten:

Tabelle 3: Blutzuckertagesprofil

Nüchtern	gleich nach dem Aufstehen
Nach dem Frühstück	2 Std. postprandial
Vor dem Mittagessen	
Nach dem Mittagessen	2 Std. postprandial
Vor dem Abendessen	
Nach dem Abendessen	2 Std. postprandial

Benutzt wurden dazu handelsübliche Geräte zur Blutzuckerselbstbestimmung, z.B. Accutrend® (Roche Diagnostics). Die mit Tageszeit und Datum gespeicherten Daten wurden bei jedem Termin auf den PC übertragen und gespeichert. Als unauffällig wurden Werte ≤ 90 mg/dl nüchtern und ≤ 120 mg/dl 2 Stunden postprandial befundet. Vereinzelt auftretende Diätfehler wurden mit der Patientin besprochen.

Außerdem erfolgten regelmäßige Ultraschalluntersuchungen in 4wöchentlichem Abstand, jeweils zu einem Termin mit Blutentnahmen und Auswertungen der Blutzuckerwerte.

3.3. Studiendesign

Um die Probandenauswahl zu standardisieren, wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

3.3.1. Einschlusskriterien:

- 1. Ultraschall < 20 SSW
- Gestationsalter zwischen 12/0 und 34/0 SSW
- Alter > 18 Jahre
- Einlingsschwangerschaft
- NüchternBZ \leq 120 mg/dl nach 1 Woche Diät
- 2 Stunden postprandial BZ \leq 200 mg/dl nach 1 Woche Diät

3.3.2. Ausschlusskriterien:

- Zwillingschwangerschaft
- Fetale Anomalien
- Präexistenter Hypertonus
- Unbehandelte Hyperthyreose
- Nikotinabusus > 15 Zigaretten/ die
- Verständigungsprobleme

Außerdem wurden nur Probandinnen rekrutiert, die am Vivantes Klinikum Neukölln bzw. in der Charité Campus Virchow- Klinikum entbinden wollten.

3.3.3. Unterschiedliches Management der Studienarme

Bei Studieneintritt wurden die Probandinnen nach Schwangerschaftswochen in Blöcken für die zwei Studienarme „Standard“ und „Ultraschall“ randomisiert:

Tabelle 4: Blockrandomisierung

<16/0 SSW	16/0- 19/6 SSW	20/0- 23/6 SSW
24/0- 27/6 SSW	28/0- 31/6 SSW	32/0- 34/6 SSW

3.3.3.1. Die Standardgruppe

Es wurde nach den aktuellen Empfehlungen behandelt (2).

Ergab sich eine der folgenden Bedingungen, erfolgte die Insulineinstellung bis einschließlich 36/0 SSW:

- NüchternBZ ≥ 90 mg/dl
- BZ 2 Std. postprandial ≥ 120 mg/dl
- 2 pathologische Werte in 50% der Tagesprofile nach 2 Wochen Diät

3.3.3.2. Die Ultraschallgruppe

Hier wurde die Insulineinstellung vom Wachstum des Kindes abhängig gemacht. Im Ultraschallarm wurde auf Insulin eingestellt bei:

- AU ≥ 75 . Perzentile
- NüchternBZ ≥ 120 mg/dl
- BZ 2 Std. postprandial ≥ 200 mg/dl an mindestens zwei Tagen nach einer Woche Diät
- Patientin mit mangelnder Compliance

3.3.4. Befunddokumentation

Für die Studie wurde eine separate Datendokumentation mit studienspezifischen Formularen geführt.

3.3.4.1. Datenerhebungsbogen

Ausführliche Anamnese zu dieser und früheren Schwangerschaften, Komplikationen und Outcome, Diabetes, weiteren Erkrankungen, Medikamenten- und Drogenanamnese

3.3.4.2. Rekrutierungsbogen

Patientendaten, Eckdaten zur Diagnostik des GDM, nochmaliges Abfragen der Ein- und Ausschlusskriterien, Dokumentation von Aufklärungsgespräch, Diät- und Blutzuckerschulung

Zur Dokumentation im Verlauf wurden folgende Daten erhoben:

3.3.4.3. Sprechstundendokumentation

Zu jedem Besuch wurden folgende Daten festgehalten: Datum, SSW, Gewicht, durchschnittliche BZ- Werte nüchtern und postprandial, gegebenenfalls Insulindosierung, Laborbefunde, Besonderheiten

3.3.4.4. Ultraschalldokumentation

Zu jedem Ultraschall wurden folgende Daten festgehalten: Datum, SSW, Biparietaler Durchmesser (BIP), Abdominalumfang (AU), AU- Perzentile, Femurlänge (FL), Fruchtwassermenge, subkutanes Fettgewebe abdominal (in mm) und am Oberschenkel (in %), Notching A. uterinae ja/nein

3.3.4.5. Entbindungsbogen

Mutter: Aufnahmegrund, Gestationsalter, Entbindungsmodus

Kind: Outcome, Komplikationen unter/ unmittelbar nach der Geburt, Gewicht, APGAR, Länge, Reife

Der Übertrag der für die Studie wichtigen Informationen, bzw. die Vervollständigung und Führung der Studienunterlagen war Aufgabe der Doktoranden.

3.3.5. Betreuung während der Schwangerschaft

3.3.5.1. Untersuchungen

Frauen mit guter Blutzuckereinstellung, ohne Insulintherapie und mit normalem fetalem Wachstum wurde in regulären 4wöchentlichen Abständen einbestellt.

Bei Abweichungen wurden die Termine entsprechend engmaschiger vergeben.

Tabelle 5: Untersuchungen

Untersuchungszeitpunkte	4wöchentlich erhobene Befunde	Zusätzliche Termine bzw. Untersuchungen bei auffälligen Befunden
<ul style="list-style-type: none"> • Studieneintritt • 16 SSW • 20 SSW • 24 SSW • 28 SSW • 32 SSW • 36 SSW • 39 SSW 	<p>1. geburtshilfliche Routineuntersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht • Blutdruck • Urinstatus <p>2. Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometrie (AU nach dreimaliger Messung und Mittelung; BPD, FL) • subkutane Fettschicht Abdomen und Oberschenkel • fetaler und maternaler Flow • Fruchtwassermenge <p>3. Blutentnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA₁C • Cholesterin • Triglyzeride • LDL • HDL 	<p>1. geburtshilfliche Routineuntersuchung</p> <p>2. Blutzuckerkontrollen</p> <p>3. Ultraschallkontrollen</p> <p>4. CTG- Kontrollen</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • FFS/ Glycerol: zu Studieneintritt und kurz vor Geburt <p>4. Auswertung Blutzuckertagesprofile</p> <p>5. CTG ab 32/0 SSW zweimal pro Woche, wahlweise beim behandelnden Gynäkologen oder in der Schwangerenberatung des Vivantes Klinikums Neukölln bzw. Charité Campus Virchow-Klinikum</p>	
--	---	--

3.3.5.1.1. Ultraschall

Bei Studieneintritt sowie zu den festgelegten Zeitpunkten erfolgte in beiden Gruppen ein Ultraschall. Gemessen wurde dabei die fetale Biometrie, wobei besonderer Wert auf den Abdominalumfang (AU) gelegt wurde (Mittelung nach dreimaliger Messung). Außerdem wurden der fetale und maternale Flow und die Fruchtwassermenge bestimmt. Als studienspezifische Meßwerte wurden die subkutane Fettschicht an Abdomen und Oberschenkel erfasst (ebenfalls Mittelung nach dreimaliger Messung).

3.3.5.1.2. Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils analog zu den Ultraschallen. Die Bestimmung der Parameter erfolgte mit routinemäßig durchgeführten Standardlabormethoden an teil- bzw. vollmechanisierten Analysesystemen.

Es wurde venöses Blut für folgende Parameter gewonnen:

Tabelle 6: Laborparameter

Parameter	Testverfahren, Substrat
HbA ₁ C	HPLC aus EDTA- Vollblut
Cholesterin	Enzymatischer Farbttest aus Lithium- Heparin-

	Plasma
Triglyzeride	Enzymatischer Farbtest aus Lithium- Heparin- Plasma
FFS	Enzymatischer Farbtest aus Serum
Glycerol	Enzymatischer Farbtest
LDL	Berechnung nach Friedewald- Formel
HDL	Immunitest (Enzymatischer Farbtest aus Lithium- Heparin- Plasma nach immunologischer Maskierung)

3.4. Insulineinstellung

Die Indikation zur Insulineinstellung wurde in der Standardgruppe gestellt, wenn nach zwei Wochen Diät mindestens zwei Werte in 50 % der Tagesprofile zu hoch waren.

In der Ultraschallgruppe erfolgte die Insulineinstellung, wenn der sonografisch gemessene Abdominalumfang die dem Schwangerschaftsalter entsprechende 75. Perzentile überschritt oder deutlich überhöhte Blutzuckerwerte auftraten (nüchtern ≥ 120 mg/dl bzw. 2 Stunden postprandial ≥ 200 mg/dl).

Die Insulineinstellung erfolgte im Rahmen eines zweitägigen stationären Aufenthaltes, jeweils auf der präpartalen Station des Vivantes Klinikums Neukölln bzw. der Charité Campus Virchow-Klinikum oder ambulant. Durch eine strikte Einstellung entsprechend der in Tabelle 7 genannten Zielwerte lässt sich die Makrosomierate verringern (**15**).

Tabelle 7: Blutzuckerzielwerte

Zielwerte	Standardgruppe nach Blutzucker	Ultraschallgruppe nach Abdominalumfang
Nüchtern	≤ 90 mg/dl	≤ 80 mg/dl
2 Std. postprandial	≤ 120 mg/dl	≤ 110 mg/dl

3.5. Entbindung

Laut Studienprotokoll wurde bei Patientinnen, die nur Diät hielten, die Entbindung mit spätestens 41/0 SSW eingeleitet. Die Patientinnen mit Insulintherapie wurden unabhängig von ihren BZ- Werten mit 40/0 SSW eingeleitet außer in Fällen, die eine frühere Geburtseinleitung aus ärztlicher Sicht indizierten.

In die Akte bzw. den Mutterpass jeder Patientin wurde ein Hinweisblatt geheftet, auf dem die Studienteilnahme und die Bitte um Benachrichtigung zur Entbindung mit der Telefonnummer des Bereitschaftshandys des Doktorandenteams verzeichnet waren. Zu jeder Tages- und Nachtzeit war ein Doktorand des Doktorandenteams in Bereitschaft, in der Regel für eine Woche am Stück. Nach Aufnahme der Patientin in den Kreißaal wurden diese in der Regel durch die zuständige Hebamme oder einen Arzt informiert, wenn der Entbindungszeitpunkt in etwa abzusehen war und fuhren in die jeweilige Klinik. Dort wurden nach dem Abnabeln des Kindes Nabelvenenblut sowie Plazentaprobe gewonnen.

Das Nabelvenenblut wurde asserviert für die Bestimmungen von Triglyzeriden, Lipoproteinen, Leptin, Insulin Glucose, FFS und Glycerol. Es wurde nach der Entnahme zentrifugiert und in 500 µl Spitzröhrchen pipettiert. Außerdem wurden Plazentagewebeprobe gewonnen und schockgefroren. Anschließend wurden alle Proben bei -80°C gelagert.

Weiterhin wurden Daten zur Entbindung erhoben und im Entbindungsbogen dokumentiert.

3.6. Das Neugeborene

Innerhalb von 8 bis 72 Stunden post natum wurde das Neugeborene nochmals ausführlich vermessen. Mittels Bandmaß wurden erfaßt: Länge und Umfang von Oberarm, Unterarm, Oberschenkel und Unterschenkel sowie der Bauchumfang. Kopfumfang, Körperlänge und -gewicht wurden dem Partogramm entnommen.

Unter Verwendung eines Skinfold Calipers wurde die Hautfaltendicke des Oberschenkels, an den Flanken, subscapular sowie über dem M. triceps gemessen.

Anschließend wurde daraus die Fettmasse des Kindes nach einer Formel von Catalano et al. (1995) bestimmt (51):

Fettmasse des Neugeborenen (in g) = $0.39055 \times (\text{Geburtsgewicht in g}) + 0.0453 \times (\text{Hautfaltendicke Flanke in mm}) - 0.03237 \times (\text{Geburtslänge in cm}) + 0.54657$

Außerdem wurden weitere Daten erfasst, wie beispielsweise gegebenenfalls die Aufnahme in die Kinderklinik und die postnatalen BZ- Werte des Kindes. Durch Abgleich mit der in der Schwangerenberatung geführten Akte und im Gespräch mit der Mutter wurde die Studienakte vervollständigt, in dem z. B. Daten wie das Gewicht zum Schwangerschaftsende oder Komplikationen ergänzt wurden.

3.7. Statistische Auswertung

Sämtliche Daten wurden in einer in SPSS erstellten Datenbank gespeichert und verwaltet. Als statistische Prüfverfahren wurden neben univariaten Korrelationen, ANOVA und Kreuztabellen je nach Art der Daten Man- Whitney- U- Test, T- Test und Fisher- exakt- Test angewendet. Für kategorielle Daten wurde der Chi- Quadrat- Test benutzt.

Die Ergebnisse wurden als Mittel inklusive einer Standardabweichung angegeben. Als signifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ definiert und im Text jeweils durch Fettdruck und * hervorgehoben.

4. Ergebnisse

4.1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 187 Patientinnen mit diagnostiziertem GDM nach den Grenzwerten von Carpenter und Coustan.

Tabelle 8: Charakteristika des Studienkollektivs

Alter		mean in Jahren(SD)	31,2 (\pm 4,9)
Nationalität		Anz. (%)	
	Westeuropa		88 (46,9%)

	Türkei		65 (34,6%)
	Osteuropa		10 (5,6%)
	Balkan		2 (1,1%)
	Asien		8 (4,5%)
	andere		14 (7,3%)
Parität		mean (SD)	2,05 (\pm 1,25)
DM in Familie		Anz. (%)	
	bei Verwandten ersten Grades		53 (28,5%)
	bei Verwandten zweiten Grades		20 (10,6%)
Frühere SS mit GDM		Anz. (%)	22 (11,7%)
Frühere SS mit Geburtsgewicht >4000g		Anz. (%)	22 (11,7%)
oGTT		mean in mg/dl (SD)	
	Nüchtern		94,3 (\pm 13,9)
	1 Stunde		202,3 (\pm 26,9)
	2 Stunden		158,3 (\pm 31,8)
Diagnose GDM nach		Anz. (%)	
	O'Sullivan		187 (100%)
	Carpenter & Coustan		150 (80,4%)
HbA₁C bei	n= 136	mean in %	5,14 (\pm 0,79)

Diagnose		(SD)	
BMI vor SS		mean (SD)	27,75 (\pm 6,28)
	BMI <30 kg/m ²	Anz.(%)	124 (67,6%)
	BMI >30 kg/m ²		60 (32,4%)
Adipositas nach WHO- Definition	BMI in kg/m ²	Anz. (%)	184
	Untergewicht < 18,5		5 (2,7%)
	Normalgewicht 18,5- 24,9		70 (38,0%)
	Präadipositas 25,0- 29,9		49 (26,7%)
	Adipositas 30,0- 34,9		31 (16,8%)
	Schwere Adipositas 35,0- 39,9		22 (12,0%)
	Extreme Adipositas >40,0		7 (3,8%)
Gestationsalter		SSW	
	bei Diagnose		25,9 (\pm 4,4)
	bei Entbindung		39,2 (\pm 1,4)
Geburtsgewicht		mean in kg (SD)	3389,81 (\pm 502,56)
	männlich		3360,06 (\pm 522,98)
	weiblich		3287,60 (\pm 531,72)

4.1.1. Anamnese

Die Patientinnen waren im Durchschnitt 31,2 Jahre alt (\pm 4,9). Davon kamen 46,9 % der Frauen aus Westeuropa, 34,6 % waren Türkinnen. Der Anteil an Osteuropäerinnen lag bei 5,6 %, der der

Asiatinnen bei 4,5 %. 1,1 % der Frauen kamen vom Balkan und 7,3 % aus anderen Gebieten. Die Parität lag bei durchschnittlich 2,05 ($\pm 1,25$). 41,9 % der Frauen erwarteten ihr erstes Kind, 27,9 % waren Zweit-, 18,4 % Drittparaee und die übrigen 11,8 % hatten schon mehr als dreimal geboren.

Zum Auftreten von Diabetes in der Familie befragt, war die Anamnese in 60,9 % der Fälle leer. Bei 28,5 % der Patientinnen war ein Familienmitglied ersten Grades (Eltern, Geschwister) an Diabetes erkrankt, in 10,6 % der Fälle ein Familienmitglied zweiten Grades.

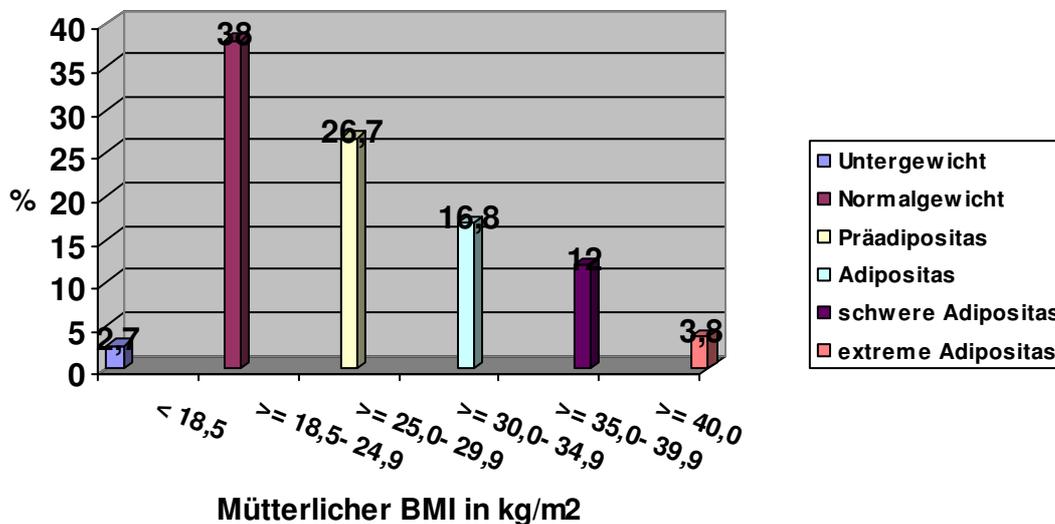
In 11,7 % der Patientinnen war bereits eine frühere Schwangerschaft von einem GDM begleitet gewesen, eben so viele wurden in vorausgegangenen Schwangerschaften von einem makrosomen Kind entbunden.

4.1.2. Untersuchte Schwangerschaft

Die Auswertung der 187 oGTTs, die zur Diagnose GDM geführt hatten, ergab folgende Durchschnittswerte: Der Nüchtern- BZ betrug 94,3 ($\pm 13,9$)mg/dl, 1 Stunde nach Belastung 202,3 ($\pm 26,9$)mg/dl und 2 Stunden nach Belastung 158,3 ($\pm 31,8$)mg/dl.

Die Mittelungen aller Nüchtern- Blutzuckerwerte lag bei 87,9 ($\pm 10,9$) mg/dl, und für die postprandialen Werte bei 113,5 ($\pm 15,3$) mg/dl. Der BMI der Patientinnen betrug zum Beginn der Schwangerschaft durchschnittlich 27,7 ($\pm 6,27$) kg/m², der Anteil der laut WHO- Definition adipösen Frauen mit einem BMI von mehr als 30 kg/m² lag bei 32,6 %.

Abb. 3: Adipositas, definiert nach BMI laut WHO



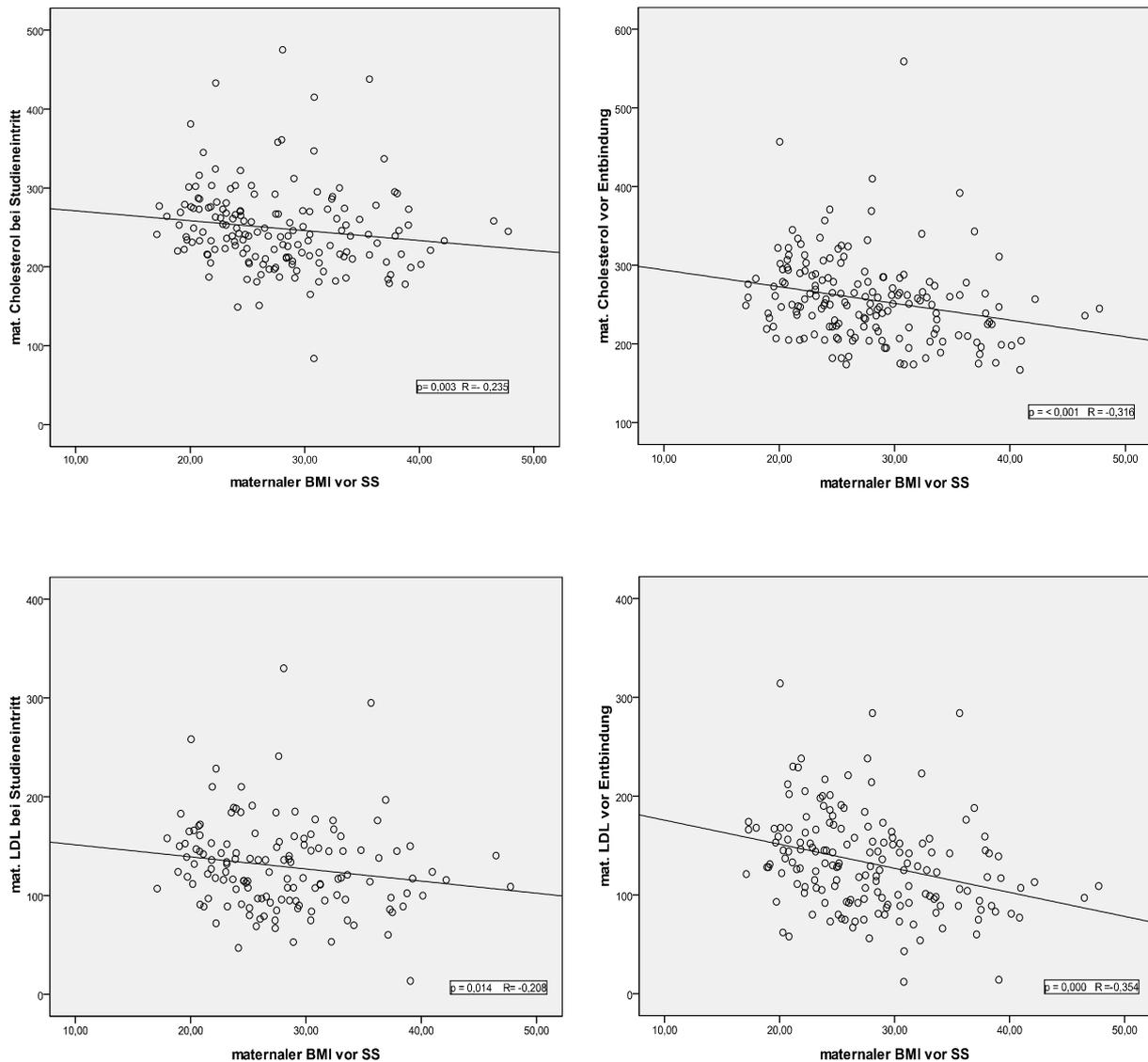
4.1.3. Mütterliche Stoffwechselfparameter vs. BMI vor der Schwangerschaft

In der linearen Korrelation zwischen mütterlichem BMI vor der Schwangerschaft und den erhobenen Stoffwechselfparametern zu den Zeitpunkten Studieneintritt und letzte Blutentnahme vor Entbindung ergaben sich Zusammenhänge für Gesamtcholesterin, LDL- Cholesterin und Plasmainsulinspiegel.

Tabelle 9: Lineare Korrelation der Lipidparameter mit dem maternalen BMI vor Schwangerschaftsbeginn

BMI vor SS vs...	p	R
Chol entry	0,003*	-0,235
Chol vor Entbindung	< 0,001*	-0,316
TG entry	0,657	0,035
TG vor Entbindung	0,395	0,065
LDL entry	0,014*	-0,208
LDL vor Entbindung	< 0,001*	-0,354
HDL entry	0,089	-0,138
HDL vor Entbindung	0,422	-0,062
Plasmaglukose entry	0,204	0,227
Plasmaglukose vor Entbindung	0,209	0,137
Plasmainsulin entry	0,023*	0,394
Plasmainsulin vor Entbindung	0,006*	0,296
FFS entry	0,461	0,071
FFS vor Entbindung	0,254	0,104
Glycerol entry	0,895	- 0, 013
Glycerol vor Entbindung	0,055	0,174

Abb. 4: Lineare Korrelation des maternalen BMI vor der Schwangerschaft mit ausgewählten Lipidparametern



Unterteilt man die Population in Frauen mit BMI $<30/\geq 30$ kg/m² vor der Schwangerschaft, so finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nur für die Höhe von Cholesterin- und LDL- Werten jeweils für die letzte Blutentnahme vor Entbindung sowie für Plasmainsulin bei Studieneintritt. Die weiteren Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede für adipöse und nicht adipöse Mütter.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Werte für das mütterliche Lipidprofil sowie für Plasmaglukose und -insulin jeweils zu den Abnahmezeitpunkten Studieneintritt (entry) und letzte Blutentnahme vor Entbindung (IBE), angegeben jeweils mit der Fallzahl (n) in mg/dl inklusive einer Standardabweichung (SD).

Tabelle 10: Mütterliche Stoffwechselfparameter vs mat. BMI \leq / \geq 30 kg/m² vor Schwangerschaftsbeginn

Parameter	Gesamt	BMI <30 kg/ m²	BMI \geq30 kg/ m²	Signifikanz zwischen den Gruppen
Chol entry in mg/dl (SD)	n=166 247,52 (\pm 53,49)	n=109 252,05 (\pm 50,56)	n=54 241,59 (\pm 58,46)	p = 0,240
Chol IBE in mg/dl (SD)	n=174 254,97 (\pm 55,08)	n=116 263,17 (\pm 48,36)	n=55 242,07 (\pm 63,42)	p = 0,017*
TG entry in mg/dl (SD)	n=166 237,86 (\pm 94,39)	n=109 235,59 (\pm 95,38)	n=54 242,25 (\pm 95,54)	p = 0,675
TG IBE in mg/dl (SD)	n=174 264,14 (\pm 99,96)	n=116 259,55 (\pm 98,84)	n=55 272,53 (\pm 104,84)	p = 0,433
LDL entry in mg/dl (SD)	n=141 128,54 (\pm 45,97)	n=94 133,15 (\pm 45,63)	n=44 121,83 (\pm 46,00)	p = 0,178
LDL IBE in mg/dl (SD)	n=169 131,41 (\pm 49,33)	n=112 142,29 (\pm 47,88)	n=54 111,33 (\pm 46,13)	p < 0,001*
HDL entry in mg/dl (SD)	n=157 71,83 (\pm 22,17)	n=103 73,02 (\pm 23,21)	n=51 70,28 (\pm 20,38)	p = 0,474
HDL IBE in mg/dl (SD)	n=169 69,72 (\pm 18,47)	n=114 71,32 (\pm 19,93)	n=55 67,00 (\pm 15,11)	p = 0,157
FFS entry μ mol/l (SD)	n=104 253,31 (\pm 105,21)	n=68 249,91 (\pm 102,36)	n=36 259,74 (\pm 111,60)	p = 0,653
FFS IBE μ mol/l (SD)	n=123 260,82 (\pm 112,31)	n=83 255,25 (\pm 102,52)	n=40 272,36 (131,00)	p = 0,431
Glycerol entry	n=104	n=68	n=36	p = 0,961

$\mu\text{mol/l}$ (SD)	107,49 ($\pm 46,26$)	107,33 ($\pm 48,04$)	107,80 ($\pm 43,33$)	
Glycerol IBE	n= 123	n=83	n=40	p = 0,108
$\mu\text{mol/l}$ (SD)	201, 22 (100,48)	191,11 ($\pm 97,52$)	222,21 ($\pm 104,64$)	

4.1.4. Neugeborenes

Die folgende Tabelle enthält die Charakteristika der Neugeborenen.

Tabelle 11: Charakteristika der Neugeborenen der Studienpopulation

Durchschnittliches Geburtsgewicht (kg)	3389,81 (± 503)
BMI (kg/m²)	12,89 ($\pm 1,36$)
Fettmasse (g)	432,1 ($\pm 162,6$)
BMI \geq 90. Perzentile (%)	12,3
BMI <10. Perzentile (%)	10,7
Hypoglykämie innerhalb 24h postpartal	29 (16,2%)
Verlegung zur Kinderstation (verschiedene Indikationen)	28 (15,6%)
Nabelschnurblut:	
Cholesterin (mg/dl)	63,52 ($\pm 17,78$)
Triglyzeride (mg/dl)	41,82 ($\pm 21,81$)
LDL- Cholesterin (mg/dl)	24,24 ($\pm 11,88$)
HDL- Cholesterin (mg/dl)	29,53 ($\pm 7,95$)
FFS ($\mu\text{mol/l}$)	146,36 ($\pm 88,26$)
Glycerol ($\mu\text{mol/l}$)	76,10 ($\pm 64,23$)

Das Gestationsalter bei Entbindung betrug durchschnittlich 39,82 ($\pm 1,71$) SSW. Die Frühgeburtlichkeit (weniger als 37 komplette SSW) lag bei 2,8 %. Alle 187 Patientinnen wurden

von lebenden Kindern entbunden, davon waren 132 (70,6%) Spontangeburt, 36 (19,3%) Kaiserschnittentbindungen und 19 (10,2%) vaginal- operative Entbindungen.

Das Geburtsgewicht betrug durchschnittlich 3389,8 (± 503)g (Knaben: 3360,06 $\pm 522,98$ g; Mädchen: 3287,60 $\pm 531,72$ g). Der durchschnittliche BMI der Neugeborenen lag bei 12,89 kg/m² ($\pm 1,36$).

Die Verteilung des Neugeborenenkollektivs bezüglich der Körpermasse in small- (SGA), appropriate- (AGA) und large- (LGA) for- gestational- age wurde über die Bestimmung des BMI sowie der Gewichtsperzentilen nach Voigt beurteilt.

Die durch Voigt et al. erstellten Gewichtsperzentilen basieren auf der Auswertung der im Rahmen der Deutschen Perinatalerhebung gewonnenen Daten zu Geburtsgewichten aus 14 der 16 Bundesländer aus dem Jahre 1992 (52).

Später kamen noch die ebenfalls durch Voigt und Mitarbeiter ermittelten Perzentilen zum Bodymassindex Neugeborener hinzu, welche aus den Jahren 1995 bis 1997 erstellt wurden.

Tabelle 12: Körpermasse der Neugeborenen

n=187	Gewichtsperzentile	BMI
< 10. Perzentile	24 (12,8%)	20 (10,7%)
≥ 10. bis <90. Perzentile	144 (77,0%)	144 (77,0%)
≥ 90. Perzentile	19(10,2)	23 (12,3%)

4.1.5. Kindliche Stoffwechselfparameter vs mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft

In 150 Fällen konnte Nabelschnurblut gewonnen werden. Von den übrigen Neugeborenen konnte aus verschiedenen Gründen kein Nabelschnurblut untersucht werden (z.B. unvorhergesehene externe Entbindung, Benachrichtigung der Doktoranden nicht erfolgt).

Tabelle 13 zeigt die durchschnittlichen Werte für Lipid- und Blutzuckerparameter aus dem Nabelschnurblut der untersuchten Population (Gesamt). Daneben finden sich die gleichen Parameter unterteilt nach Gruppen des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft. Es gibt keine

signifikanten Unterschiede in der Höhe der Nabelschnurwerte für Neugeborene zwischen den Kindern von adipösen und normalgewichtigen Müttern.

Tabelle 13: Nabelschnurlipide und maternaler BMI vor der Schwangerschaft

Parameter	Gesamt	BMI <30 kg/ m ²	BMI ≥30 kg/ m ²	Signifikanz zwischen den Gruppen
NS- Chol in mg/dl (SD)	n=150 62,82 (±16,33)	n =96 62,67 (±15,41)	n=54 63,11 (±18,16)	p = 0,883
NS-TG in mg/dl (SD)	n =150 42,30 (±21,91)	n =96 42,54 (±24,35)	n =54 41,82 (±16,41)	p = 0,859
NS- LDL in mg/dl (SD)	n =150 23,97 (±11,04)	n =96 23,84 (±10,46)	n =54 24,22 (±12,20)	p = 0,851
NS- HDL in mg/dl (SD)	n =150 29,31 (±7,95)	n =96 29,30 (±7,54)	n =54 29,32 (±8,77)	p = 0,991
NS- FFS in µmol/l (SD)	n =150 144,86 (±87,08)	n =91 148,50 (±79,88)	n =59 138,38 (±99,37)	p = 0,559
NS- Glycerol in µmol/l (SD)	n =150 73,38 (±61,81)	n =90 73,49 (±67,80)	n =60 73,17 (±50,44)	p = 0,979
NS- Glukose in mg/dl (SD)	n =150 85,15 (±21,58)	n =97 82,73 (±20,21)	n =53 89,77 (±23,52)	p = 0,070
NS- Insulin in µU/ml (SD)	n =150 8,80 (±6,28)	n =98 8,52 (±6,60)	n =52 9,33 (±5,62)	p = 0,474

Tabelle 14: Bivariate Korrelation: Mütterlicher BMI vs Nabelschnurlipide

BMI vor SS vs...	p	R
NS-Chol	0,442	-0,066
NS- TG	0,607	-0,440
NS- LDL	0,416	-0,070
NS- HDL	0,726	-0,030
NS- FFS	0,455	-0,070
NS- Glycerol	0,710	-0,035
NS- Glukose	0,279	0,093
NS- Insulin	0,993	0,000

Auch die lineare Korrelation zeigt keinen signifikanten Zusammenhang für den mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft mit den verschiedenen Parametern aus dem Nabelschnurblut.

4.3. Maternale Lipide vs fetaler Abdominalumfang (AU)

4.3.1. Bivariate Korrelation

Für die bivariaten Korrelationen zwischen mütterlichen Lipidwerten zu Beginn der Studie (entry) und ultrasonografisch gemessenem fetalen Abdominalumfang (AU) ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cholesterin (Chol), Triglyzeriden (TG) bzw. Freien Fettsäuren (FFS) und fetalem AU.

Tabelle 15: Korrelation mütterlicher Lipide mit dem Abdominalumfang zum Studieneintritt

Fetaler AU entry vs....	p	R
Chol entry	0,015*	0,188
TG entry	0,001*	0,254
LDL entry	0,169	0,116
HDL entry	0,722	0,029

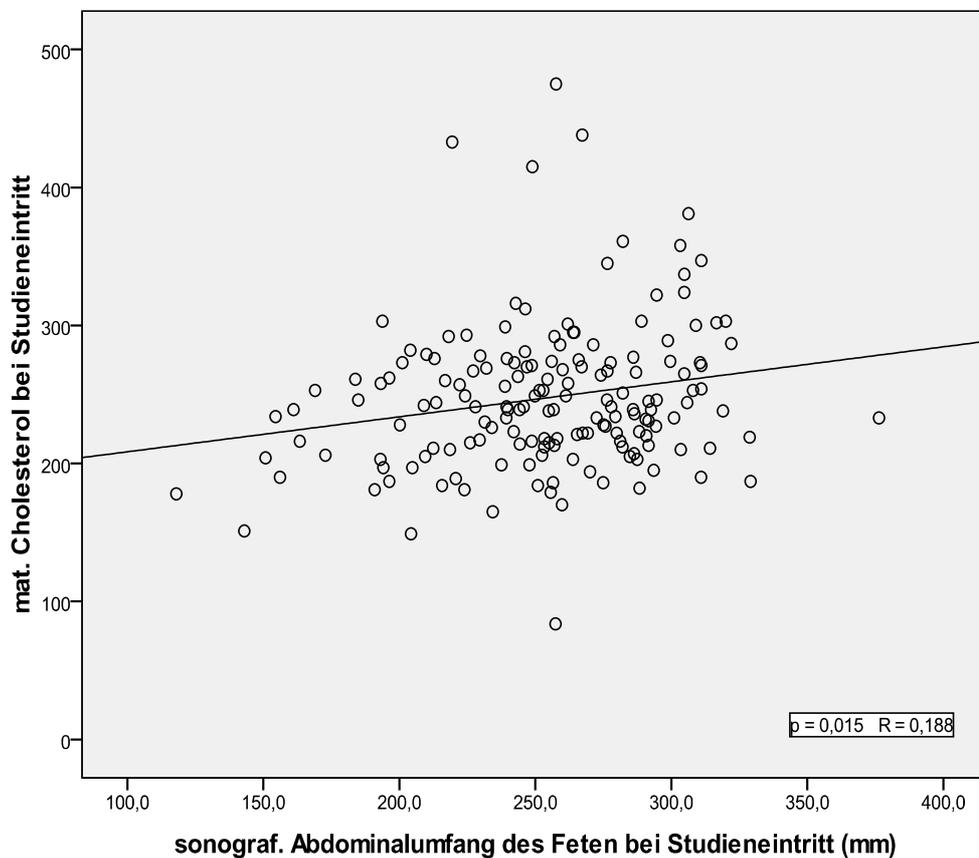
FFS entry	0,024*	0,221
Glycerol entry	0,587	-0,054

4.3.2. Studieneintritt: Mütterliches Cholesterol vs fetaler Abdominalumfang

Für Cholesterin wurden die Grenzwerte nach Empfehlung der ADA/ DDG 1999 für Nichtschwangere zugrunde gelegt, da es keine Normwerte für Schwangere gibt. Demnach soll Gesamtcholesterin für Erwachsene mit DM <200 mg/dl liegen. Dieses Kriterium erfüllten nur 15% der Frauen.

Im Gegensatz zur Korrelation der kontinuierlichen Parameter findet sich im Chiquadrat- Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kategorien für die Perzentilen des fetalen Abdominalumfanges (53) und mütterlichem Cholesterol zur Zeit der Studienaufnahme.

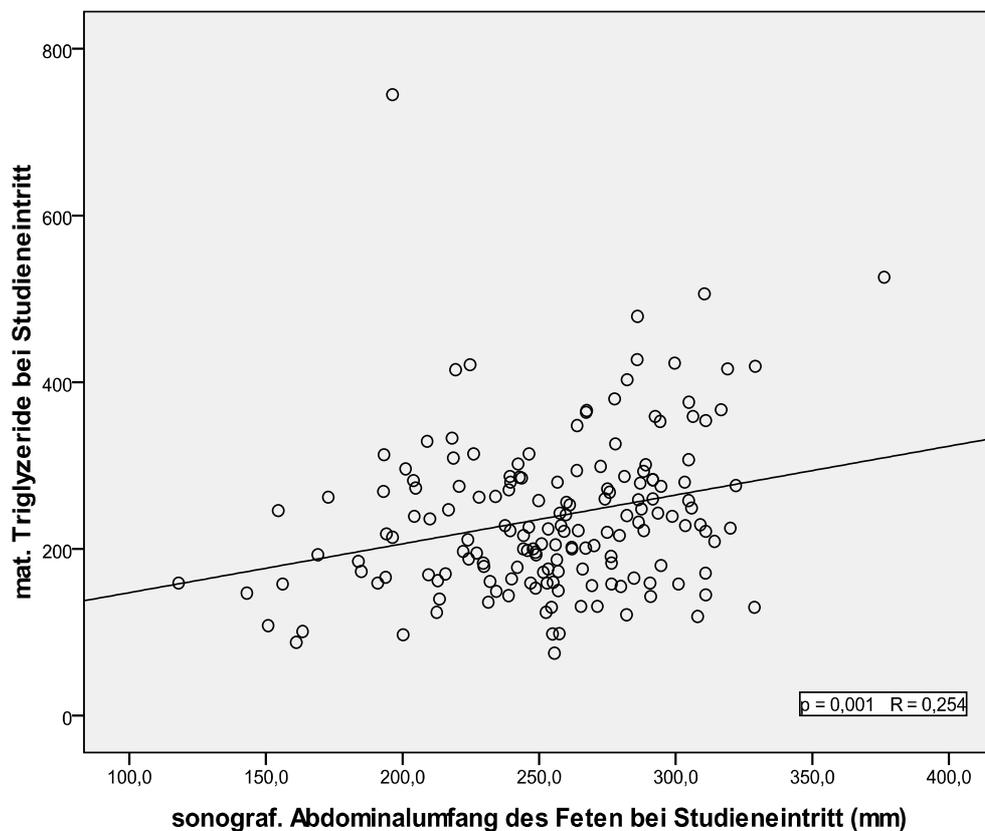
Abb. 5: Mütterliches Cholesterol bei Studieneintritt vs. fetaler Abdominalumfang bei Studieneintritt



4.3.3. Studieneintritt: mütterliche Triglyzeride vs. fetaler Abdominalumfang

Für Triglyzeride wurden die Grenzwerte nach Empfehlung der ADA/ DDG 1999 zugrunde gelegt. Demnach sollen die Triglyzeride für Erwachsene mit DM <150 mg/dl liegen. Dieses Kriterium erfüllen nur 12,5% der Frauen, jedoch existieren auch hierfür keine Normwerte für schwangere Patientinnen. Auch hier findet sich im Gegensatz zur linearen Korrelation für den Chiquadrat- Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kategorien für Perzentilen des Abdominalumfanges des Feten und mütterlichen TG zur Zeit der Studienaufnahme.

Abb. 6: Mütterliche Triglyzeride bei Studieneintritt vs. fetaler Abdominalumfang bei Studieneintritt



4.3.4. Studieneintritt: mütterliches LDL- Cholesterin vs. fetaler Abdominalumfang

Für LDL- Cholesterin wurden die Grenzwerte nach Empfehlung der ADA/ DDG 1999 zugrunde gelegt. Demnach soll LDL- Cholesterin für Erwachsene mit DM <100 mg/dl liegen. Normwerte für Schwangere existieren nicht. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gewichtsperzentilen des Feten und mütterlichem LDL- Cholesterin zur Zeit der Studienaufnahme.

4.3.5. Studieneintritt: mütterliches HDL- Cholesterol vs. fetaler Abdominalumfang

Für HDL- Cholesterin wurden die Grenzwerte nach Empfehlung der DDG 1999 zugrunde gelegt. Demnach soll HDL- Cholesterin für Erwachsene mit DM >35 mg/dl liegen.

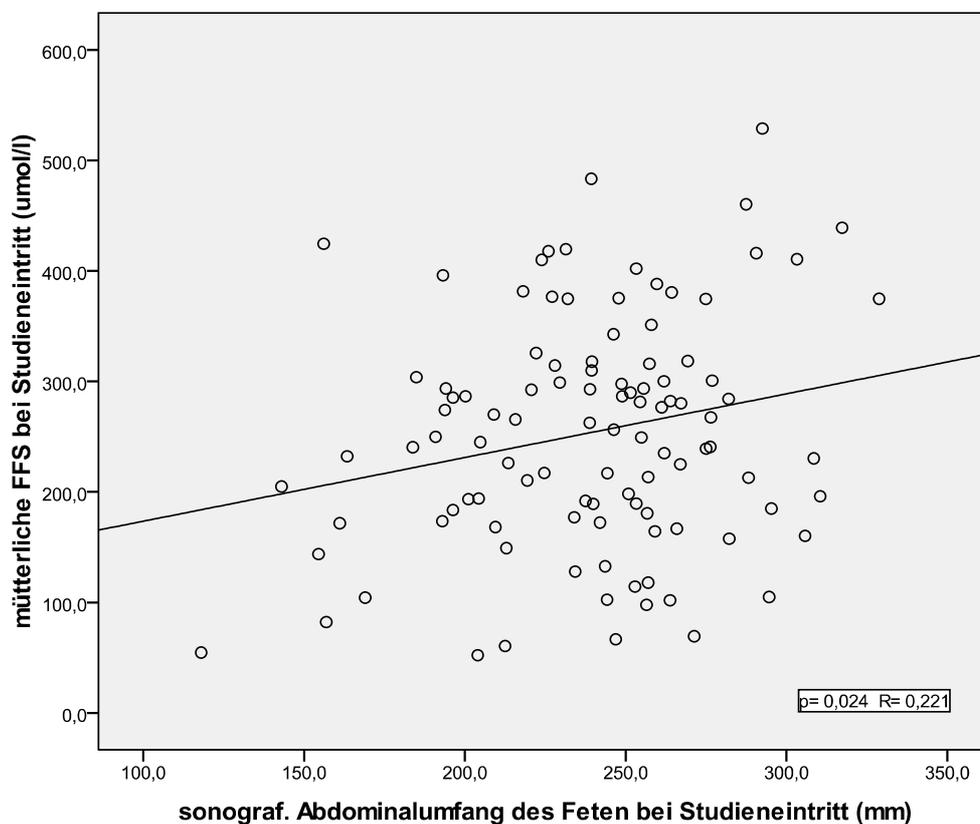
Keine der Patientinnen hatte HDL- Werte < 35mg/dl, wobei es auch hierfür keine Normwerte für Schwangere gibt. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gewichtsperzentilen des Feten und mütterlichem HDL- Cholesterin zur Zeit der Studienaufnahme.

4.3.6. Studieneintritt: mütterliche FFS vs. fetaler Abdominalumfang

Für mütterliche FFS zur Zeit der Studienaufnahme findet sich im Gegensatz zur linearen Korrelation kein signifikanter Zusammenhang zu den Kategorien für Perzentilen des Abdominalumfanges des Feten im Chiquadrat- Test.

Hierbei muss betont werden, dass für FFS bislang keine Normwerte existieren.

Abb. 7: Mütterliche freie Fettsäuren bei Studieneintritt vs. fetaler Abdominalumfang bei Studieneintritt



4.3.7. Studieneintritt: mütterliches Glycerol vs. fetaler Abdominalumfang

Für mütterliches Glycerol zur Zeit der Studienaufnahme findet sich kein signifikanter Zusammenhang zu den Kategorien für Perzentilen des Abdominalumfanges des Feten.

Auch für Glycerol existieren bisher keine Normwerte.

4.4. Maternale Lipide vor Entbindung vs Neugeborenen-BMI, Geburtsgewicht und Fettmasse

4.4.1. Bivariate Korrelationen

Tabelle 16 zeigt die p- und R- Werte für die lineare Korrelationen zwischen Geburtsgewicht, BMI und Fettmasse und den einzelnen Lipiden für die letzte Blutentnahme vor Entbindung.

Tabelle 16: Lineare Korrelation: mat. Lipide vor Entbindung vs Gewichtsparemeter Neugeborenes

	Geb.gew.		BMI		Fettmasse	
	p	R	p	R	p	R
Chol IBE	0,948	-0,005	0,672	-0,032	0,560	-0,048
TG IBE	0,234	0,091	0,071	0,371	0,033	0,175
LDL IBE	0,386	-0,067	0,789	-0,021	0,223	-0,101
HDL IBE	0,808	-0,019	0,243	-0,089	0,468	-0,060
FFS IBE	0,002	0,274	0,001	0,291	0,014	0,273
Glycerol IBE	0,032	-0,232	0,006	0,244	0,011	0,232

Es finden sich signifikante Zusammenhänge für die mütterlichen Triglyzeride und die neonatale Fettmasse sowie für mütterliche FFS und Glycerol mit Geburtsgewicht, BMI und Fettmasse der Neugeborenen.

Außerdem lässt sich zeigen, dass LGA- Kinder Mütter haben, deren FFS- Werte vor der Entbindung signifikant höher sind als die von Müttern mit AGA- Kindern (362 ± 102 vs 252 ± 111 $\mu\text{mol/l}$; $p=0,002$).

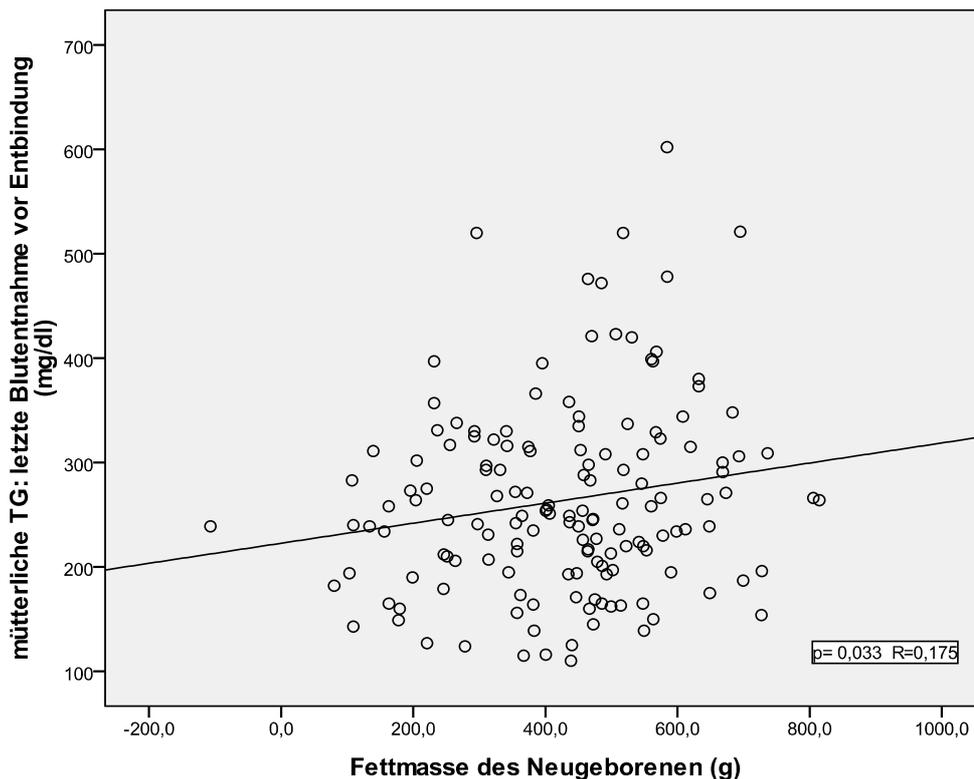
4.4.2. Mütterliches Cholesterol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse

Für mütterliches Cholesterol vor der Entbindung lassen sich weder für lineare Korrelation noch für kategorisierte Daten signifikante Zusammenhänge zu Geburtsgewicht oder BMI des Neugeborenen darstellen.

4.4.3. Mütterliche Triglyzeride vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse

In der linearen Korrelation lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen mütterlichen TG vor der Entbindung und der Fettmasse der Neugeborenen zeigen.

Abb. 8: Mütterliche TG vor Entbindung vs Fettmasse der Neugeborenen



Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen mütterlichen TG vor Entbindung und dem Geburtsgewicht bzw. BMI des Neugeborenen. Auch für kategorisierte Daten und zwischen den einzelnen Gruppen für SGA, AGA und LGA- Neugeborene ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Perzentilenwerte für die Fettmasse Neugeborener existieren bisher nicht.

4.4.4. Mütterliches LDL- Cholesterol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse

Für mütterliches LDL- Cholesterol vor der Entbindung lassen sich weder für lineare Korrelation noch für kategorisierte Daten signifikante Zusammenhänge zu Geburtsgewicht, Fettmasse oder BMI des Neugeborenen darstellen.

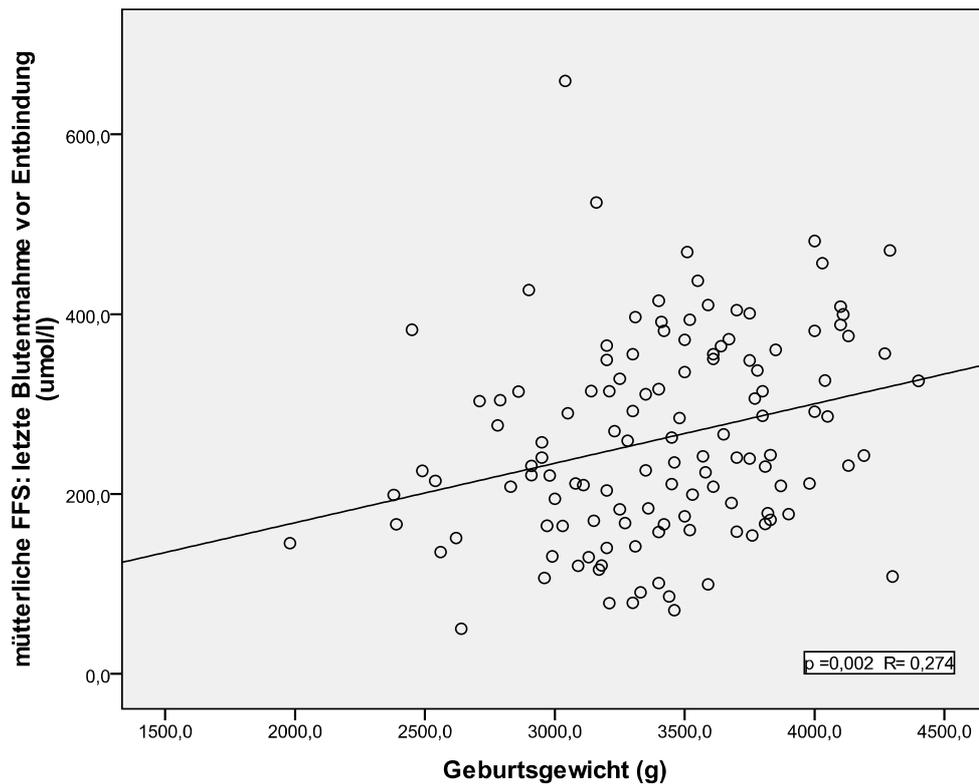
4.4.5. Mütterliches HDL- Cholesterol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse

Für mütterliches HDL- Cholesterol vor der Entbindung lassen sich weder für lineare Korrelation noch für kategorisierte Daten signifikante Zusammenhänge zu Geburtsgewicht, Fettmasse oder BMI des Neugeborenen darstellen.

4.4.6. Mütterliche FFS vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse

Die folgende Abbildung zeigt den signifikanten Zusammenhang bei linearer Korrelation von mütterlichen FFS vor der Entbindung und Geburtsgewicht.

Abb. 9: Mütterliche FFS vor Entbindung vs Geburtsgewicht der Neugeborenen



Die Tabelle 17 zeigt die mütterlichen FFS- Werte der letzten Blutentnahme vor Entbindung und jeweils das Geburtsgewicht des Neugeborenen in dem Gestationsalter entsprechenden Kategorien. Auch hier ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen FFS und dem kindlichen Geburtsgewicht, welcher die positive Tendenz der linearen Korrelation bestätigt.

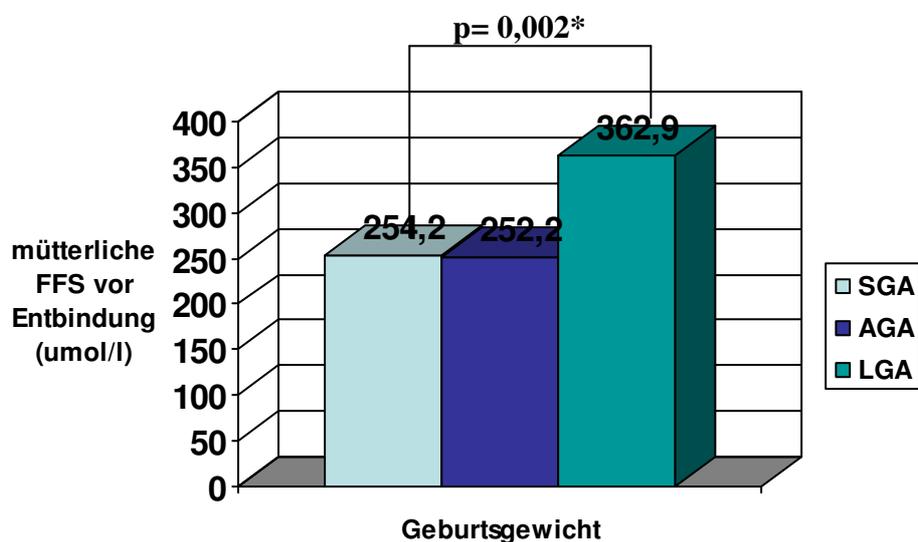
Tabelle 17: Maternale FFS vor Entbindung vs Geburtsgewicht Neugeborenes

Geburtsgewicht	FFS IBE p=0,030*					
	µmol/l		< 300		≥ 300	
	Ges.-anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
SGA (< 10. Perz.)	12	100	8	66,7	4	33,3
AGA (≥ 10. bis <	102	100	68	66,7	34	33,3

90. Perz.)						
LGA (\geq 90. Perz)	10	100	1	10,0	9	90,0
Gesamt	124	100	77	62,1	47	37,9

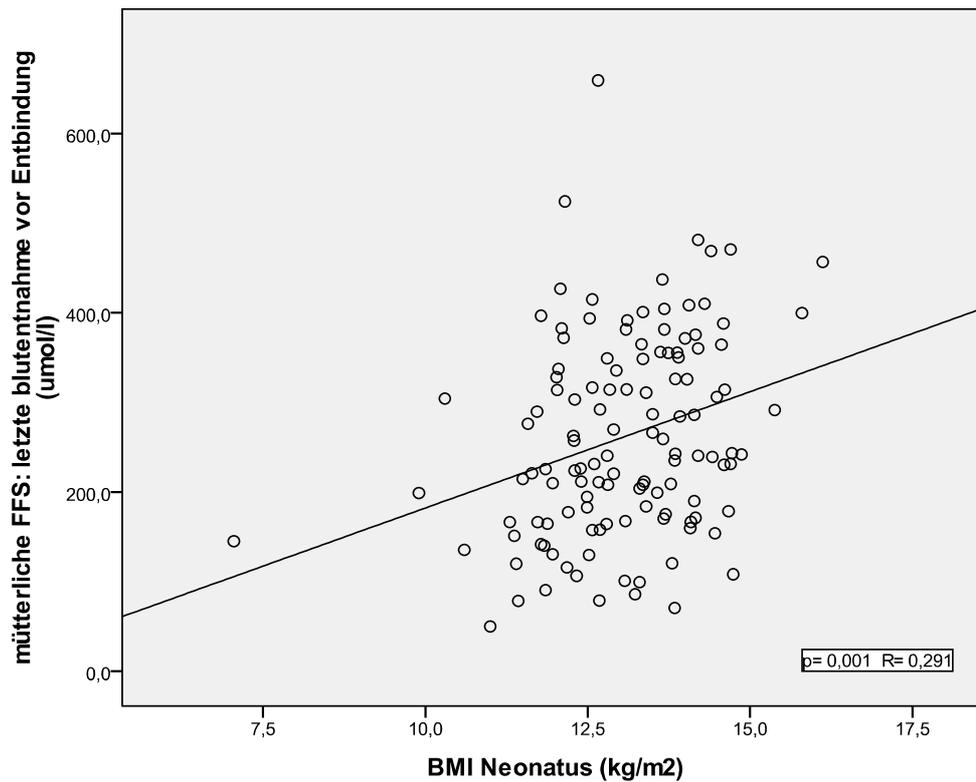
Betrachtet man nun die Geburtsgewichte nach Kategorien in SGA, AGA und LGA unterschieden, so lässt sich zeigen, dass Mütter von LGA- Kindern signifikant höhere FFS-Spiegel um den Zeitpunkt der Entbindung herum haben als Mütter von SGA- und AGA- Kindern ($362 \pm 102 \mu\text{mol/l}$ vs 254 ± 95 bzw. $252 \pm 111 \mu\text{mol/l}$; $p= 0,002^*$).

Abb. 10: Mittelwert der mütterlichen FFS vor Entbindung in den jeweiligen Perzentilengruppe des Geburtsgewichts der Neugeborenen



Die folgende Abbildung zeigt den signifikanten Zusammenhang bei linearer Korrelation von mütterlichen FFS vor der Entbindung und BMI der Neugeborenen.

Abb. 11: Mütterliche FFS vor Entbindung vs BMI der Neugeborenen



Für den BMI lässt sich der in der linearen Korrelation darstellbare positive Zusammenhang ($p=0,001^*$; $R=0,291$) bei gleicher Kategorisierung wie für das Geburtsgewicht nicht nachweisen ($p=0,601$).

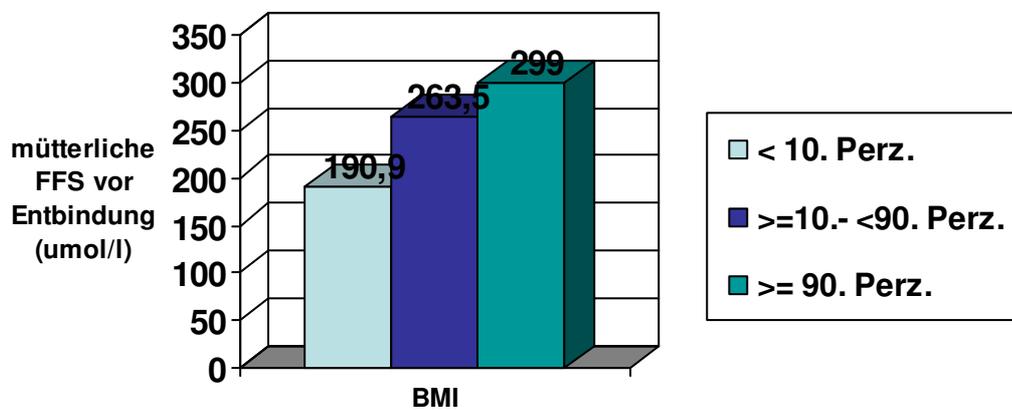
Kategorisiert man jedoch in $</ \geq 200 \mu\text{mol/l}$, erhält man auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,047^*$), wobei auch hier mit den mütterlichen FFS-Werten vor der Entbindung der Anteil an LGA- Kindern zunimmt (nicht signifikant) (Abb. 12).

An dieser Stelle ist nochmals zu betonen, dass bislang keine Normwerte für FFS in der Schwangerschaft existieren.

Tabelle 18: Maternale FFS vor Entbindung vs BMI Neugeborenes

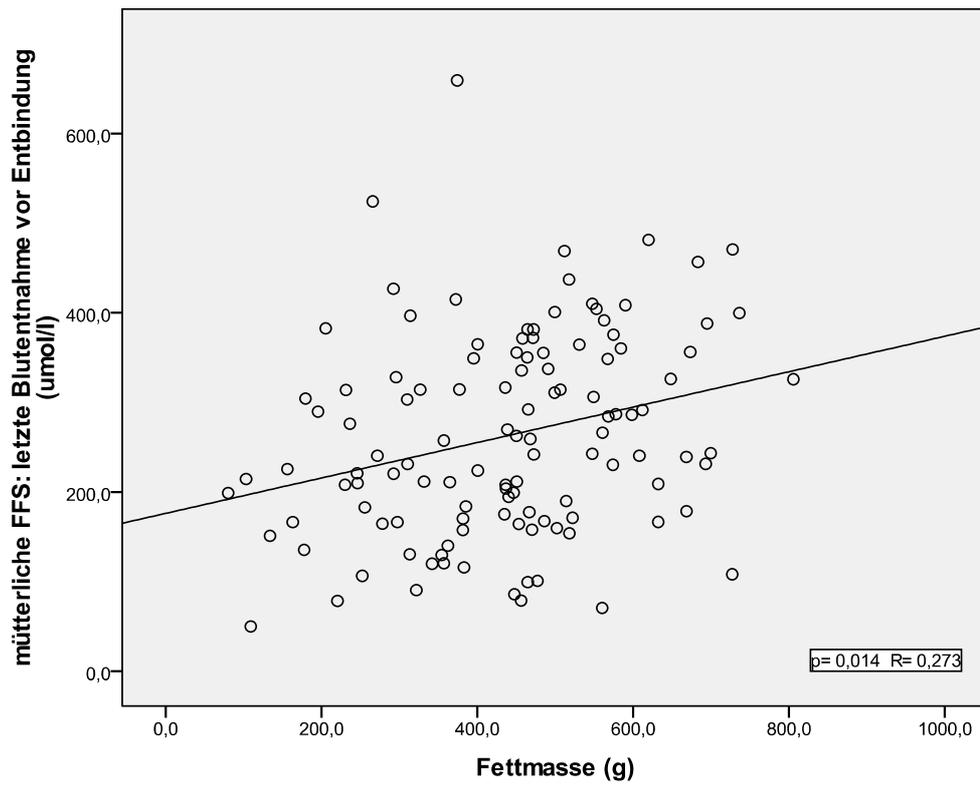
BMI			FFS IBE p=0,049*			
	µmol/l		< 200		≥ 200	
	Ges.-anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
< 10. Perz.	11	100	7	63,6	4	36,4
≥ 10. bis < 90. Perz.	97	100	30	30,9	67	69,1
≥ 90. Perz	15	100	3	20,0	12	80,0
Gesamt	123	100	40	32,5	83	67,5

Abb. 12: Höhe der mütterlichen FFS vor Entbindung in den jeweiligen Perzentilengruppe des BMI der Neugeborenen



Die folgende Abbildung zeigt den positiven Zusammenhang für mütterliche FFS vor Entbindung mit der Fettmasse der Neugeborenen. Normwerte oder Perzentilen existieren für die neonatale Fettmasse bisher nicht.

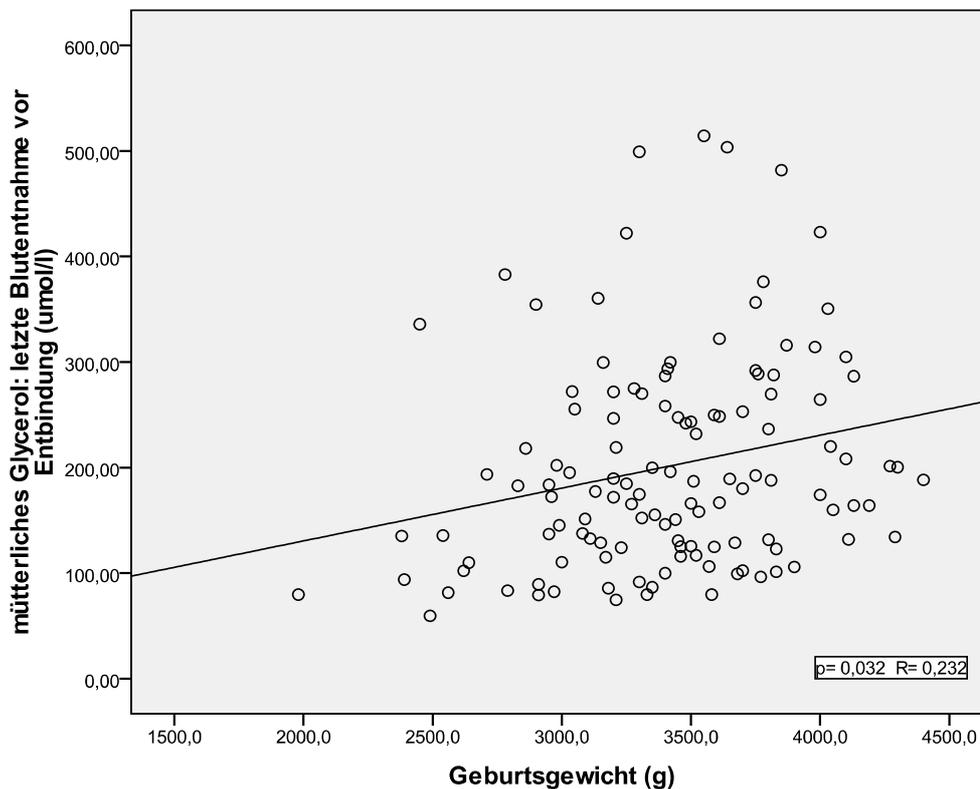
Abb. 13: Mütterliche FFS vor Entbindung vs Fettmasse der Neugeborenen



4.4.7. Mütterliches Glycerol vor Entbindung vs Geburtsgewicht, Neugeborenen-BMI und Fettmasse

Die folgende Abbildung 14 zeigt den signifikanten Zusammenhang bei linearer Korrelation von mütterlichem Glycerol vor der Entbindung und Geburtsgewicht der Neugeborenen.

Abb. 14: Mütterliches Glycerol vor Entbindung vs Geburtsgewicht der Neugeborenen



In Tabelle 19 sind die kategorisierten mütterlichen Glycerol- Werte der letzten Blutentnahme vor Entbindung und jeweils das Geburtsgewicht des Neugeborenen in dem Gestationsalter entsprechenden Kategorien dargestellt.

Für das Geburtsgewicht lässt sich der in der linearen Korrelation belegte Zusammenhang mit den mütterlichen Glycerolwerten für die kategorisierten Daten nicht nachweisen, wobei auch hier wieder betont werden muss, dass für Glycerol keine Normwerte existieren.

Tabelle 19: Maternales Glycerol vor Entbindung vs Geburtsgewicht der Neugeborenen

Geburtsgewicht	Glycerol IBE p= 0,201					
	$\mu\text{mol/l}$		< 100		≥ 100	
	Ges.-anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
SGA (< 10. Perz.)	12	100	3	25,0	9	75,0
AGA ($\geq 10.$ bis < 90. Perz.)	100	100	12	12,0	88	88,0
LGA ($\geq 90.$ Perz)	10	100	0	0	10	100
Gesamt	122	100	15	12,3	107	87,7

Im Gegensatz dazu ergibt sich für den BMI nicht nur eine signifikante lineare Korrelation, sondern auch ein signifikanter Unterschied des Anteils von Glycerolwerten $>100 \mu\text{mol/l}$ zwischen den einzelnen BMI- Gruppen.

Abb. 15: Maternales Glycerol vor Entbindung vs BMI der Neugeborenen

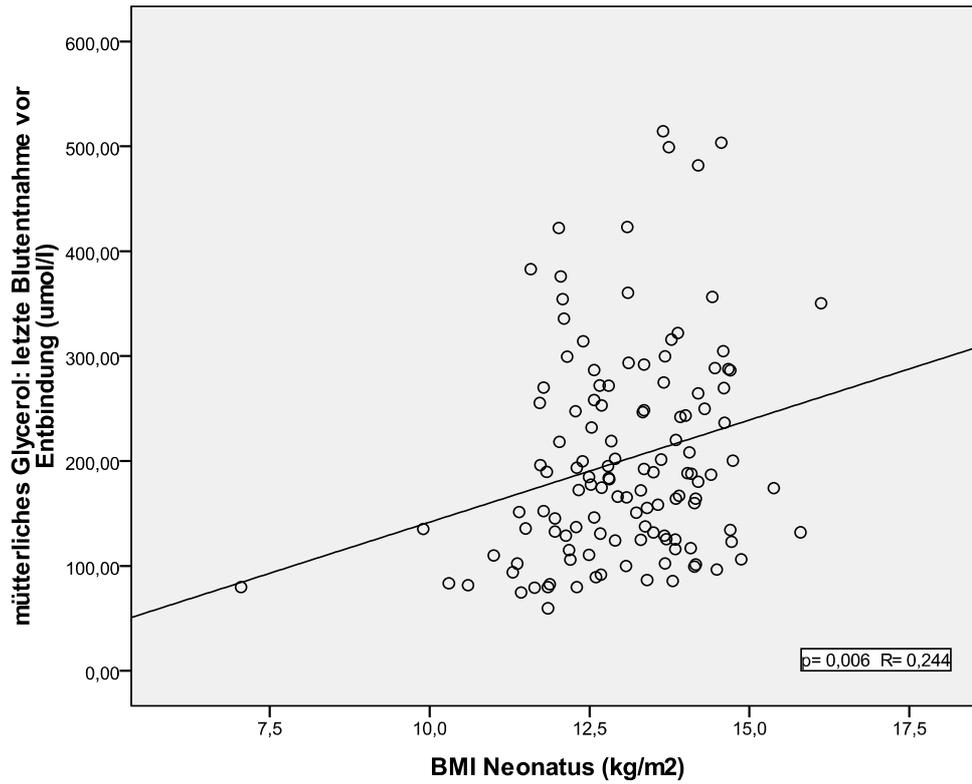
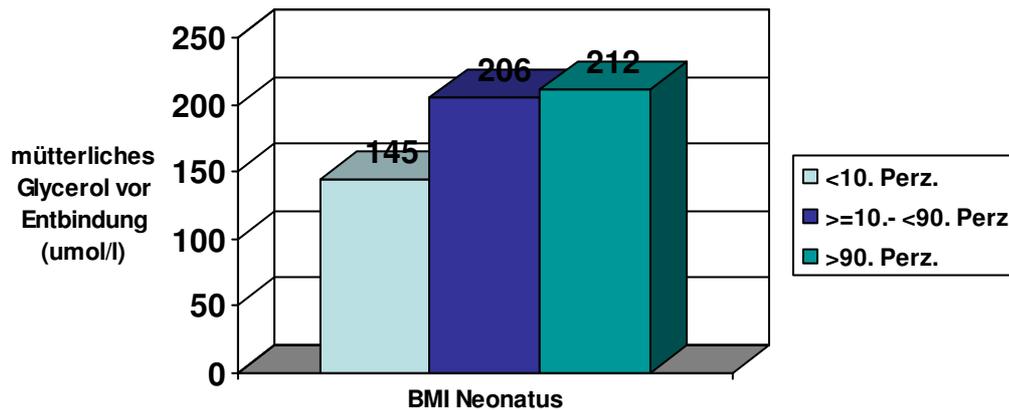


Tabelle 20: Maternales Glycerol vor Entbindung vs BMI der Neugeborenen

BMI			Glycerol IBE $p=< 0,001^*$			
	µmol/l		< 100		≥ 100	
	Ges.-anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
< 10. Perz.	11	100	6	54,5	5	45,5
≥ 10. bis < 90. Perz.	96	100	8	8,3	88	91,7
≥ 90. Perz	15	100	1	6,7	14	93,3
Gesamt	122	100	15	12,3	107	87,7

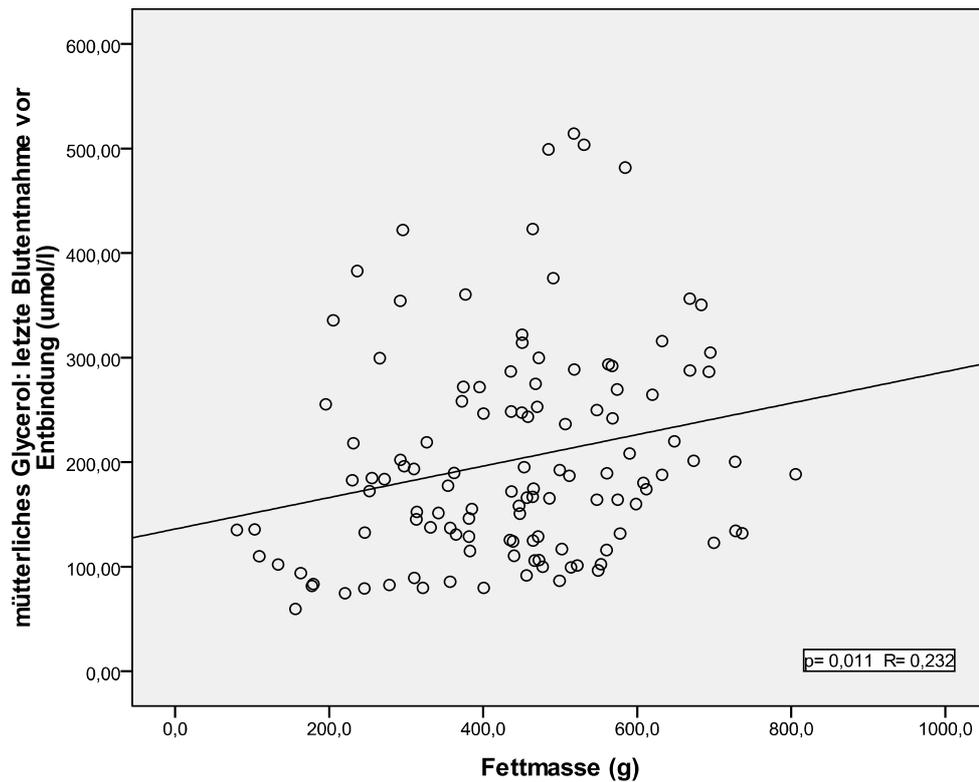
Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Glycerolwerte ($p=0,144$), jedoch zeigt sich tendenziell, dass LGA-Kindern auch die höheren Glycerolwerte der Mütter zuzuordnen sind bzw. Frauen mit SGA-Kindern deutlich niedrigere Glycerolwerte haben (nicht signifikant).

Abb. 16: Höhe des mütterlichen Glycerols vor Entbindung in den jeweiligen Perzentilengruppen des Geburtsgewichtes der Neugeborenen in Prozent
 $p=0,144$



Die folgende Abbildung zeigt den positiven Zusammenhang für mütterliches Glycerol vor Entbindung mit der Fettmasse der Neugeborenen. Normwerte oder Perzentilen existieren für die neonatale Fettmasse bisher nicht.

Abb. 17: Maternales Glycerol vor Entbindung vs BMI der Neugeborenen



4.5. Maternale Lipide vor Entbindung vs Nabelschnur-Lipide

4.5.1. Bivariate Korrelation

Tabelle 21 zeigt zusammengefasst die p- und R- Werte für die linearen Korrelationen zwischen den einzelnen Lipidparametern, jeweils für die mütterlichen Werte bei der letzten Blutentnahme vor Entbindung und die kindlichen Werte aus dem Nabelschnurblut.

Es lassen sich signifikante Zusammenhänge für Gesamt- Cholesterin, Triglyzeride, LDL- Cholesterin, FFS und Glycerol finden.

Tabelle 21: Bivariate Korrelation maternaler Lipide vor Entbindung vs Lipide aus dem Nabelschnurblut

	Mutter: letzte BE vor Entbindung		
Nabelschnurblut		p	R
	Chol	0,001*	0,281

	TG	0,031*	0,190
	LDL	0,004*	0,253
	HDL	0,144	0,129
	FFS	0,004*	0,283
	Glycerol	0,005*	0,261

4.5.2. Mütterliches Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- Cholesterol

Mütterliches Cholesterol vor der Entbindung und die entsprechenden Werte aus dem Nabelschnurblut korrelierten positiv miteinander.

Abb. 18: Maternales Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnurblut- Cholesterol

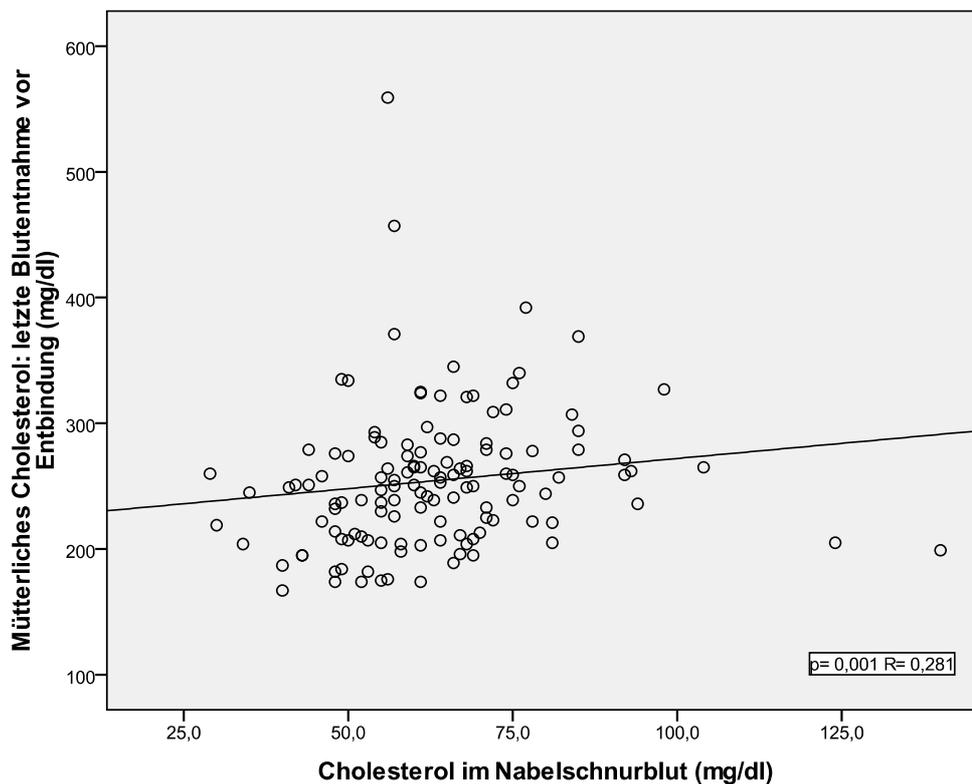


Tabelle 22 zeigt die kategorisierten Cholesterolwerte der Mutter für die letzte Blutentnahme vor Entbindung und die neonatalen Cholesterolwerte in Kategorien nach Obladen (70). Innerhalb unseres Kollektivs wurden bei keinem Neugeborenen Werte über 150mg/dl für Cholesterol im Nabelschnurblut gemessen.

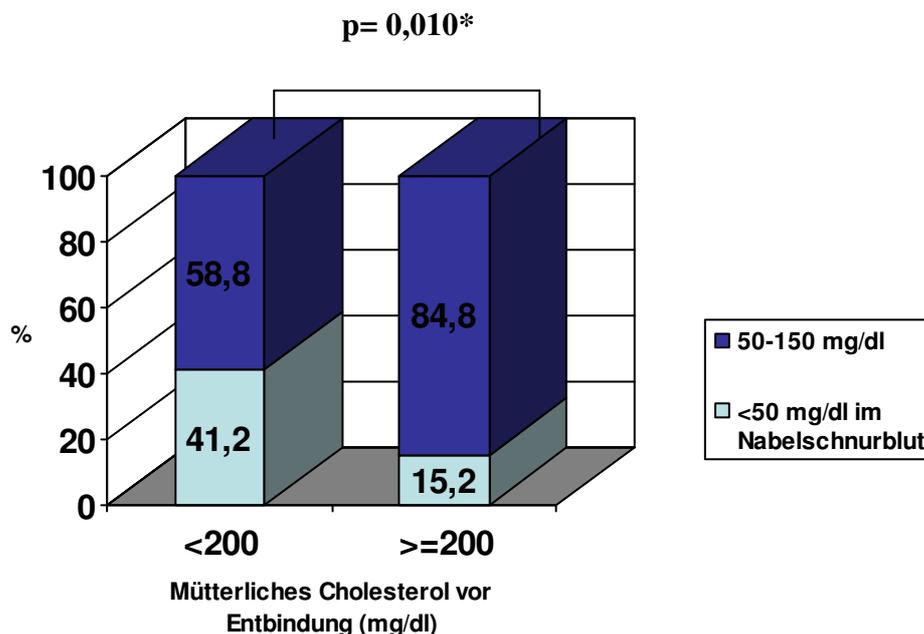
Mütter mit normalen Cholesterolverwerten (Normwert <200mg/dl für Erwachsene mit DM lt. ADA) bei der letzten Blutentnahme vor Entbindung haben in 41,2% der Fälle Kinder mit Nabelschnur- Cholesterolverwerten <50 mg/dl. Mit steigenden mütterlichen Cholesterolverwerten steigt auch der Anteil der Neugeborenen mit Nabelschnur- Cholesterol >50mg/dl signifikant an (Tab. 22).

Tabelle 22: Maternales Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnurcholesterol

		NS-Chol n. Obladen (mg/dl) p=0,011*						
		<50			50-150			
Mat. Chol IBE (mg/dl)	Ges. Mütter	% der Mütter	Anz.	% der Mütter	% der Kinder	Anz.	% der Mütter	% der Kinder
<200	17	100	7	41,2	29,2	10	58,8	9,5
200-249	45	100	10	22,2	41,7	35	77,8	33,3
≥250	67	100	7	10,4	29,2	60	89,6	57,1
Ges. Kinder	129		24	18,6	100,0	105	81,4	100,0

Betrachtet man die Mütter nur nach normalen bzw. erhöhten Cholesterolverwerten, also < bzw. ≥200mg/dl gruppiert, so bestätigt sich dieser Zusammenhang mit **p=0,010*** (Abb. 19).

Abb. 19: Prozentualer Anteil der Kinder mit normalen bzw. erhöhten Cholesterolverwerten im Nabelschnurblut, den Kategorien für mütterliche Cholesterospiegel vor Entbindung zugeordnet



4.5.3. Mütterliche Triglyzeride vor Entbindung vs Nabelschnur- Triglyzeride

Auch für mütterliche und Nabelschnur- Triglyzeride ließ sich ein positiver Zusammenhang in der linearen Korrelation nachweisen.

Abb. 20: Maternale Triglyzeride vor Entbindung vs Nabelschnurblut- Triglyzeride

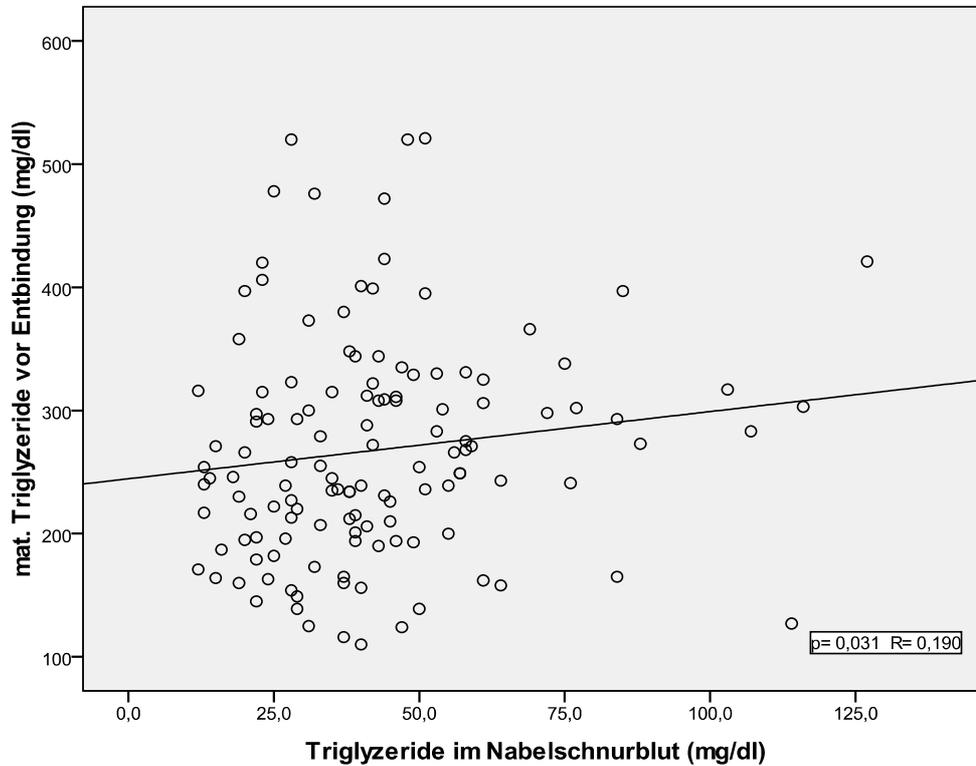


Tabelle 23 zeigt die kategorisierten Triglyzeridwerte der Mutter für die letzte Blutentnahme vor Entbindung und die neonatalen Triglyzeridwerte in Kategorien nach Obladen (70).

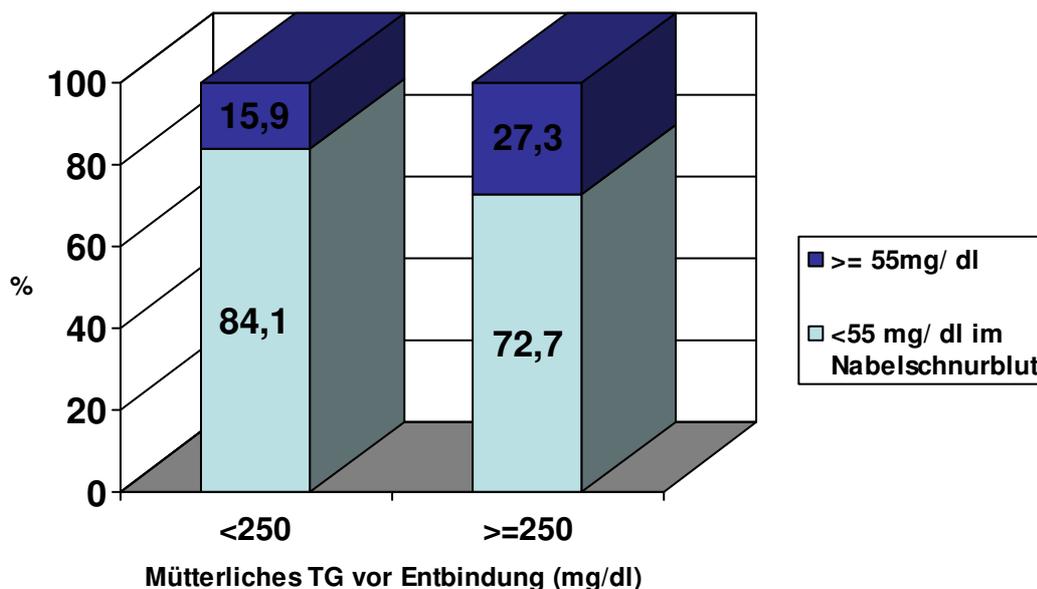
Nur 8% der Mütter zeigen normale Triglyzeridwerte unter 150mg/dl. Dem gegenüber steht ein hoher Anteil von Frauen (34%) mit massiver Hypertriglyzeridämie mit Werten über 300mg/dl. Der Anteil von Kindern mit NS- Triglyzeridwerten über 55mg/dl ist in dieser Gruppe mit 35,7 % auch am höchsten.

Tabelle 23: Maternale TG vor Entbindung vs Nabelschnurtriglyzeride

NS-TG n. Obladen (mg/dl) p= 0,353								
			<55			≥55		
Mat. TG IBE (mg/dl)	Ges. Mütter	% der Mütter	Anz.	% der Mütter	% der Kinder	Anz.	% der Mütter	% der Kinder
<150	9	100	8	88,9	7,9	1	11,1	3,6
150-199	22	100	19	86,4	18,8	3	13,6	10,7
200-249	32	100	26	81,3	25,7	6	18,8	21,4
250-299	22	100	14	63,5	13,9	8	36,4	28,6
≥300	44	100	34	77,3	33,7	10	22,7	35,7
Ges. Kinder	129		101	78,3	100,0 %	28	21,7	100,0%

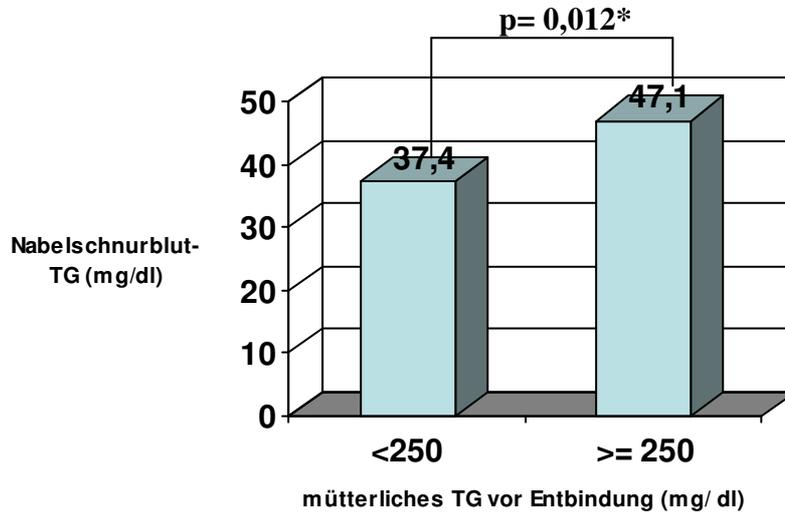
Mit steigenden mütterlichen TG- Werten vor der Entbindung steigt auch der Anteil an Kindern mit erhöhten TG- Werten im Nabelschnurblut an (15,9 vs 27,3%, nicht signifikant).

Abb. 21: Prozentualer Anteil der Kinder mit normalen bzw. erhöhten Triglyzeridwerten im Nabelschnurblut, bezogen auf die mütterlichen Triglyzeridspiegel vor Entbindung



Kategorisiert man die Daten nach mütterlichem TG vor Entbindung $</\geq 250\text{mg/dl}$, so unterscheiden sich die Werte der Neugeborenen im Nabelschnurblut signifikant voneinander ($37,4 \pm 18,3$ vs $47,1 \pm 24,5\text{mg/dl}$, $p= 0,012^*$, mean $42,4 \pm 22,2$ mg/dl) (Abb. 22).

Abb. 22: Durchschnittliche Nabelschnur- TG- Werte bei mütterlichen Werten $</\geq 250\text{mg/dl}$ vor Entbindung



4.5.4. Mütterliches LDL- Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- LDL- Cholesterol

In der linearen Korrelation lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL- Cholesterols zwischen Müttern und Kindern nachweisen.

Abb. 23: Maternales LDL- Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnurblut- LDL- Cholesterol

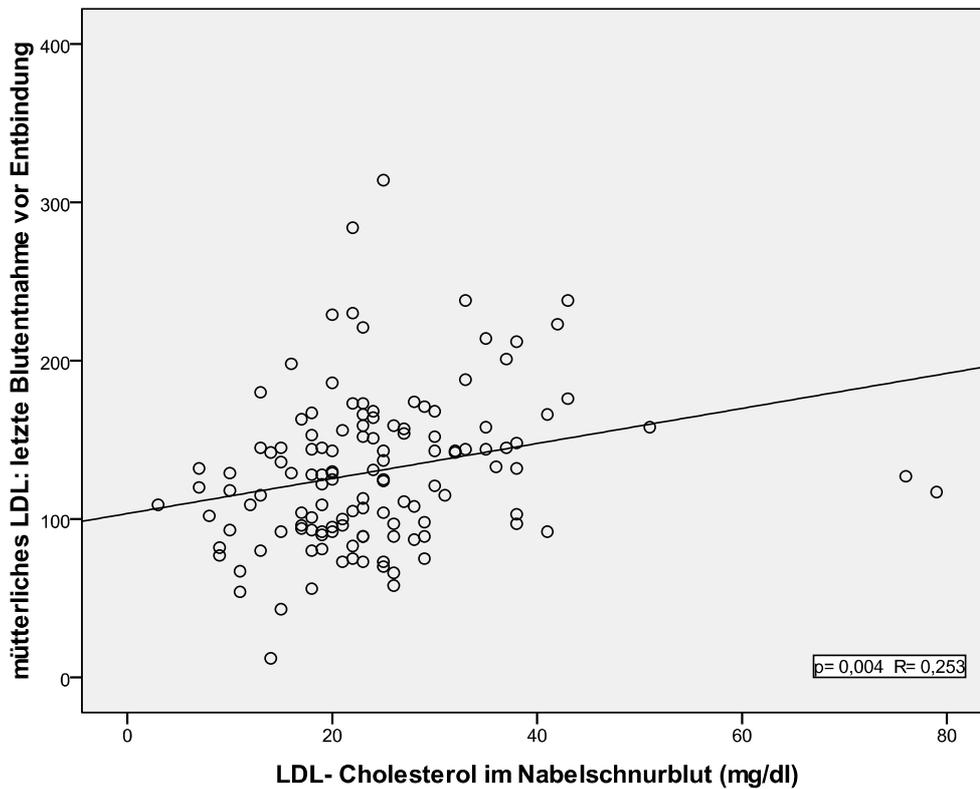


Tabelle 24 zeigt die kategorisierten Werte für LDL- Cholesterin der Mutter für die letzte Blutentnahme vor Entbindung und die kindlichen Werte für LDL- Cholesterin aus der Nabelschnur.

Bei keiner der Frauen mit normalen LDL- Werten (unter 100mg/dl laut ADA bei bestehendem Diabetes) treten beim Kind Werte von 40mg/dl oder mehr auf.

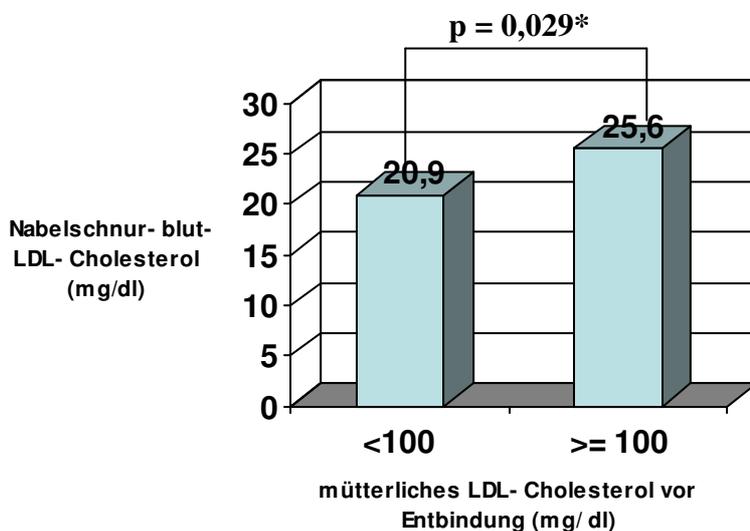
Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL- Cholesterols zwischen Müttern und Kindern erkennen.

Tabelle 24: Maternales LDL- Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- LDL

NS-LDL (mg/dl) p=0, 038*											
		<20			20-39			≥40			
Mat. LDL IBE (mg/dl)	Ges.-anzahl Mütter	% der Mütter	Anz.	% der Mütter	% der Kinder	Anz.	% der Mütter	% der Kinder	Anz.	% der Mütter	% der Kinder
<100	38	100	17	44,7	39,5	20	52,6	26,3	1	2,6	12,5
100-129	30	100	14	46,7	32,6	14	46,7	18,4	2	6,7	25,0
130-159	32	100	8	25,0	18,6	23	71,9	30,3	1	3,1	12,5
≥160	27	100	4	14,8	9,3	19	70,4	25,0	4	14,8	50,0
Ges. Kinder	127		43	33,9	100,0	76	59,8	100,0	8	6,3	100,0

Ausserdem lässt sich zeigen, dass Mütter, die unterhalb des von der ADA empfohlenen Normwertes von 100mg/dl bleiben, Kinder mit signifikant niedrigeren LDL- Werten haben als Mütter, welche oberhalb dieses Normwertes liegen ($20,9 \pm 7,2$ vs $25,6 \pm 12,1$ mg/dl; $p = 0,029^*$; mean $24,2 \pm 11,1$ mg/dl). Hierbei ist wiederum zu betonen, dass keine Normwerte für Schwangere existieren.

Abb. 24: Durchschnittliche Nabelschnur- LDL- Cholesterol- Werte bei mütterlichen Werten $< \geq 100$ mg/dl vor Entbindung



4.5.5. Mütterliches HDL- Cholesterol vor Entbindung vs Nabelschnur- HDL- Cholesterol

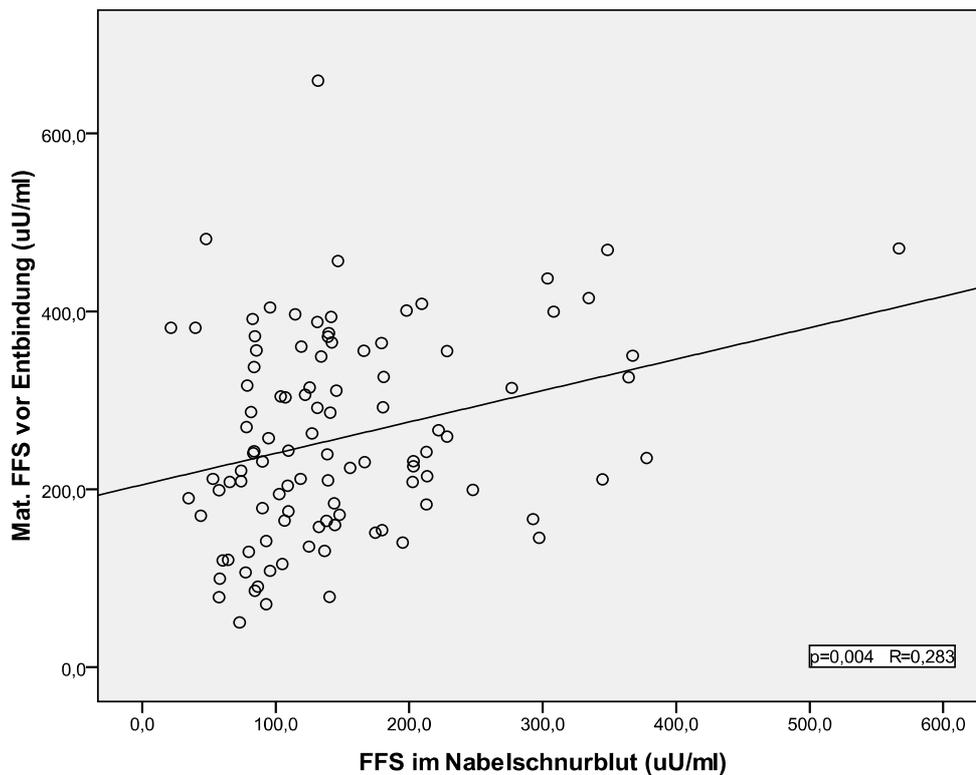
Für HDL- Cholesterol lässt sich kein Zusammenhang zwischen mütterlichen und Nabelschnurwerten darstellen.

Empfohlen sind laut ADA für Diabetiker HDL- Cholesterol- Werte $>45\text{mg/dl}$. Normwerte für die Schwangerschaft existieren nicht. Im untersuchten Kollektiv wiesen bis auf sechs Patientinnen alle Frauen Werte $\geq 45\text{mg/dl}$ HDL- Cholesterol um den Zeitpunkt der Entbindung auf.

4.5.6. Mütterliche FFS vor Entbindung vs Nabelschnur- FFS

In der linearen Korrelation lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der FFS zwischen Müttern und Kindern nachweisen.

Abb. 25: Maternale FFS vor Entbindung vs Nabelschnurblut- FFS



Die folgende Tabelle zeigt die kategorisierten Werte für mütterliche und Nabelschnur- FFS.

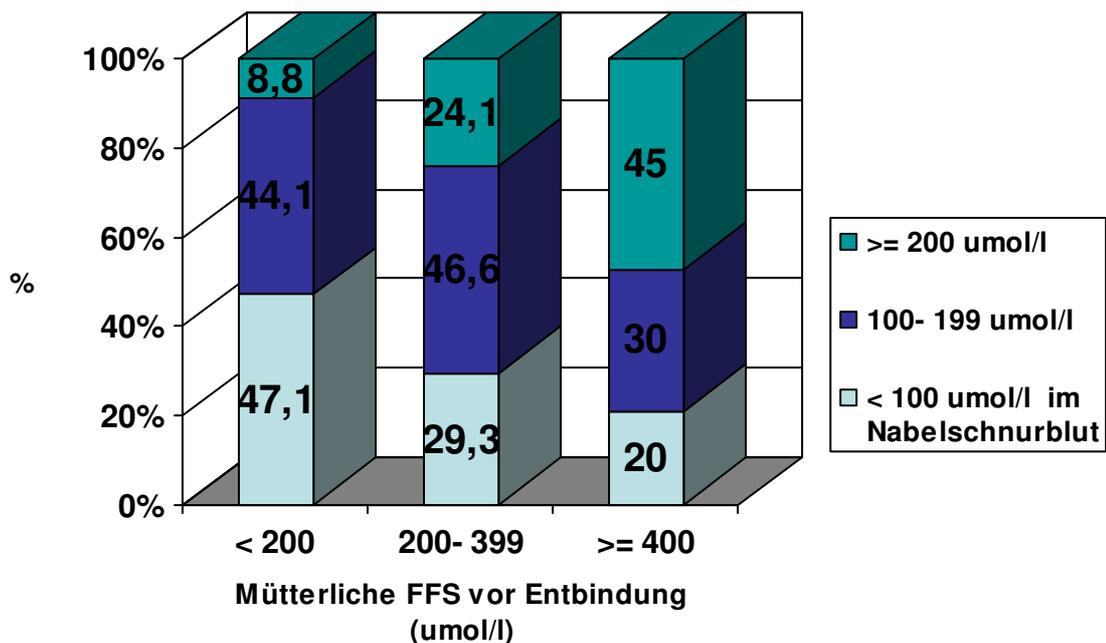
Auch hier findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Gruppen.

Normwerte existieren hierzu nicht.

Tabelle 25: Mütterliche FFS vor Entbindung vs Nabelschnur- FFS

		NS-FFS ($\mu\text{mol/l}$) $p=0,004^*$									
		<100			100-199			≥ 200			
Mat. FFS IBE ($\mu\text{mol/l}$)	Ges.-anzahl Mütter	% der Mütter	Anz.	% der Mütter	% der Kinder	Anz.	% der Mütter	% der Kinder	Anz.	% der Mütter	% der Kinder
<200	34	100	16	47,1	45,7	15	44,1	33,3	3	8,8	13,6
200-399	58	100	17	29,3	48,6	27	46,6	60,0	14	24,1	63,6
≥ 400	10	100	2	20,0	5,7	3	30,0	6,7	5	50,0	22,7
Ges. Kinder	102		35	34,3	100,0	45	44,1	100,0	22	21,6	100,0

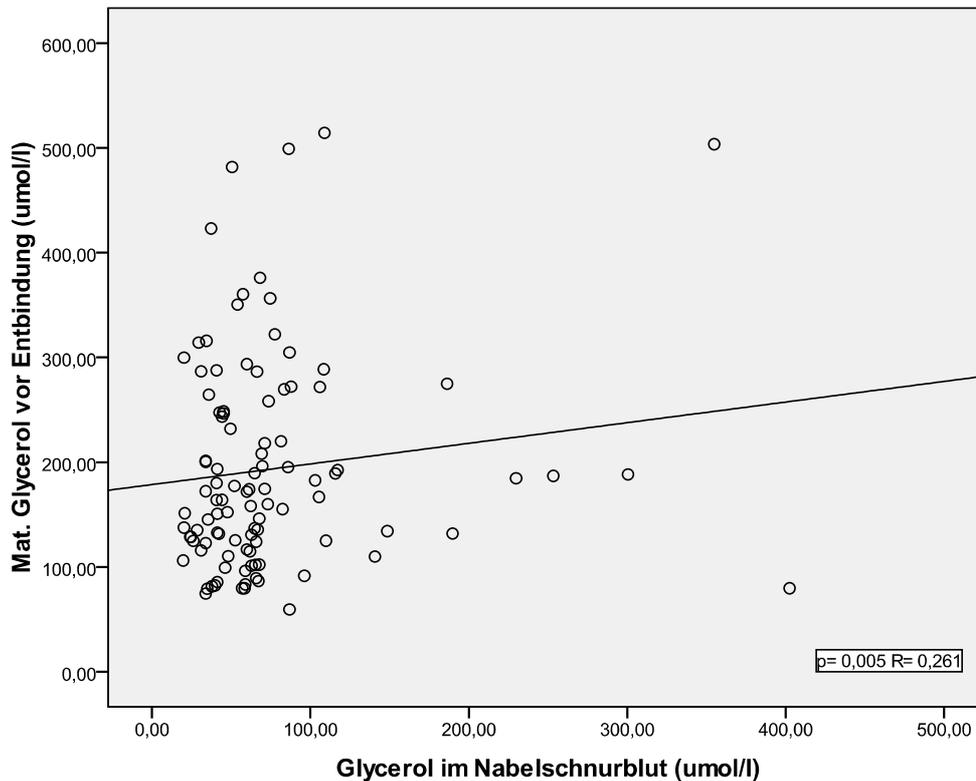
Abb. 26: Prozentualer Anteil der FFS- Werte im Nabelschnurblut, bezogen auf die mütterlichen FFS-Spiegel vor Entbindung
 $p=0,004^*$



4.5.7. Mütterliches Glycerol vor Entbindung vs Nabelschnur- Glycerol

In der linearen Korrelation lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen und kindlichen Glycerolwerte nachweisen.

Abb. 27: Maternales Glycerol vor Entbindung vs Nabelschnurblut- Glycerol



Für die kategorisierten Daten lässt sich kein Zusammenhang zeigen.

4.6. Nabelschnur- Lipide vs Geburtsgewicht, Neugeborenen-BMI und -Fettmasse

4.6.1. Bivariate Korrelation

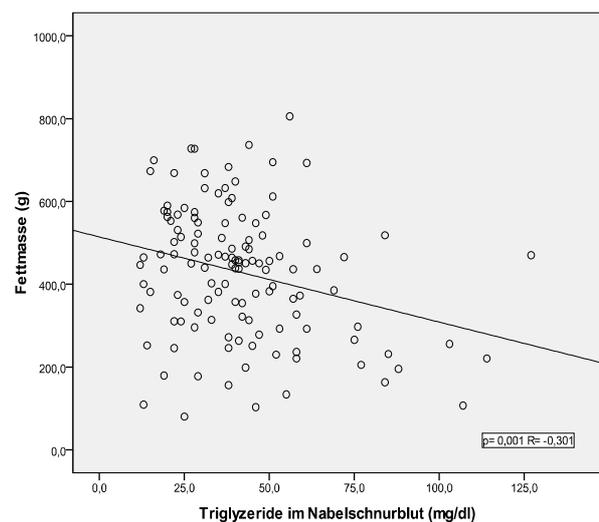
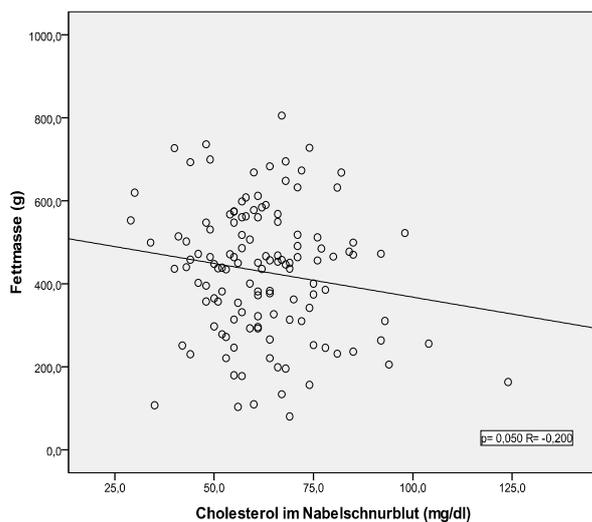
In nachfolgender Tabelle sind alle p- und R-Werte für die linearen Korrelationen der einzelnen Lipidparameter aus dem Nabelschnurblut mit den anthropometrischen Maßen der Neugeborenen zusammengefasst.

Tabelle 26: Bivariate Korrelation Nabelschnur- Lipide vs anthropometrische Parameter der Neugeborenen

	Geburtsgewicht		BMI		Fettmasse	
	p	R	p	R	p	R
NS- Chol	0,040*	-0,180	0,455	-0,064	0,050*	-0,200
NS- TG	0,001*	-0,250	0,004*	-0,246	0,001*	-0,301
NS- LDL	0,049*	-0,168	0,305	-0,088	0,252	-0,102
NS- HDL	0,487	-0,060	0,510	-0,057	0,747	-0,029
NS- FFS	0,368	0,084	0,487	0,065	0,265	0,109
NS- Glycerol	0,202	-0,120	0,219	-0,116	0,121	0,151

Signifikante negative Zusammenhänge ergeben sich für Nabelschnurcholesterol mit Geburtsgewicht und Fettmasse sowie für Nabelschnurtriglyzeride und Geburtsgewicht, BMI und Fettmasse des Neugeborenen. Für Nabelschnur- LDL- Cholesterin findet sich eine positive signifikante Korrelation nur mit dem Geburtsgewicht.

Abb. 28: Signifikanter negativer Zusammenhang für Neugeborenen- Fettmasse und NS- Chol ($p=0,050^*$) bzw. NS- TG ($p=0,001^*$)



4.6.2. Nabelschnur- Cholesterol vs Neugeborenen- Gewichtszentile, BMI und Fettmasse

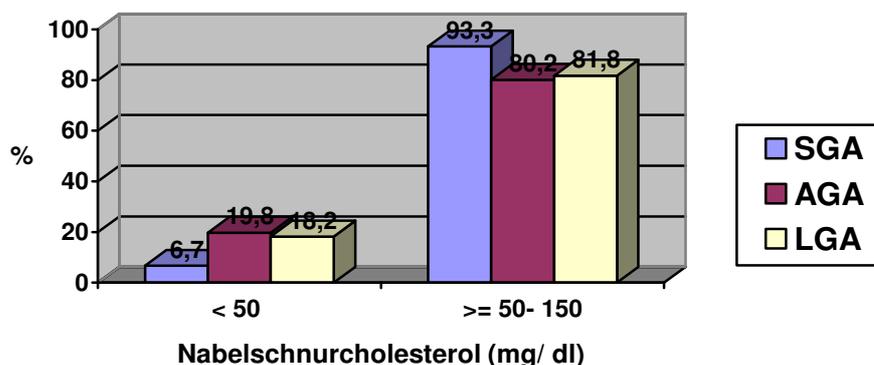
Die Tabelle 27 zeigt das Nabelschnurcholesterol als Kategorien nach Obladen (70), aufgetragen gegen das Geburtsgewicht für SGA-, AGA- und LGA-Neugeborene, entsprechend dem Gestationsalter. Im Gegensatz zur linearen Korrelation lässt sich kein signifikanter Zusammenhang für die kategorisierten Daten nachweisen.

Der weitaus größte Teil der Neugeborenen zeigt Nabelschnurcholesterolwerte von ≥ 50 mg/dl. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den SGA-, AGA- bzw. LGA-Neugeborenen darstellen. Kein Neugeborenes wies Werte >150 mg/dl auf.

Tabelle 27: Nabelschnur- Chol nach Obladen vs Geburtsgewicht

Geb.gewicht	NS- Chol n. Obladen (mg/dl) p=0,465					
	Gesamt		<50		≥ 50	
	Ges. Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
SGA (<10. Perz.)	15	100	1	6,7	14	93,3
AGA ($\geq 10.$ bis <90. Perz.)	111	100	22	19,8	89	80,2
LGA ($\geq 90.$ Perz)	11	100	2	18,2	9	81,8
Ges.	137	100	25	18,2	112	81,8

Abb. 29: Verteilung des Nabelschnur- Cholesterols $</\geq 50$ mg/dl für SGA-, AGA-, LGA- Neugeborene nach dem Geburtsgewicht in Prozent
p=0,465



Zwischen NS- Cholesterol und Neugeborenen- BMI hatte sich kein Zusammenhang zeigen lassen. Für die neonatale Fettmasse gibt es bisher keine Perzentilenkurven. In der linearen Korrelation war ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen NS- Chol und Fettmasse nachweisbar ($p= 0,050^*$; Abb. 28).

4.6.3. Nabelschnur- Triglyzeride vs Neugeborenen- Gewichtspertzenteile, BMI und Fettmasse

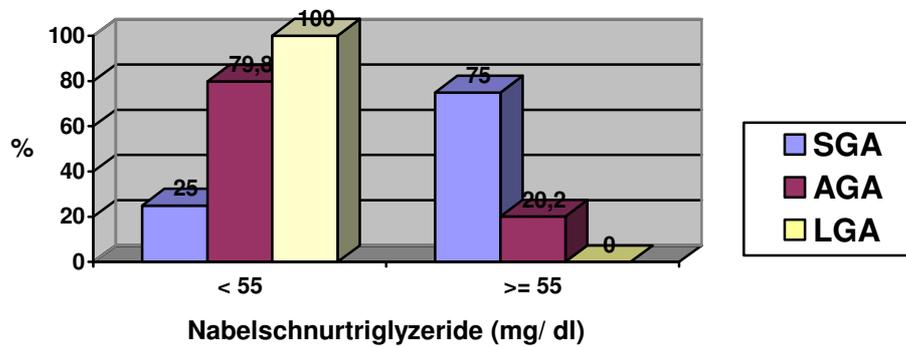
Die Tabellen 28 und 29 zeigen die Nabelschnur- Triglyzeride als Kategorien nach Obladen (70), jeweils aufgetragen gegen Geburtsgewicht und kindlichen BMI für SGA-, AGA- und LGA- Neugeborene, entsprechend dem Gestationsalter.

Tabelle 28: Nabelschnur- TG nach Obladen vs Geburtsgewicht

	NS- TG n. Obladen (mg/dl) $p < 0,001^*$					
Geburtsgewicht			<55 mg/ dl		≥55 mg/dl	
	Ges.	%	Anz.	%	Anz.	%
SGA (<10. Perz.)	15	100	6	40,0	9	60,0
AGA (≥ 10. bis <90. Perz.)	111	100	93	83,8	18	16,2
LGA (≥90. Perz)	11	100	9	81,8	2	18,2
Ges.	137	100	108	78,8	29	21,2

Für das Geburtsgewicht zeigt sich ein negativer signifikanter Zusammenhang mit den Nabelschnur- Triglyzeriden. Zwischen den einzelnen Perzentilen- Untergruppen ergeben sich signifikant unterschiedliche Werte (SGA mean $62,1 \pm 27,5$ mg/dl, AGA $39,7 \pm 20,2$, LGA $35,4 \pm 14,9$).

Abb. 30: Prozentuale Verteilung nach Höhe der Nabelschnur- Triglyzeride ≤ 55 mg/dl auf die jeweiligen Perzentilengruppen des Geburtsgewichtes der Neugeborenen
 $p < 0,001^*$



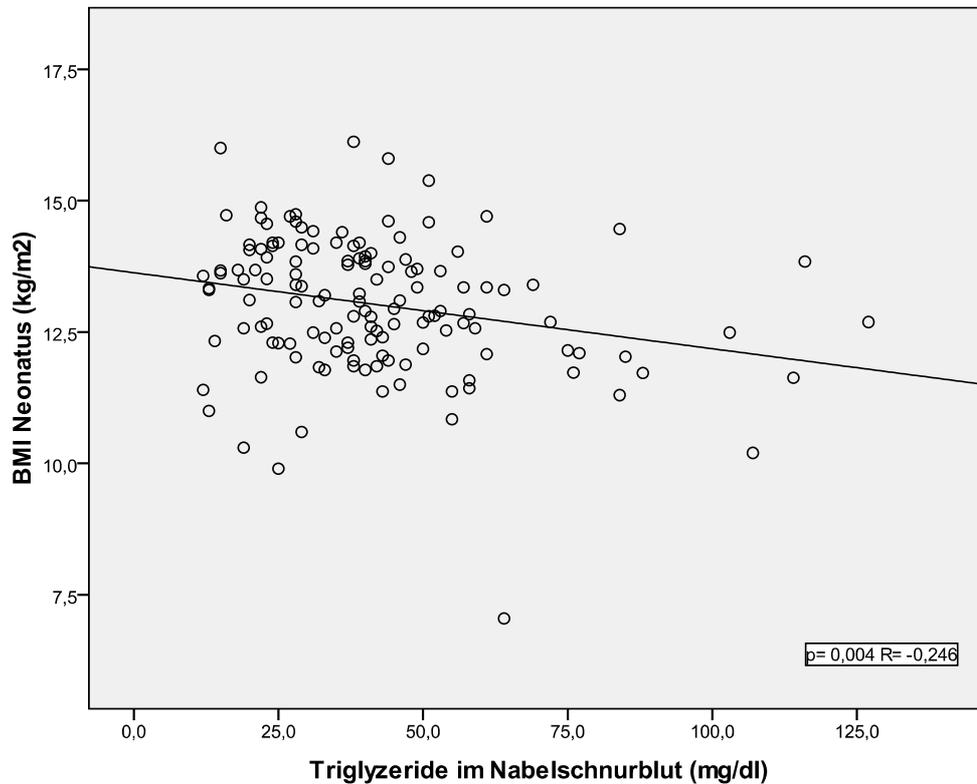
Betrachtet man nun besonders die Gruppe der SGA- Neugeborenen nach Geburtsgewicht, so fällt auf, dass der weitaus höhere Prozentsatz dieser Neugeborenen Nabelschnur- Triglyzeridwerte ≥ 55 mg/ dl aufweist.

Mit dem Man- Whitney- U- Test lässt sich ein signifikanter Unterschied für die Höhe der TG- Nabelschnurwerte zwischen SGA- und non- SGA- Neugeborenen errechnen ($62,1 \pm 27,5$ mg/dl vs. $39,3 \pm 19,7$ mg/dl; $p < 0,001^*$).

Dem entgegen haben alle LGA- Kinder TG- Werte von < 55 mg/dl im Nabelschnurblut.

Auch für BMI- Perzentilen und Nabelschnur- TG lässt sich ein deutlicher Zusammenhang zeigen.

Abb. 31: Signifikanter negativer Zusammenhang des BMI der Neugeborenen mit den NS- Triglyzeridleveln



Die folgende Tabelle zeigt die kategorisierten Daten in Anlehnung an Obladen (70).

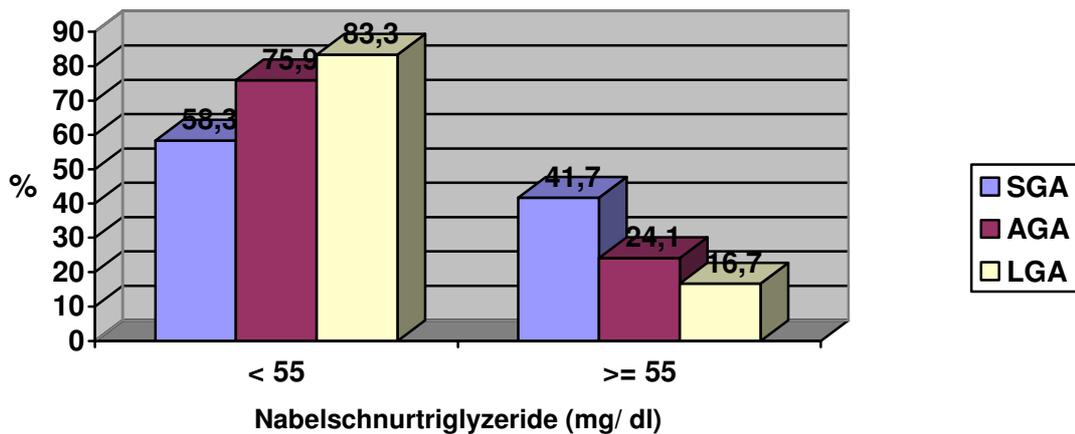
Tabelle 29: Nabelschnur- TG nach Obladen vs Neugeborenen- BMI

	NS- TG n. Obladen (mg/dl) p=0,271					
BMI			<55 mg/dl		≥55 mg/dl	
	Ges.	%	Anz.	%	Anz.	%
<10. Perz.	13	100	8	61,5	5	38,5
≥ 10. bis <90. Perz.	107	100	86	80,4	21	19,6
≥ 90. Perz.	17	100	14	82,4	3	17,6
Ges.	137	100	108	78,8	29	21,2

Neugeborene mit einem BMI unter der 10. Perzentile hatten deutlich häufiger Nabelschnur- TG-Werte ≥ 55 mg/dl als die Neugeborenen mit normalem BMI (38,5 vs 19,6%).

In der Höhe der NS- TG zwischen SGA, AGA und LGA- Neugeborenen (49 vs 41 vs 37 mg/dl) bezogen auf den kindlichen BMI stellen sich keine signifikanten Unterschiede dar. Wie die lineare Korrelation zeigte, besteht jedoch tendenziell ein negativer Zusammenhang ($p=0,004^*$; $R=-0,246$, Abb. 31), d.h. SGA- Kinder haben höhere NS- TG- Werte als LGA- Kinder.

Abb. 32: Höhe der Nabelschnur- Triglyzeride in den jeweiligen Perzentilengruppen des BMI der Neugeborenen in Prozent
 $p=0,326$

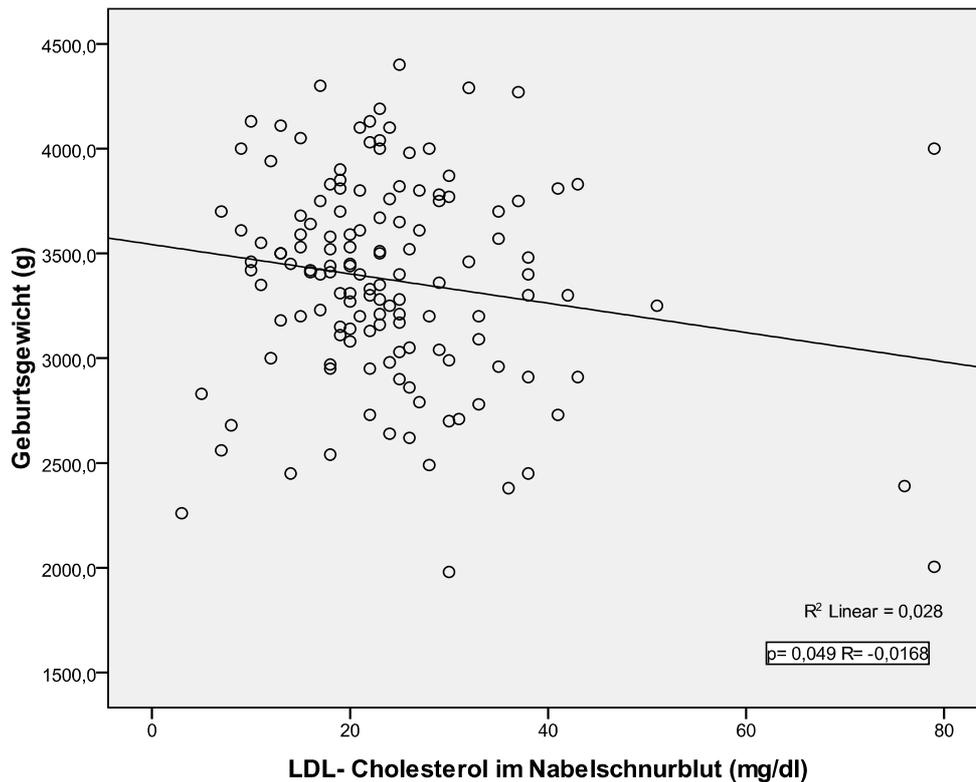


Für die neonatale Fettmasse gibt es bisher keine Perzentilenkurven. In der linearen Korrelation war ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen NS- TG und Fettmasse nachweisbar ($p= 0,001^*$; Abb. 28).

4.6.4. Nabelschnur- LDL- Cholesterol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse

Für Nabelschnur- LDL- Cholesterol zeigte sich nur in der linearen Korrelation ein signifikanter negativer Zusammenhang zum Geburtsgewicht. Weder für kategorisierte Daten noch für BMI oder Fettmasse ließen sich signifikante Zusammenhänge darstellen.

Abb. 33: Signifikanter negativer Zusammenhang des Geburtsgewichts der Neugeborenen mit den NS- LDL- Cholesterolwerten



4.6.5. Nabelschnur- HDL- Cholesterol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse

Für keines der anthropometrischen Maße ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit Nabelschnur- HDL- Cholesterol.

4.6.6. Nabelschnur- FFS vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse

Für keines der anthropometrischen Maße ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit den Nabelschnur- FFS.

4.6.7. Nabelschnur- Glycerol vs Neugeborenen- Gewichtspersentile, BMI und Fettmasse

Für keines der anthropometrischen Maße ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Nabelschnur- Glycerol.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Mit den vorliegenden Daten konnten wir zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft sowie zur Geburt zeigen, dass mütterliche Fettstoffwechselfparameter das fetale Wachstum und die anthropometrischen Maße des Neugeborenen beeinflussen.

So korrelierten mütterliche TG mit dem fetalen Abdominalumfang und mit der Fettmasse des Neugeborenen und mütterliche FFS mit dem fetalen Abdominalumfang und neonatalen Geburtsgewicht, BMI und der Fettmasse.

Für zeitnah zur Entbindung bestimmtes mütterliches Cholesterol, TG, LDL- Cholesterol, FFS und Glycerol fand sich jeweils ein signifikanter Zusammenhang zu den entsprechenden Nabelschnurblutwerten. Während bei LGA- Neugeborenen mütterliche FFS besonders hoch waren, zeigten sich bei SGA- Neugeborenen besonders die Nabelschnur- TG- Werte signifikant erhöht.

5.2. Hintergrund unserer Studienfragestellung

GDM ist eine erstmalig in der Schwangerschaft diagnostizierte Blutzuckerstoffwechselstörung, die Komplikationen für die Mutter und das Ungeborene bergen kann.

Nachdem lange Zeit ein optimierter Glukosestoffwechsel das einzige Maß für die Therapie bei Gestationsdiabetes war, muss man sagen, dass nach wie vor sowohl im Verlauf solcher Schwangerschaften als auch perinatal zahlreiche, teils schwere Komplikationen auftreten. So konnte zwar durch Senkung des mütterlichen Blutzuckerspiegels eine Reduktion der perinatalen

Mortalität erreicht werden, gegenüber einem Normalkollektiv blieb die Morbidität jedoch deutlich erhöht. Viele Arbeiten zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen hyperglykämischer Stoffwechsellage der Mutter und steigender Inzidenz an LGA- Kindern. Jedoch ist auch bei guter Stoffwechseleinstellung der Anteil makrosomer Kinder höher als im Normalkollektiv und es zeigten sich bei sehr strenger BZ- Einstellung deutlich mehr SGA- Kinder mit ebenfalls erhöhter perinataler Morbidität **(46, 54)**.

Vergleicht man Typ II Diabetes mit GDM, so fällt auf, dass Charakteristika und Risikofaktoren sich in hohem Maße entsprechen. Typ II Diabetes wiederum kann man nicht getrennt vom Metabolischen Syndrom betrachten. Hier wird die enge Verzahnung von Glukosestoffwechsel und Fettstoffwechsel besonders deutlich.

In der Literatur wird schon seit langem der Zusammenhang zwischen mütterlichen und kindlichen Lipiden und dem Geburtsgewicht diskutiert. Es ist bekannt, dass es in der Schwangerschaft physiologischerweise zu einem Anstieg von Triglyzeriden, Cholesterin, VLDL, LDL und HDL im Plasma kommt. Bei Adipositas und Diabetes wird dieser Zustand pathologisch verstärkt, da der Organismus aufgrund der Insulinresistenz nicht in der Lage ist, ausreichend kompensatorisch gegenzusteuern, der antilipolytische Effekt des Insulins ist vermindert. Dabei fällt der Anstieg von TG höher, der von HDL geringer aus als bei Stoffwechselgesunden, so dass zusammengefasst bei gestörter Glukosetoleranz erhöhte TG, Gesamtcholesterol, VLDL und FFS und erniedrigte HDL (= Dyslipoproteinämie) resultieren **(41)**.

Knopp et al. geben den schwangerschaftbedingten physiologischen Anstieg der Werte mit Erhöhung auf das 2,5fache für VLDL und TG sowie auf das 1,6fache für LDL im Vergleich zu Werten vor der Schwangerschaft an. HDL steigt bis zur Mitte der Schwangerschaft auf das 1,45fache an, sinkt jedoch bis zum Termin wieder auf das durchschnittlich 1,15fache gegenüber dem Ausgangswert vor der Schwangerschaft ab.

Ausserdem berichten z.B. Arbeiten von Knopp et al. von signifikant höheren mütterlichen Plasma- TG- Werten bei GDM und Diabetes mellitus Typ II im Vergleich zu DM Typ I, IGT und stoffwechselgesunden Schwangeren. Des Weiteren fanden sie einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe der maternalen Plasma- TG und dem für das jeweilige Gestationsalter adjustierten Geburtsgewicht **(43, 48, 55, 58)**.

Neben den zitierten finden sich viele weitere Untersuchungen, sowohl mit positiver Korrelation zwischen maternalen und kindlichen Lipidprofilen und dem Geburtsgewicht als auch ohne diesen Nachweis.

Einer der Hauptgründe dafür ist sicherlich, dass gerade das fetale Wachstum und damit das Geburtsgewicht von einer Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst werden, so z. B. nachgewiesenermaßen vom BMI der Mutter vor der Schwangerschaft, der Gewichtszunahme, dem Geschlecht des Feten usw., jedoch auch durch die Ethnizität, die sozioökonomische Situation, Nikotinabusus, weitere maternale Faktoren wie Präeklampsie und fetale Erkrankungen, die im Rahmen unserer prospektiv durchgeführten Studie nur bedingt ausgeschlossen werden konnten (13, 48, 56, 57, 58, 59).

Ziel unserer Studie war es deshalb, zu untersuchen, ob der Lipidstoffwechsel einen eigenen Einfluss auf das fetale Wachstum hat und somit eventuell einen zusätzlichen Ansatzpunkt für das zukünftige Stoffwechselmanagement bei GDM darstellt. Wert wurde dabei auf etablierte, standardmäßig bestimmbare Parameter gelegt, die in der täglichen Praxis erfassbar sind.

Dazu wurden jeweils zum gleichen Untersuchungszeitpunkt biometrische Werte des Feten sonografisch erhoben sowie laborchemisch die ausgewählten Parameter des Lipid- bzw. Glukosestoffwechsels der Mutter bestimmt.

Direkt nach der Entbindung wurden die gleichen Laborparameter aus dem Nabelschnurblut bestimmt und das Neugeborene innerhalb von 72 Stunden post natum vermessen. Als Makrosomie wurden dabei jeweils ein Abdominalumfang bzw. Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters definiert.

5.3. Mütterliche Lipide und Wachstum

Mütterliches Cholesterol, Triglyzeride und FFS zum Zeitpunkt der Diagnose zeigten eine positive Korrelation zum sonografisch gemessenen fetalen Abdominalumfang bei Diagnose. Für Glycerol, LDL- und HDL- Cholesterol fand sich kein Zusammenhang mit dem fetalen Abdominalumfang zu Studienbeginn.

Betrachtet man noch einmal genauer die Lipidwerte der Patientinnen bei Studieneintritt, also vor dem Einsetzen einer Therapie, so zeigt sich hier deutlich die Verzahnung von Glukose- und Fettstoffwechsel: von den innerhalb unserer Studie behandelten Patientinnen mit

diagnostiziertem GDM lagen nur 15 % der Frauen unter dem von der ADA/ DDG 1999 empfohlenen Höchstwert von 200 mg /dl für Cholesterin. Für TG waren es nur 12,5% die unter der empfohlenen Höchstmarke von 150 mg/dl blieben, für LDL immerhin 29,2% (empfohlen <100 mg/dl). Die von der ADA/ DDG formulierten Grenzwerte gelten jedoch für ein nichtschwangeres Kollektiv. Normwerte für diese Parameter bei Vorliegen einer Schwangerschaft existieren bisher nicht.

Aus der positiven Korrelation zum fetalen Abdominalumfang bei Diagnose könnte man somit annehmen, dass die zu diesem recht frühen Zeitpunkt (durchschnittliches Gestationsalter bei Diagnose $26,15 \pm 4,34$ SSW) entstandene Makrosomie auch durch den entgleisten Fettstoffwechsel mit verursacht sein könnte. Dabei kommt es durch die maternale Hyperglykämie zu einem fetalen Hyperinsulinismus und Steigerung der fetalen Lipogenese mit vermehrter Anlage vor allem stammnaher subkutaner Fettdepots, die durch Messung des fetalen Abdominalumfangs mittels Sonografie gut zugänglich sind.

Es ist bekannt, dass Unterschiede des Geburtsgewichtes in hohem Maße vom Anteil des subkutanen Fettgewebes abhängig sind, das der Fetus ausbildet.

Nach der Entbindung verwendeten wir zur Berechnung der neonatalen Fettmasse eine von Catalano et al. entwickelte Formel (51). Es zeigte sich, dass die mütterlichen TG- Werte, aber auch FFS und Glycerol als deren Spaltprodukte, zum Zeitpunkt der Entbindung positiv mit der Fettmasse des Neugeborenen korreliert waren.

Neben der Fettmasse wurden nach der Entbindung mit den vom Neugeborenen erhobenen anthropometrischen Parametern der kindliche BMI und die Gewichtspertzenteile nach Voigt bestimmt. Diese wurden ebenfalls jeweils mit den mütterlichen Lipidparametern zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme vor der Entbindung korreliert

Für unsere Population konnten wir einen Zusammenhang zwischen mütterlichen TG und neonataler Fettmasse, aber nicht zwischen mütterlichen TG und Geburtsgewicht bzw. BMI des Neugeborenen zeigen. Ursächlich sind möglicherweise die Höhe der Triglyzeridspiegel und das Vorhandensein des GDM. In einer Arbeit von Knopp et al., welche einen Zusammenhang zwischen Lipiden und Geburtsgewicht beschrieb, wurden GDM und Triglyzeridwerte von mehr als 200 bzw. mehr als 250mg/dl (entspr. > 2,30 bzw. > 2,80 mmol/l) als limitierende Faktoren dieser Korrelation angegeben (60).

Mütterliche FFS und Glycerol hingegen waren sowohl mit neonataler Fettmasse als auch mit Geburtsgewicht und Neugeborenen- BMI korreliert.

Bei näherer Betrachtung der Daten zeigte sich, dass Mütter von LGA- Kindern (bezogen auf das Geburtsgewicht), signifikant höhere FFS- Spiegel vor der Entbindung hatten als Mütter von SGA- oder AGA- Kindern.

Zusammenfassend lässt sich für unser Kollektiv sagen, dass die neonatale Fettmasse mit mütterlichen TG, FFS und Glycerol korreliert, wobei Mütter von LGA- Kindern signifikant höhere FFS- Werte zeigen.

Ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Gesamt-, LDL- und HDL- Cholesterol und anthropometrischen Daten des Neugeborenen existierte nicht. Couch et al. konnten für diätetisch behandelte Schwangere mit GDM ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Höhe der Lipide und Geburtsgewicht nachweisen (61).

5.4. Mütterliche und fetale Lipide

Mütterliche TG, Gesamt- und LDL- Cholesterol sowie Glycerol und FFS bei der letzten Blutentnahme vor Entbindung korrelierten mit den entsprechenden Werten aus dem Nabelschnurblut. Für HDL ließ sich keine Korrelation zwischen maternalen und Nabelschnurwerten darstellen.

Über die Jahre wurden folgende Transportvorgänge innerhalb der Plazenta dargestellt: die Spaltung von Triglyzeriden durch die plazentare Lipoproteinlipase in FFS sowie für FFS die passive Diffusion entlang eines materno- fetalen Gradienten.

VLDL, HDL und LDL werden hauptsächlich in der früheren Schwangerschaft mittels Lipoprotein- Rezeptoren in die Plazenta aufgenommen und nach Spaltung durch die LPL zum Feten geschleust, während in der späteren Schwangerschaft die Cholesterol- Biosynthese durch den Feten selbst an Bedeutung gewinnt (42).

Der bei Adipositas und Diabetes in der Schwangerschaft pathologisch verstärkte Anstieg von Triglyzeriden, Gesamt-, VLDL-, LDL- und HDL- Cholesterol im Plasma kann also hier über folgenden Mechanismus zur Erhöhung auch der fetalen Werte führen:

Da die LPL- Aktivität in der Plazenta bei Diabetes im Vergleich zur Fettgewebs- LPL nicht vermindert ist und in Plazenten aus diabetischen Schwangerschaften höhere TG- Spiegel gefunden wurden (62), ist hier davon auszugehen, dass eine Aufspaltung der TG durch die Plazenta und ein dem Gradienten folgender Transport als FFS zum Feten erfolgen. Dort finden

eine Verstoffwechslung der FFS sowie eine zumindest teilweise Resynthese zu TG statt. Hiermit ließen sich unsere mit den mütterlichen Lipiden positiv korrelierten Werten aus dem NS-Blut für TG, sowie für FFS und Glycerol als deren Spaltprodukte, erklären. Denkbar wäre dies analog auch für Cholesterol, für das sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen mütterlichen und kindlichen Werten darstellen lässt.

Diskutiert wird auch, ob die Plazenta als eine Art physiologische Schranke wirkt, die einen erhöhten FFS- Transfer zum Feten limitiert.

Bezogen auf unsere Untersuchung spräche für diese These, dass zwar nur 8 % der Mütter vor der Entbindung normale Triglyzeridwerte von $< 150\text{mg/dl}$ entsprechend der Empfehlungen der ADA/ DDG (bei fehlenden Normwerten für die Schwangerschaft) hatten, wir aber erst ab einem Schwellenwert mütterlicher TG von $\geq 250\text{mg/dl}$ Kindern mit signifikant höherem NS- TG fanden. In der Gruppe der Frauen mit massiver Hypertriglyzeridämie ($\geq 300\text{mg/dl}$) war auch der höchste Anteil an Kindern mit erhöhten NS- TG zu finden: dieser betrug 35,7 %. In Anlehnung an von Obladen publizierte Normwerte für kindliches TG wurden Werte $\geq 55\text{mg/dl}$ als erhöht definiert.

Das hieße, dass eventuell ein übermäßiger TG- Übertritt bis zu mütterlichen Plasmakonzentrationen von $< 250\text{mg/dl}$ für TG durch die Plazentaschranke verhindert werden könnte. Ob und warum dieser Regulationsmechanismus oberhalb von 250mg/dl versagt und es damit auch beim Feten zu proportional ansteigenden TG- Werten kommt, wie es unsere Studie zeigt, wäre ebenso in weiteren Studien zu untersuchen wie die Auswirkungen auf die weitere Entwicklung hinsichtlich Stoffwechselstörungen beim Heranwachsenden. Interessant ist hierbei, dass die SGA- (bezogen auf das Geburtsgewicht) Neugeborenen signifikant höhere Nabelschnur-TG- Werte aufwiesen. Während alle LGA- Kinder $< 55\text{mg/dl}$ lagen, hatten 75 % der SGA- Kinder NS- TG- Werte $\geq 55\text{mg/dl}$.

Betrachtet man allerdings den von ADA/ DGG für Nichtschwangere empfohlenen Wert für TG von 150mg/dl als obere Normgrenze und geht von einem physiologischen Anstieg um das bis zu 2,5fache nach Knopp aus (41), dann erhält man einen oberen Normgrenzwert von 375mg/dl für Schwangere, der von unseren Probandinnen mit wenigen Ausnahmen eingehalten wurde. Es ist zu vermuten, dass die erfolgte Therapie die Lipidwerte der Schwangeren beeinflusst, denn so fanden beispielsweise Merzouk et al. bei einem Kollektiv von Schwangeren mit Typ I DM, dass schlechte BZ- Einstellung zu einer ungünstigen Beeinflussung des Lipidprofils sowohl

mütterlicherseits als auch (besonders bei LGA-) Neugeborenen führt. Das unterstreicht den hohen Stellenwert einer guten Stoffwechselkontrolle. Gut eingestellte Schwangere mit DM I und deren Neugeborene unterschieden sich nämlich in ihren Lipidprofilen nicht von einem gesunden Normalkollektiv (63).

Andere Untersucher fanden keine korrelierenden maternalen und fetalen Lipidspiegel für diabetische Schwangerschaften (61). Hierfür werden verschiedene Faktoren ins Feld geführt, darunter beispielsweise die Rolle plazentarer Durchblutungsstörungen z.B. bei Präeklampsie.

Möglicherweise wäre die beschriebene Barrierefunktion auch eine Erklärung dafür, dass kein Kind unseres Studienkollektivs die von Obladen publizierten Normwerte für Chol von 150 mg/dl überschritt, obwohl nur 15 % der mütterlichen Werte unter dem empfohlenen Höchstwert von 200mg/ dl lagen und trotzdem eine positive Korrelation zwischen maternalen und NS- Werten auftrat:

Mütter mit Normcholesterinämie (Normwert < 200mg/dl für Erwachsene mit DM lt. ADA/DDG) bei der letzten Blutentnahme vor Entbindung hatten in 63,6 % der Fälle Kinder mit Nabelschnur- Cholesterinwerten < 50 mg/dl. Mit steigenden mütterlichen Cholesterinwerten stieg auch der Anteil der Neugeborenen mit Nabelschnur- Cholesterin > 50mg/dl.

Plösch et al. beschreiben den Leber- X- Rezeptor, der ein Schlüsselregulator des gesamten Cholesterol- Metabolismus ist und auch in der Plazenta nachgewiesen wurde und an dieser Stelle als Regulator für den Transport von der Mutter zum Feten fungieren könnte (64).

Andererseits beschreiben Herrera et al. im Bezug auf die Cholesterolsynthese eine abnehmende Bedeutung des Transfers über die Plazenta bei zunehmender fetaler Cholesterolsynthese mit steigenden Schwangerschaftsalter, so dass auch endogene Regulationsmechanismen des Feten denkbar wären (42).

Auch an dieser Stelle sei ein Augenmerk auf die BZ- Stoffwechselkontrolle der Mutter gelegt (63), da Hyperglykämie und Hyperinsulinämie im Portalkreislauf des Feten analog zum postnatalen Leben zu einer gesteigerten endogenen VLDL- Synthese in der Leber führen und damit konsekutiv zum Anstieg der aus VLDL entstehenden LDL.

Obwohl ein physiologischer Anstieg in der Schwangerschaft auch für HDL postuliert wird, konnten wir dies für unser Kollektiv nicht bestätigen. Laut Knopp et al. steigt HDL bis zur Mitte

der Schwangerschaft, um dann wieder abzusinken und um den Termin herum noch etwa 1,15fach erhöht zu sein gegenüber den prägestationellen Werten. Dieser Anstieg fällt allerdings bei gestörter Glukosetoleranz niedriger aus, so dass sich hier niedriges HDL und der physiologische Anstieg im Rahmen der Schwangerschaft möglicherweise ausgleichen bzw. die bereits erwähnte Dyslipoproteinämie (erhöhte TG, Gesamt-, VLDL- Chol und FFS und erniedrigte HDL) resultiert.

In dieser Arbeit wird auch ein möglicher Einfluß des erniedrigten HDL im Sinne einer Verminderung des Geburtsgewichts bzw. der Geburtslänge erörtert, da ein Einfluß der Apolipoproteine A-I und A-II auf Geburtsgewicht und –länge bekannt sind und beide Hauptapolipoproteine von HDL sind **(41)**.

Als weitere Einflußfaktoren auf mütterliches und fetales Lipidprofil unabhängig vom Diabetes lassen sich in der Literatur auch Arbeiten finden, nach denen sich beispielsweise der Geburtsmodus oder das Vorhandensein einer Präeklampsie oder IUGR auf mütterliches oder fetales Lipidprofil auswirken **(65, 66)**.

Im Tierexperiment konnten Montoudis et al. außerdem einen deutlichen Einfluß der Ernährungsweise auf Lipidspiegel und fetales Wachstum zeigen. Bei Kaninchen, die mit einer cholesterinangereicherten Diät gefüttert wurden, fand man am Ende der Schwangerschaft deutlich höhere Cholesterol- und Lipoproteinspiegel bei insgesamt niedrigerem Geburtsgewicht als in der Kontrollgruppe **(67)**.

In Übereinstimmung mit unseren Daten fanden Ortega et al. eine signifikante Korrelation zwischen maternalen und fetalen Gesamt- und LDL- Cholesterolwerten unabhängig von der Diät.

Dabei korrelierten die Cholesterolwerte der Neugeborenen positiv mit den mütterlichen Werten aber negativ mit Geburtsgewicht und Fettmasse **(68)**.

In einer Übersichtsarbeit von Bansal et al werden Schwangerschaft selbst und auch die Ernährung als wichtige Einflußfaktoren auf den mütterlichen und daraus folgend auf den fetalen Lipidspiegel dargestellt. Als weitere Einflußfaktoren werden hier auch Plazentainsuffizienz, monogene Erbfehler und die mütterliche Glukosetoleranz genannt **(69)**.

5.5. Fetale Lipide und Wachstum

Während es für mütterliches Cholesterol und LDL vor Entbindung keine Korrelationen mit den anthropometrischen Daten des Neugeborenen gegeben hatte, fanden sich jedoch signifikante Zusammenhänge für NS- Cholesterol mit Geburtsgewicht und Fettmasse, für NS- TG mit Geburtsgewicht, Neugeborenen- BMI und Fettmasse sowie für NS- LDL mit dem Geburtsgewicht.

Für NS- HDL, aber auch für NS- Glycerol und -FFS ergaben sich keine Korrelationen zu anthropometrischen Daten des Neugeborenen.

Betrachtet man NS- TG ($<$ und $\geq 55\text{mg/dl}$, nach Obladen) und die Gewichtsperzentilen für das Geburtsgewicht und den Gewichts- /Längen- Quotienten, so ist der Anteil von Kindern mit TG $\geq 55\text{mg/dl}$ in der Gruppe der SGA- Neugeborenen am höchsten- im Gegensatz zu unseren Erwartungen besteht hier eine negative Korrelation. Keines der LGA- Kinder, aber 75 % der SGA- Kinder hatte TG- Werte $\geq 55\text{mg/dl}$.

LPL wird von den Kapillarendothelzellen exprimiert, mit besonders hoher Dichte im Fett- und Muskelgewebe. Eine mögliche Erklärung wäre, dass aufgrund der niedrigeren Fettgewebsmenge bei SGA- Kindern mit verminderten Vorkommen der LPL die durch die Mutter bereitgestellten TG nur langsamer bzw. zu einem geringeren Teil zu FFS und Glycerol hydrolysiert werden können, so dass höhere kindliche Plasma- TG- Spiegel resultieren. Im Gegenzug würden niedrige TG bei LGA- Neugeborenen für ein aufgrund des vermehrten Fettgewebes erhöhtes LPL- Aufkommen sprechen. Wang und Jones et al. fanden ebenfalls hohe TG- Werte bei SGA- Neugeborenen, vor allem bei Kindern unterhalb der zehnten Perzentile (**71, 72**). SGA- Neugeborene scheinen aufgrund des Mangels an Fettgewebe eine beeinträchtigte TG- Utilisation zu haben.

Das Zusammentreffen von SGA, erhöhtem NS- Cholesterol und den zugehörigen Müttern mit den höchsten Cholesterol- und LDL- Werten wie von Ortega beschrieben, konnten wir nicht nachweisen (**68**).

Auch Couch et al. konnten für diätetisch behandelte Schwangere mit GDM keinen Zusammenhang zwischen Höhe der Lipide und Geburtsgewicht nachweisen (**61**).

6. Zusammenfassung und Ausblick

In einem Kollektiv von 187 Schwangeren mit diagnostiziertem Gestationsdiabetes fanden wir einen starken Einfluss der mütterlichen Lipide auf die fetalen Lipidwerte und auf das fetale Wachstum. Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Arbeiten betrachtete unsere Studie dabei mehrere Zeitpunkte im Verlauf der Schwangerschaft. So konnten wir an einem Kollektiv mit engmaschig kontrolliertem Glukosestoffwechsel zeigen, dass zirkulierende mütterliche Lipide mit dem fetalen Wachstum korrelieren.

Unsere Studie hat sowohl einen Einfluß der mütterlichen Cholesterin-, Triglyzerid- und LDL-Cholesterinwerte sowie FFS und Glycerol auf die Höhe dieser Parameter im Nabelschnurblut und das kindliche Wachstum gezeigt als auch den Zusammenhang zwischen den Werten von Triglyzeriden und Cholesterol im Nabelschnurblut und mit kindlichen Wachstumsparametern zum Zeitpunkt der Geburt.

Es ist bekannt, dass unabhängig von Begleiterkrankungen die Nabelschnurwerte für TG, Cholesterol und Lipoproteine jeweils niedriger sind als die maternalen und dass es in der Schwangerschaft auch ohne Auftreten eines GDM zum physiologischen Anstieg der Fettstoffwechselfparameter kommt.

Kontroverse Daten gibt es jeweils zur Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Lipiden, wofür verschiedene Einflußfaktoren ins Feld geführt werden, zu denen unter anderem Geburtsmodus oder das Vorhandensein einer Präeklampsie oder IUGR bzw. Plazentainsuffizienz und monogene Erbfehler gehören (65, 66, 69). Diese Parameter waren in unserer prospektiv durchgeführten Studie nur zum Teil über Ausschlußkriterien beeinflussbar.

Wir konnten jedoch für mütterliche TG, Glycerol, FFS, Cholesterol und LDL zeigen, dass diese mit den entsprechenden Parametern aus dem Nabelschnurblut korrelierten.

Auch zur Beeinflussung des kindlichen Geburtsgewichtes durch mütterliche und Nabelschnurlipide werden in der Literatur verschiedene Faktoren angegeben. Hier seien nur stellvertretend Therapie mit Diät/ Insulin als auch ganz allgemein die Konstitution der Eltern, Gewicht der Mutter vor und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft genannt.

Im Bezug auf das fetale Wachstum fanden wir für maternale TG und FFS einen Zusammenhang sowohl während der Schwangerschaft als auch mit den anthropometrischen Daten des Neugeborenen. Die beste Korrelation ließ sich für die Fettmasse des Neugeborenen darstellen.

Das überraschendste Ergebnis unserer Studie war, dass die fetalen TG- Werte negativ mit dem Geburtsgewicht korreliert waren. Es zeigten sich signifikant höhere TG- Spiegel bei SGA- Neugeborenen verglichen mit AGA- oder LGA- Kindern.

Verantwortlich für den Abbau von TG sind Lipasen, welche die TG zu Glycerol und FFS aufspalten. Erst dann können diese für den Stoffwechsel genutzt oder in andere Gewebe, z.B. Fettgewebe eingebaut werden.

Da die Bildung von Lipoproteinlipase eng mit der Entwicklung des Fettgewebes zusammenhängt, vermuten wir, dass SGA- Neugeborene aufgrund der niedrigeren Fettmasse eine niedrige LPL- Aktivität haben könnten. Damit könnte eine verminderte Spaltung von TG zu erhöhten Leveln zirkulierender TG führen. Hingegen wären die niedrigen TG- Level bei LGA- Neugeborenen das Ergebnis gesteigerter LPL- Aktivität ausgehend von ihrer vermehrten Fettmasse sowie der durch Insulin geförderten Expression von LPL.

Der gesamte Fettstoffwechsel mit seinen verschiedenen Vernetzungen und Einflussgrößen stellt speziell im Bezug auf das System von schwangerer Frau, Plazenta und Fetus ein noch in großen Teilen unerforschtes Gebiet dar.

Besonders im Hinblick auf das steigende Lebensalter bei Familienplanung und die Zunahme von Adipositas, Glukose- und Fettstoffwechselstörungen schon im jüngeren Alter sollten hier therapeutische Möglichkeiten gefunden werden, die eine Optimierung des gesamten Stoffwechsels und damit Vermeidung bzw. Verminderung von (Folge-) Erkrankungen nicht nur ausserhalb sondern auch während der Schwangerschaft und speziell im Hinblick auf die spätere Gesundheit des Ungeborenen bieten.

Dazu werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um letztendlich jene aussagekräftigen diagnostischen Parameter zu finden und zu kombinieren, die in der jeweiligen Situation der Schwangerschaft und ihrer Begleitumstände zur optimalen Vorsorge und Therapie von Mutter und Kind führen, um Morbidität und Mortalität weiter senken zu können.

7. Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
(Ges)Chol	(Gesamt-)Cholesterin
(Nü)BZ	(Nüchtern-) Blutzucker
AC	(fetaler) Abdominalumfang
ADA	American Diabetes Association
Anz	Anzahl
AU	Abdominalumfang
BIP	Biparietaler Schäeldurchmesser, ultrasonografisch gemessen
BMI	body mass index (kg/m^2)
BZTP	Blutzuckertagesprofil
CTG	Kardiotokogramm
DDG	Deutsche Diabetes- Gesellschaft
DM (I, II)	Diabetes mellitus (Typ I, Typ II)
entry	Zeitpunkt des Studieneintritts
FFS	Freie Fettsäuren
FL	Femurlänge
GA	Gestationsalter
GDM	Gestationsdiabetes
HDL	High density lipoproteins
HPL	Humanes Plazentalactogen
IDL	Intermediate density lipoproteins

IGT	Impaired Glucose Tolerance
IBE	Zeitpunkt der letzten Blutentnahme vor der Entbindung
LDL	Low density lipoproteins
LGA	Large for Gestational Age
LPL	Lipoproteinlipase
MW, mean	Mittelwert
n	Fallzahl
NS	Nabelschnur
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
pp	Postprandial
Quicki	Quantitative insulin sensitivity check index
SD	Standardabweichung
SGA	Small for Gestational Age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TG	Triglyzeride
VLDL	Very low density lipoproteins
WHO	World Health Organisation

8. Literaturverzeichnis

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the 4th International Workshop- Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl.):161-67.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DDG 2001. *Frauenarzt* 2001;8:891-99.
3. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25 Suppl 1:S94-S96.
4. Kainer F. Diabetes und Schwangerschaft. *gynäkol prax* 2001;25:419-26.
5. Reece EA, Homko C, Wiznitzer A. Metabolic Changes in Diabetic and Nondiabetic Subjects During Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1994;Vol 49 No 1 :64-71.
6. Kalkhoff R. Impact of Maternal Fuels and Nutritional State on Fetal Growth. *Diabetes* 1991;40:61-65.
7. Michlin R, Oettinger M, Odeh M, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J* 2000;2 (1):10-3.
8. Bo S, Menato G, Lezo A, et al. Dietary Fat and Gestational Diabetes. *Diabetologia* 2001;44:972-78.
9. Wolfe HM, Zador IE, Gross TL, et al. The clinical utility of maternal body mass index in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(5 Pt 1):1306-10.
10. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, et al. Racial/ Ethnicity and Other Risk Factors for Gestational Diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135:965.
11. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effects of Diabetes in Pregnancy on Offspring: Follow- Up Research in The Pima Indians. *J Matern Fetal Med* 2000;9 (1):83-88.
12. Schäfer U, Dupak J, Heinze T, et al. Glukosetoleranz in der Schwangerschaft und Fruchtwasserinsulin bei der Geburt. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996;56:414-17.
13. Schaefer-Graf U, Kjos S, Kilavuz Ö, e al. Determinants of Fetal Growth at Different Periods of Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:193-98.
14. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, et al. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):758-63.

15. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, et al. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161 (3):593-99.
16. Seely E, Solomon C. Insulin Resistance and Its Potential Role in Pregnancy- Induced Hypertension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88 (6):2393-98.
17. Barden A, Singh R, Walters B, et al. Factors predisposing to pre-eclampsia in women with gestational diabetes. *J Hypertens* 2004;22(12):2371-78.
18. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27 (2):177-82.
19. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, et al. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy : association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002;25(3):560-564.
20. Goldman M, Kitzmiller J, Abrams B, et al. Obstetric Complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes* 1991;40 (2):79-82.
21. Schäfer- Graf U, Vetter K. Diabetes und Schwangerschaft. *Therapeutische Umschau* 1999;56 (10):572-76.
22. Major C, DeVeciana M, et al. Recurrence of Gestational Diabetes: Who is at Risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1038-42.
23. Rosak C, Bachmann W, Grünekle D, et al. *Angewandte Diabetologie*. Uni- Med- Verlag, 2000.
24. Langer O. Maternal Glycemic Criteria for Insulin Therapy in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 (2):B 91-B 98.
25. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, et al. Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2006;55:792-97.
26. Lin C, Wen S, Wu Y, et al. The postpartum metabolic outcome of women with previous gestational diabetes mellitus. *Med J* 2005;28 (11):794-800.
27. Seeds J, Peng T. Does Augmented Growth Impose an Increased Risk of Fetal death? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (2):316-22.
28. Persson B, Hanson U. Neonatal Morbidities in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 (2):B 79-B 84.
29. Raychaudhuri K, Maresh M. Glycemic Control Throughout Pregnancy and Fetal Growth in Insulin- Dependent Diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95 (2):190-194.
30. Schaefer U, Songster G, Xiang A, et al. Congenital Malformations in Offspring of Women with Hyperglycemia First Detected during Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177 (5):1165-71.

31. Pettitt D, Knowler W. Long- Term Effects of the Intrauterine Environment, Birth Weight, and Breast- Feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 (2):138-41.
32. Phillips D. Birth Weight and the Future Development of Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 (2):B150-B155.
33. Mikulandra F GJBI, et al. The Effect of High Birth Weight (4000g or more) on The Weight and Height of Adult Men and Women. *Coll Antropol* 2000;24 (1):133-36.
34. Knopp R, Magee M, Raisys V, et al. Metabolic Effects of Hypocaloric Diets in Management of Gestational Diabetes. *Diabetes* 1991;40 (2):165-71.
35. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, et al. Association of Breast-feeding and Early Childhood Overweight in Children From Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:1105-7.
36. Boden G, Shulman G. The fatty acids in Obesity and Type 2 Diabetes: defining their Role in the Development of Insulin Resistance and β - Cell Dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32 (3):14-23.
37. Klinke R, Silbernagl S, et al. Ernährung, Energiehaushalt und Stoffwechsel. In: Georg Thieme Verlag, ed. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, New York: 1996:366-70.
38. De Graaf J, Veerkamp M, Stalenhoef A. Metabolic Pathogenesis of Familial Combined Hyperlipidaemia with Emphasis on Insulin Resistance, Adipose Tissue Metabolism and Free Fatty Acids. *J R Soc Med* 2002;95 (42):46-53.
39. Gibbons G, Brown A, Wiggins D, et al. The Roles of Insulin and Fatty Acids in the Regulation of Hepatic Very- Low- Density Lipoprotein Assembly. *J R Soc Med* 2002;95 (42):23-32.
40. McGarry J. What if Minkowski had been ageusic? An alternative Angle on Diabetes. *Science* 1992;258:766-70.
41. Knopp R, Warth M, Charles D, et al. Lipoprotein metabolism in Pregnancy, fat Transport to the Fetus, and the effects of Diabetes. *Biol Neonate* 1986;50 (6):297-317.
42. Herrera E, Amusquivar E, López- Soldado I, et al. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006;65 (3):59-64.
43. He B, Li S, Wang W, et al. Maternal serum lipid at 36-42 weeks' gestation and their relationship to newborn weight in pregnant women with gestational diabetes mellitus and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39 (10):675-77.
44. Enquobahrie D, Williams M, Qiu C, et al. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70 (2):134-42.
45. Reece E, Coustan D, Sherwin R, et al. Does intensive Glycemic Control in Diabetic Pregnancies Result in Normalization of Other Metabolic Fuels? *Am J Obstst Gynecol* 1991;165 (1):126-30.

46. Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic Control in Gestational Diabetes Mellitus- How tight is tight enough: Small For Gestational Age versus Large For Gestational Age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161 (3):646-53.
47. Buchanan T, Kjos S, Montoro N, et al. Use of Fetal Ultrasound to select Metabolic Therapy for Pregnancies Complicated by Mild Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-83.
48. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005;22 (1):21-25.
49. Hiramatsu Y, Masuyama H, Mizutani Y, et al. Heavy- fo-r Date- Infants: Their Backgrounds and Relationship with Gestational Diabetes. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26 (3):193-98.
50. Merzouk H, Meghelli- Bouchenak M, Loukidi B, et al. Impaired Serum Lipids and Lipoproteins in Fetal Macrosomia Related to Maternal Obesity. *Biol Neonate* 2000;77:17-24.
51. Catalano P, Thomas A, Avallone A, et al. Anthropometric estimation of neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173 (4):1176-81.
52. Voigt M, Schneider K, Jährig K. 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.
53. Hadlock F, Harrist R, Sharman R, et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(3):333-37.
54. Langer O, Mazze R. The relationship between large -for- gestational- age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159 (6):1478-83.
55. Knopp R, Magee M, et al. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. *Diabetes Care* 1992;15 (11):1605-13.
56. Knopp R, Bergelin R, Wahl P, et al. Relationships of Infant Birth Size to Maternal Lipoproteins, Apoproteins, Fuels, Hormones, Clinical Chemistries, and Body Weight at 36 Weeks Gestation. *Diabetes* 1985;34 (2):71-77.
57. Wetzka B, Winkler K, Kinner M, et al. Altered Lipid Metabolism in Preeclampsia and HELLP syndrome: links to enhanced platelet reactivity and fetal growth. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 (5):455-62.
58. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, et al. Maternal Serum Triglyceride at 24- 32 Weeks Gestation and newborn weight in in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001;97:776-80.
59. Nolan C, Riley S, Sheedy M, et al. Maternal Serum Triglyceride, glucose Tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. *Diabetes Care* 1995;18:1550-1556.

60. Knopp R, Magee M, Walden C, et al. Alternative screening tests and birthweight associations in pregnant women with abnormal glucose screening. *Diabetes* 1988;37 (1):110A.
61. Couch S, Philipson E, Bendel R, et al. . 1998 Sep;43(9):816-22. Maternal and cord plasma lipid and lipoprotein concentrations in women with and without gestational diabetes mellitus. Predictors of birth weight? *J Reprod Med* 1998;43 (9):816-22.
62. Diamont Y, Kissilevitz R. Metabolic changes in human placental tissue in diabetes mellitus. *Trophoblast Res* 1982;1:209-22.
63. Merzouk H, Madani S, Korso N, et al. Maternal and Fetal Serum Lipid and Lipoprotein Concentrations and Compositions in Type I Diabetic Pregnancy: Relationship with maternal Glycemic Control. *J Lab Clin Med* 2000;136 (6):441-48.
64. Plösch T, van Straten E, Kuipers F. Cholesterol transport by the placenta: placental liver X receptor activity as a modulator of fetal cholesterol metabolism? *Placenta* 2007;28 (7):604-10.
65. Rodie V, Caslake M, Stewart S, et al. Fetal Cord Plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis* 2004;176 (1):181-87.
66. Yoshimitsu N, Douchi T, Yamasaki H, et al. Differences in umbilical cord serum lipid levels with mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106 (2):144-47.
67. Montoudis A, Simonaeu L, Brissette L, et al. Impact of cholesterol enriched Diet on maternal and fetal plasma lipids and fetal deposition in pregnant rabbits. *Life Sci* 1999;64 (26):2439-50.
68. Ortega R, Gaspar M, Cantero M. Influence of maternal serum lipids and maternal diet during the third Trimester of pregnancy on umbilical cord blood lipids in two populations of Spanish newborns. *Int J Vitam Nutr Res* 1996;66 (3):250-257.
69. Bansal N, Cruickshank J, McElduff P, et al. Cord blood Lipoproteins and prenatal influences. *Curr Opin Lipidol* 2005;16 (4):400-408.
70. Obladen M, Maier R. *Neugeborenenintensivmedizin. Evidenz und Erfahrung*. Berlin: 2006.
71. Wang X, Cui Y, Tong X, et al. Glucose and lipid metabolism in small- for- gestational age infants at 72 hours of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:681-84.
72. Jones J, Gercel- Taylor C, Taylor D. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestational infants. *Obstet Gynecol* 1999;93:527-31.

9. Anhang

- Aufklärungsbogen
- Datenerhebungsbogen
- Rekrutierungsbogen
- Entbindungsbogen

CHARITÉ · D-13344 BERLIN

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

Patientinnenaufklärung

Titel: Fetales Wachstum als zusätzliches Kriterium zur Insulintherapie bei Gestationsdiabetes

Institution: Klinik für Geburtsmedizin

Verantwortliche Ärzte:

Prof. Dr. Dudenhausen

Dr. U. Schäfer-Graf

Dr. K. Bühling

Kontakttelefon: Schwangerenberatung der Geburtsklinik 450-64048

1. Hintergrund der Untersuchung

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

Unsere Untersuchung soll bestimmen, ob durch regelmäßige Ultraschallmessungen der Kinder die Mütter erfasst werden können, die wirklich einer Insulintherapie bedürfen, da ihre Kinder eine Tendenz zu übermäßigem Wachstum zeigen. Wir möchten Sie bitten, uns durch Ihre Teilnahme in unseren Bemühungen zu unterstützen, die Therapie bei Gestationsdiabetes effektiver zu gestalten.

2. Untersuchungsablauf

Wenn Sie sich entscheiden, an unserer Untersuchung teilzunehmen, würde unser Vorgehen folgendermaßen aussehen:

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

Die Standardtherapie sieht eine zusätzliche Insulintherapie bei allen Müttern vor, deren Blutzuckerwerte ein gewisses Niveau überschreiten. In der Ultraschallgruppe erhalten Sie eine Insulintherapie, wenn Ihr Kind eine Tendenz zu übermäßigem Wachstum zeigt oder wenn Ihre Blutzuckerwerte in seltenen Fällen sehr stark ansteigen. Unabhängig von der Therapiegruppe erhalten alle Frauen bei Eintritt in die Untersuchung und alle 4 Wochen einen Ultraschall, sodaß Sie immer über das Wachstum Ihres Kindes informiert sind.

Alle Frauen erhalten zu Beginn der Untersuchung eine Unterweisung in Diät und in der eigenständigen Messung ihrer Blutzuckerwerte. Alle 2 Wochen werden ihre Blutzuckerwerte in der Diabetessprechstunde mit Ihnen besprochen. Alle 4 Wochen werden zudem verschiedene Stoffwechselfparameter in ihrem Blut bestimmt. Ab 32 Schwangerschaftswochen bitten wir Sie 1-2 x pro Woche ein CTG schreiben zu lassen. Diese Maßnahmen gehören zur Routinebetreuung bei Gestationsdiabetes. Wir raten Ihnen zur Sicherheit ihres Kindes diese Termine wahrzunehmen. Sollten es Ihnen dies aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich sein, müßten wir Sie leider von der Untersuchung ausschließen.

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

2. Mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundene Risiken:

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

Die häufigste Komplikation von zu hohen Blutzuckerwerten, ist das übermäßige Wachstum des Kindes. In diesem Falle würden Sie jedoch auch nach den Kriterien der Untersuchung eine Insulintherapie erhalten. Wächst das Kind normal, gehen wir davon aus, daß das Kind nicht durch

Ihren Diabetes gefährdet ist und keine Insulintherapie nötig ist. Mit Sicherheit kann das jedoch noch niemand sagen. Das ist der Zweck unserer Untersuchung. In einer in den USA durchgeführten Untersuchung gleichen Inhalts kam es zu keiner mit dem Diabetes verbundenen Komplikation. Durch die oben erwähnten Ultraschall- und CTG-Kontrollen besteht eine engmaschige Überwachung ihres Kindes.

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

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

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

3. Mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundene Vorteile:

1. Für Sie selbst:

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

2. Für andere Schwangere mit Diabetes:

Die Entwicklung von Therapiekriterien, die es erlauben, gezielt nur die Frauen mit Insulin zu behandeln, deren Kinder vom Diabetes der Mutter betroffen sind.

4. Alternative zur Teilnahme an der Untersuchung

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

5. Rücknahme der Einverständniserklärung

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

5. Vertraulichkeit

Alle im Rahmen der Untersuchung entstehenden Daten werden vertraulich behandelt.

Wenn Sie noch Fragen zum Ablauf der Untersuchung haben, stehen wir gern jederzeit zur Verfügung.

Datenerhebungsbogen GDM-Studie

Name _____
 Geb.Datum ____/____/____
 Geburtsnummer _____
 ID: _____

Anamnese

DM Klassifikation	1= GDM 7= IGT
Therapie z.Z. der Konzeption:	1=keine 2=Diät 3=Ins 4=orale Antidiabetika
Nationalität:	1=Westeuropa 2=Türkei 3=Osteuropa 4=Balkan 5=Asien 6=Andere
Diabetes in der Familie	1= nein 2= Eltern, Geschwister 3=Verw. 2.Grades
Frühere SS mit GDM	1 = nein 2 = ja
GDM Insulin	1=nein 2=ja
Nach GDM postpartal getestet?	1 = nein 2 = ja, normal 3=ja, path.im WB 4=ja,path n.WB
Macrosomes Kind	1 = nein 2 = ja
Totgeburt	1 = nein 2 = ja
Kind mit Fehlbildungen	1 = nein 2 = ja Wenn ja _____
Frühere Sectio	1 = nein 2 = ja
Vorerkrankungen	1 = keine 2= Hypertonus 3=Epilepsie 4 = Hyperthyreose 5= Hypothyreose 6 = Kardiovascular 7 = Renal 8 = Lunge 9=sonstige

Jetzige Schwangerschaft

Gravidität _____ Aborte _____ Abruption _____ Parität _____
 Gemini 1=nein 2=ja
 L.R ____/____/____ ET ____/____/____ Korr. ET (US) ____/____/____
 Gewicht zu Beginn der SS: _____ kg Gewicht Ende SS: _____ kg
 Größe _____ cm

Medikamente in SS	1=keine 2=Tegretal 3=Steroide 2=beta Blocker 4=Euphyllin 5=Heparin 6=Partusisten 7=Thyreostatika 8=ASS
Drogen etc	1=keine 2=Nikotin 3=Alkohol 4=Heroin 5=Barbiturate Bem.: _____

Komplikationen In SS

1=keine
3=vorz. Wehen
5=Blutungen

2=Präeklamsie
4=Harnwegsinfekt
6=Hypertonus

Glucosestoffwechselfparameter

50g Screening SSW _____

Wert: _____ mg%

1. oGTT: SSW _____
GDM-Diagnose O'Sullivan _____

Werte: _____ / _____ / _____ / _____
Carpenter _____ Dt.DG _____

jeweils 1=nein 2=ja

Indikation oGTT

1= Anamese 2= Glucosurie 3= Macrosomie
4.= Gewichtszunahme 5= Adipositas
6= Alter 7=Allg. Screening 8=Polyhydr.
9= path 50g test

2.oGTT

SSW: _____

1=nein

2=ja

Werte: _____ / _____ / _____ / _____

Diagnosestellung

1=oGTT

2=Nüchtern BZ

Wenn ja, erhöhter NüBZ _____ (Wert eintragen)

SSW der Diagnose GDM (oGTT oder NüBZ) _____

HbA1c bei Diagnose _____ %

Insulin

1=nein

2=ja

3=abgelehnt

Ind. Insulin

1= Hyperglykämie 2= AC \geq 75. Perz. 3= US+Hyperglykämie
4= Non compliance 5= US+AC nicht messbar .

Zusatzbefund

1= keine
2= Standard+AC \geq 75. Perz während Betreuung
3= US + Hyperglykämie
4= Standard+kein Insulin wg. Nichtbeachtung der Kriterien
5= Keine konsequente Insulineinstellung

Insulindosierung

Morgens

Mittags

Abends

Spät

Gesamt

Actr.

Prot

Actr.

Actr

Prot.

Prot

Start

Ende

Polyzytämie (Austauschtransfusion)

1=keine

2= ja,

Kongenitale Fehlbildungen

1=keine

2= ja,

Drop out.

1= nein

2= verweigert Therapie, bleibt aber in Betreuung

3= verweigert Therapie, verläßt Betreuung

4= akzeptiert Therapie, weitere Betreuung extern

5= verläßt Betreuung z.B. durch Umzug, Krankheit

6= weitere Gründe _____

Rekrutierungsbogen für die Makrosomiestudie

Name			
Vorname			
Patientennummer			
Geburtsdatum			
Straße			
PLZ Ort			
Telefon priv.		<i>kein Anschluss</i>	
Telefon Arbeit			
SSW ($\geq 16/0, \leq 35/0$)		<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
GDM-Diagnose	SSW: _____	Werte oGTT: _____	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1. US (< 20 . SSW)			<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Diätberatung am:			
Einführung BZ-Kontrolle am:			
Ergebnisse der Tagesprofile:		<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
		1. Tagesprofil: (nü. < 120 mg/dl, 2 h pp < 200 mg/dl)	
		nüchtern	
		2 h nach Frühstück	
		vor Mittagessen	
		2 h nach Mittagessen	
		vor Abendessen	
		2 h nach Abendessen	

Entbindung

Entb. Datum _____

Geburtenbuch Nr. _____

(falls Gemini Geb.Nr...../.../1 od.2)

Aufnahmegrund

- 1=Spontane Wehen
 3=Einleitung wg. Macrosomie
 5=Einl. wg. susp. CTG
 7= Sonstiges

- 2=Blasensprung
 4=Einl.wg Übertragung
 6=Ein. wg BZ-Einstellung

Kompl. bei Entbindung

- 1=keine
 3=dick grünes FW
 5=Hypoglycämie (<60)

- 2=Schulterdystokie
 4=IV-Insulin
 6=Hyperglycämie(>160)

Entbindungsmodus

- 1= Spontan
 3=Sectio

- 2=vag.OP
 4=vag. Entb. bei BEL

Indikation für operative Entbindung

- 1= Z.n Resectio 2=Geburtsstillstand
 3=geplante Sectio wg Macrosomie
 4=geplante Sectio wg Plazenta prävia
 5= geplante Setio wg. Lageanomalie
 6=Fetal Distress 7=AIS

Outcome

1=Lebendgeburt

2=Neonat. Tod

3=Abort

4=Totgeburt

Geburtsgewicht

_____ gramm

Geschlecht:

- 1= Junge 2=Mädchen

Gewichtspersentile

- 1=<5.Perz 2=<10 3=Norm 4=>90.

BMI:_____ kg/m²**Perzentile BMI :**

- 1=<5.Perz 2=<10 3=Norm 4=>90.

Länge

Apgar

____/____/____

Art. NS Ph

Laktat

ABE

_____ mmol/l

Gestationsalter

nach L.R. _____

Nach Reifezeichen _____

Wiederbelebung

- 1=keine 2=Maske 3=Intubation

Glucose pp _____ mg/dl

>=2<6 Std pp _____ mg/dl

>=6 Std pp _____ mg/dl

Hypoglycämie (<40 mg/dl) ein ersten 24 Std

1=nein

2=ja

IV-Infusion

1=nein 2=ja

Verlegung in KiKra

_____ 1=nein

2=ja

Tage im KiKra _____

Indikation

1=Adaptationsstörung

2=Hypotrophie

3=Hypoglycämie

4= Infektion

5=andere _____

Diagnose von Kikra**Höchster Bilirubinwert**

Hyperbilirubinämie (Phototherapie)

1=nein

2=ja

Hb _____ g/dl (vonph-Ausdruck des NS-Blut)

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen
des Datenschutzes nicht enthalten.

Erklärung

„Ich, Irina Scharfe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Der Einfluß des maternalen Lipidstoffwechsels auf das fetale Wachstum bei Schwangerschaften mit GDM“** 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.“

09.12.2009

Irina Scharfe

Danksagung

Für die Betreuung meiner Arbeit sowie die Möglichkeit zur Teilnahme an der von ihr initiierten und durchgeführten Studie als Doktorandin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. med. U. Schäfer- Graf bedanken.

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen materiellen und räumlichen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Geburtshilflichen Klinik des Virchow- Klinikums, Herrn Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen und dem Direktor der Klinik für Geburtshilfe des Krankenhauses Neukölln, Herrn Prof. Dr. med. K. Vetter.

Des weiteren möchte ich allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen danken, die uns im Laufe der Studie unterstützten: den Hebammen und Krankenschwestern der Geburtshilflichen Ambulanzen, der Kreissäle und der Wöchnerinnenstationen des Virchow- Klinikums und des Klinikums Neukölln, den Laborantinnen und vielen anderen guten Geistern, welche hier nicht namentlich erwähnt sind.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden bedanken, mit denen ich auch ausserhalb der Promotionsarbeit viele sehr angenehme und anregende Stunden verbrachte, sowie Frau Prof. Dr. med. R. Bergmann, welche immer ein nettes Wort für mich hatte.

Besonderen Dank möchte ich nicht zuletzt meinen Eltern sagen, die mir meinen Werdegang ermöglichten und mich geduldig und ausdauernd über all die Jahre unterstützten. Auch die Motivation durch meinen Ehemann, meine Söhne und Schwiegereltern, die tatkräftige Unterstützung in computertechnischen Fragen durch meinen Schwager, meine Schwester, die für mein Wohlbefinden und Asyl sorgte, sowie reger freundschaftlicher Austausch, Ratschläge und Motivation durch Dr. rer. nat. Claudia Keil und Dr. med. Stefania Alex trugen massgeblich zur Vollendung dieser Arbeit bei.

Dafür möchte ich Euch allen von ganzem Herzen danken.