

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie

**Metabolische Charakterisierung von Frauen ein bis
zwei Jahre nach der Entbindung – Assoziation mit der
Zugehörigkeit zu einer der fünf OGTT-Klassen während
der Schwangerschaft**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Schmidt, Elena Sofie

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

2. Berichterstatter: Professorin Dr. C. A. Pfannenber

Tag der Disputation: 01.06.2026

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	12
1.1 Gestationsdiabetes mellitus	12
1.1.1 Definition	12
1.1.2 Pathophysiologie	12
1.1.3 Epidemiologie	15
1.1.4 Screening und Diagnostik	18
1.1.5 Intervention und Therapie	22
1.1.6 Peripartale/-natale Folgen für Mutter und Kind	25
1.1.7 Langzeitfolgen für die Mutter	25
1.1.8 Langzeitfolgen für das Kind	27
1.2 OGTT-Klassen	28
1.2.1 Klasseneinteilung	28
1.2.2 Metabolische Unterschiede der Klassen	29
1.3 Typ-2 Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom	30
1.3.1 Pathophysiologie des Typ-2 Diabetes mellitus	30
1.3.2 Risikofaktoren für Typ-2 Diabetes mellitus	31
1.3.3 Metabolisches Syndrom	32
1.4 PREG-Studie	33
1.5 Fragestellung	33
2 Material und Methoden	34
2.1 Studiendesign und Studienpopulation	35
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	37
2.1.2 Rekrutierung	38
2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden	38
2.2.1 Basisvisite V0	40
2.2.2 Nachfolgeuntersuchungen V1-V4	42
2.3 Messparameter	44

2.3.1	Laborparameter	44
2.3.2	Indices	45
2.3.3	Weitere Parameter	47
2.4	Untersuchte Parameter	49
2.5	Statistische Auswertung	51
2.5.1	Normalverteilung	52
2.5.2	TableOne	53
2.5.3	Varianzanalyse (ANOVA) und Kovarianzanalyse (ANCOVA)	53
2.5.4	Odds Ratio	53
3	Ergebnisse	55
3.1	Orientierende Auswertung der Basisvisite V0 in der Schwangerschaft	55
3.1.1	Probandencharakteristika der Basisuntersuchung nach OGTT-Klasse	57
3.2	Grunddaten der ausgewerteten Kohorte der Nachuntersuchung	60
3.2.1	Anzahl der Probandinnen je nach Zeitpunkt der Nachuntersuchung	60
3.2.2	Anzahl der Probandinnen je nach OGTT-Klasse	61
3.2.3	Zeitpunkt der Nachuntersuchung je nach OGTT-Klasse	62
3.2.4	Probandinnencharakteristika der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung	63
3.3	Probandinnencharakteristika bei der Nachuntersuchung nach OGTT-Klassen	65
3.3.1	Anthropometrische Daten	73
3.3.2	Werte zum Körperfettanteil	79
3.3.3	Werte und Indices des Glukose- und Insulinstoffwechsels	83
3.3.4	Blutfettwerte, Entzündungswert und kardiovaskuläres Risiko	91
3.3.5	Metabolisches Syndrom	93
4	Diskussion	95
4.1	Zentrale Ergebnisse	95
4.2	Einordnung in den Kontext vergleichbarer Studien	97
4.2.1	Anthropometrische Daten	97
4.2.2	Werte zum Körperfettanteil	99

4.2.3	Werte und Indices des Glukose- und Insulinstoffwechsels	99
4.2.4	Blutfettwerte und kardiovaskuläres Risiko	100
4.3	Einordnung des Risikos für Langzeitfolgen	101
4.3.1	Zusammenhang mit der Entwicklung eines Typ-2 Diabetes mellitus oder einer postpartalen Glukoseintoleranz	101
4.3.2	Zusammenhang mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms	104
4.4	Ausblick	105
4.5	Limitationen	106
5	Zusammenfassung	108
6	Literaturverzeichnis	110
7	Anhänge	120
7.1	Ethikvotum	120
7.2	Studienorte PREG-Studie	124
7.3	Fragebogen zu den Kindern und dem Stillverhalten	125
7.4	Laborwerte inklusive LOINC-Codes	126
7.5	Statistische Tabellen	127
7.5.1	Statistische Werte der Gesamtkohorte	127
7.5.2	Normalverteilung – Ergebnisse des Shapiro-Tests	129
7.5.3	Varianzanalyse (ANOVA)	131
7.5.4	Kovarianzanalyse (ANCOVA)	132
7.5.5	Odds Ratio – Ergebnisse des exakten Fisher-Tests	134
7.5.6	Weitere Tabellen	150
8	Erklärung zum Eigenanteil	152
9	Danksagung	153

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Frauen mit Klinikgeburt in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2021, bei denen ein GDM dokumentiert ist (Angabe altersstandardisiert, in %).	16
Tabelle 1: Diagnostik-Grenzwerte für Gestationsdiabetes der IADPSG, NICE und NZSSD im OGTT.	17
Abbildung 2: Ablauf des Diabetescreenings in der Frühschwangerschaft gemäß der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (3).	19
Tabelle 2: Diagnostik-Grenzwerte der IADPSG für Gestationsdiabetes mellitus, gemessen in der SSW 24+0 bis 27+6 aus venösem Plasma im 75g-OGTT (25).	21
Abbildung 3: Ablauf des Diabetes-Screenings im 3. Trimenon gemäß der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (3).	22
Tabelle 3: Blutzucker-Grenzwerte der Deutschen Diabetes-Gesellschaft nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen für die Diagnose eines GDM, gemessen aus venösem Plasma im 75g-OGTT (4).	36
Abbildung 4: Ablauf und Zeitpunkte der Studienvisiten der PREG-Studie.	36
Tabelle 4: Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der PREG-Studie.	37
Tabelle 5: Zeitpunkte der Studienvisiten der PREG-Studie und jeweils durchzuführende Untersuchungen.	39
Tabelle 6: Empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft je nach präkonzeptionellem BMI gemäß dem American College of Obstetricians and Gynecologists (88).	48
Tabelle 7: Auflistung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter und jeweils verwendete Bezeichnung, aufgeteilt nach zugehöriger Kategorie.	50
Tabelle 8: Übersicht, welche Parameter in normaler Form und welche in logarithmierter Form verwendet wurden, ausgehend von den Ergebnissen des Shapiro-Tests.	52
Tabelle 9: Probandencharakteristika der ausgewerteten Gesamtkohorte bei der Basisuntersuchung in der Schwangerschaft.	56
Tabelle 10: Anzahl der Probandinnen in der jeweiligen OGTT-Klasse für die Kohorte der Basisuntersuchung.	56

Tabelle 11: Probandinnencharakteristika der ausgewerteten Kohorte bei der Basisuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	58
Tabelle 12: Anzahl der Probandinnen der PREG-Studie je nach Zeitpunkt der Nachuntersuchung. _____	60
Tabelle 13: Anzahl der Probandinnen der PREG-Studie in den fünf OGTT-Klassen für die ausgewertete Kohorte der Nachuntersuchung. _____	61
Tabelle 14: Anzahl der Probandinnen in den vier OGTT-Klassen nach den Berechnungen von Hulman et al. außerhalb der Schwangerschaft (78) bei der Nachuntersuchung; neu berechnet anhand der Blutzuckerwerte aus dem OGTT der Nachuntersuchung; dargestellt in Abhängigkeit von den fünf OGTT-Klassen unserer Kohorte der PREG-Studie, deren Berechnung anhand der Blutzuckerwerte beim OGTT in der Schwangerschaft erfolgte. _____	62
Tabelle 15: Anzahl der Probandinnen aus der Kohorte der Nachuntersuchung abhängig vom Zeitpunkt der Nachuntersuchung und von der OGTT-Klasse. _	63
Tabelle 16: Probandinnencharakteristika der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung. _____	64
Tabelle 17: Anzahl der Probandinnen mit Diagnose GDM in der Studien-Schwangerschaft, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	65
Tabelle 18: Probandinnencharakteristika der Kohorte der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	66
Abbildung 5: Boxplot des BMIs der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	74
Abbildung 6: Boxplot des Waist-to-Hip-Ratios (WHR) der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	76
Abbildung 7: Kategorie der empfohlenen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft der Probandinnen bei der Nachuntersuchung je nach präkonzeptionellem BMI, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. ____	78
Abbildung 8: Boxplot des Quotienten aus viszeralem Fettgewebe zur dritten Potenz der Körpergröße [L/m^3] der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	80
Abbildung 9: Boxplot des Leberfettgehalts der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	82

Abbildung 10: Boxplot des Nüchtern-Blutzuckers der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	84
Abbildung 11: Boxplot des 2-Stunden-Blutzuckers der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	85
Abbildung 12: Anteil der Probandinnen mit prädiabetischer Stoffwechsellage (IFG oder IGT) bei den Nachuntersuchungen, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	86
Abbildung 13: Boxplot der Insulinsensitivität nach Matsuda-ISI der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen. _____	89
Tabelle 19: Anzahl der Probandinnen, die die Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms erfüllen und Angabe, wie viele davon in der Studienschwangerschaft einen GDM diagnostiziert bekommen hatten. _____	94
Tabelle 20: Übersicht über die statistischen Werte der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung, nicht aufgeschlüsselt nach den OGTT-Klassen. _____	127
Tabelle 21: Ergebnisse des Shapiro-Tests hinsichtlich einer Normalverteilung der Parameter in normaler und logarithmierter Form. _____	129
Tabelle 22: Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA). _____	131
Tabelle 23: Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA). _____	132
Tabelle 24: Übersicht über die verwendeten Grenzwerte oder Terzilgrenzen zur Berechnung des Odds Ratios der einzelnen Parameter und Begründung, warum dieser Grenzwert gewählt wurde. _____	134
Tabelle 25: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den BMI, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht. _____	136
Tabelle 26: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den BMI vor der Schwangerschaft, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht. _____	136
Tabelle 27: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Taillenumfang, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht. _____	137
Tabelle 28: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das Taillen-Hüft-Verhältnis, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht. _____	137
Tabelle 29: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	138

Tabelle 30: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Körperfettanteil, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	138
Tabelle 31: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das viszerale Körperfett, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	139
Tabelle 32: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Quotienten VAT/Größe ³ , eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	139
Tabelle 33: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das subkutane Körperfett, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	140
Tabelle 34: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den intrahepatischen Fettgehalt, eingeteilt nach Grenzwert für pathologischen Fettgehalt. _____	141
Tabelle 35: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den intrahepatischen Fettgehalt, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	141
Tabelle 36: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Nüchtern-Blutzucker, eingeteilt nach dem Grenzwert zum Prädiabetes. _____	142
Tabelle 37: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Nüchtern-Blutzucker, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	142
Tabelle 38: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den 2-Stunden-Blutzucker, eingeteilt nach dem Grenzwert zum Prädiabetes. _____	143
Tabelle 39: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den 2-Stunden-Blutzucker, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	143
Tabelle 40: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den HbA1c, eingeteilt nach Grenzwert zum Prädiabetes. _____	144
Tabelle 41: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den HbA1c, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	144
Tabelle 42: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Matsuda-ISI, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	145
Tabelle 43: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Insulinogenen Index, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	145
Tabelle 44: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Dispositionsindex, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	146
Tabelle 45: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Sekretionsindex, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	146

Tabelle 46: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für die Triglyceride, eingeteilt nach dem Grenzwert für die Diagnose des metabolischen Syndroms. _____	147
Tabelle 47: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für die Triglyceride, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	147
Tabelle 48: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das HDL-Cholesterin, eingeteilt nach dem Grenzwert für Frauen für die Diagnose des metabolischen Syndroms. _____	148
Tabelle 49: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das LDL-Cholesterin, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	148
Tabelle 50: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das C-reaktive Protein, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	149
Tabelle 51: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Framingham Risk Score, eingeteilt nach Terzilgrenzen. _____	149
Tabelle 52: Anteil Probandinnen mit IHL-Werten > 5,6%. _____	150
Tabelle 53: Anteil Probandinnen mit HbA1c-Werten im prädiabetischen Bereich. _____	150
Tabelle 54: Anteil Probandinnen mit Triglyceriden \geq 150 mg/dl bzw. LDL-Werten im oberen Terzil. _____	150
Tabelle 55: Anteil Probandinnen mit FRS-Werten im oberen Terzil. _____	151

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
AUC	Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve)
β-HCG	beta Humanes Choriongonadotropin
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
- BZ0	- Blutzuckerwerte bei 0, 30, 60, 90, 120 Minuten im OGTT
- BZ30	
- BZ60	
- BZ90	
- BZ120	
CRF	case report form
CRP	C-reaktives Protein
DI	Dispositionsindex
DZD	Deutsches Zentrum für Diabetesforschung
FRS	Framingham Risk Score
GAD-II-AK	Glutamat-Decarboxylase-II-Antikörper
GCT	Glukose-Challenge-Test
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GV	Gesamtkörpervolumen
GWG	gestational weight gain
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
IADPSG	International Association of Diabetic Pregnancy Study Group

IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
IDF	International Diabetes Federation
IFG	abnorme Nüchtern glukose (engl. impaired fasting glucose)
IGI	Insulinogener Index
IGT	gestörte Glukosetoleranz (engl. impaired glucose tolerance)
IHL	Intrahepatischer Fettgehalt (engl. intrahepatic lipids)
INS	Insulin
- INS0	- Insulinwerte bei 0, 30, 60, 90, 120 Minuten im OGTT
- INS30	
- INS60	
- INS90	
- INS120	
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
IRS-1	Insulinrezeptorsubstrat-1
LDL	Low Density Lipoprotein
LGA	large for gestational age: Neugeborene mit einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile
Matsuda-ISI	Matsuda-Insulinsensitivitätsindex
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MRT/MRS	Magnetresonanztomographie/-spektroskopie
NDDG	National Diabetes Data Group
NEFA	Nicht-veresterte Fettsäuren (non-esterified fatty acids)
- NEFA 120	- NEFA-Wert nach 120 Minuten im OGTT
NEFA-ISI	Nicht-veresterte Fettsäuren-Insulin-Sensitivitätsindex
NGT	normale Glukosetoleranz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, UK
NZSSD	New Zealand Society for the Study of Diabetes
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PLIS	Prediabetes Lifestyle Intervention Study
SCAT	subkutanes Fettgewebe (engl. subcutaneous adipose tissue)

SD	Standardabweichung (engl. standard deviance)
SGA	small for gestational age: fetales Schätzwert oder Geburtsgewicht < 10. Perzentile
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SI	Sekretionsindex
SNP	single nucleotide polymorphism
SSW	Schwangerschaftswoche
TAT	Gesamtkörperfettgewebe (engl. total adipose tissue)
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T1DM	Typ-1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2 Diabetes mellitus
V1, V2, V3, V4	Studienvisiten ein (V1), zwei (V2), fünf (V3) und zehn (V4) Jahre nach Entbindung
VAT	viszerale Körperfett (engl. visceral adipose tissue)
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

1 Einleitung

1.1 Gestationsdiabetes mellitus

1.1.1 Definition

1.1.1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein Überbegriff für metabolische Erkrankungen, die sich durch Hyperglykämie kennzeichnen, bedingt durch Störungen der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung. Aufgrund dessen kommt es zu Störungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel. Langzeitfolgen von dauerhaft erhöhten Blutglukosewerten sind Schäden an und Versagen von verschiedenen Organsystemen und betreffen vor allem die Augen, die Nieren, die Nerven, das Herz und die Blutgefäße (1). Die American Diabetes Association teilt Diabetes mellitus in vier Gruppen ein (2):

- Diabetes mellitus Typ 1
- Diabetes mellitus Typ 2
- Weitere spezifische Diabetestypen (Typ 3)
- Gestationsdiabetes mellitus (GDM, Typ 4)

1.1.1.2 Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes (GDM, ICD-10: O24.4G) bezeichnet man eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird mittels eines 75g-OGTT aus venösem Plasma (siehe 1.1.4). Werden erhöhte Blutglukosewerte erreicht, die einem Diabetes mellitus entsprechen, dann lautet die Diagnose „Diabetes diagnostiziert in der Schwangerschaft“, welcher nicht in die Kategorie des GDM gehört (3,4).

1.1.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des GDM ist sehr ähnlich zu der des Typ-2 Diabetes. GDM wird daher als eine Form des Prä-Typ-2 Diabetes mellitus angesehen. Faktoren, die eine Rolle spielen, sind zum einen eine genetische Prädisposition

und zum anderen Übergewicht oder Aspekte eines ungesunden Lebensstils v.a. hinsichtlich der Ernährung und Bewegung. Eine zentrale Komponente der Pathophysiologie ist eine zunehmende Insulinresistenz mit gleichzeitig abnehmender Kompensation durch die Betazellen, sodass es in der Schwangerschaft zur Hyperglykämie kommt, die dann als GDM klassifiziert wird (3,4).

1.1.2.1 Physiologische Zuckerstoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft

Jede Schwangerschaft ist gekennzeichnet durch hormonelle und metabolische Veränderungen (5). Es kommt zu einer fortschreitenden Abnahme der Insulinsensitivität beziehungsweise zunehmenden Insulinresistenz des mütterlichen Gewebes (6,7). Auf zellulärer Ebene sind dafür eine reduzierte Insulin-vermittelte Phosphorylierung des Insulinrezeptors und eine verminderte Expression des Insulinrezeptorsubstrat-1-Proteins (IRS-1) verantwortlich, was in einer verminderten Insulinrezeptor-Signalkaskade resultiert (8,9). Dies soll bewirken, dass der mütterliche Stoffwechsel weniger Kohlenhydrate verbraucht und mehr Glukose für den Fetus zur Verfügung steht (10). Dabei wird die zunehmende Insulinresistenz normalerweise durch eine kompensatorisch erhöhte Insulinsekretion ausgeglichen (5,7), um trotzdem eine euglykämie Stoffwechsellage aufrechtzuerhalten.

1.1.2.2 Pathophysiologische Situation bei GDM

Bei Frauen mit GDM sind die ausgeschütteten Insulinmengen nicht ausreichend, um den Insulinbedarf zu decken (11). Allerdings geht man davon aus, dass schon lange vor der Konzeption eine metabolische Dysfunktion oder Insulinresistenz besteht, welche in der Schwangerschaft exazerbiert (8,9) und dann im Rahmen der Routine-Diagnostik detektiert wird (11). Die metabolische Dysfunktion beinhaltet unter anderem eine gestörte Insulinsekretion und eine verminderte Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme in die Skelettmuskel-Zellen, was einer peripheren Insulinresistenz entspricht. Die Ursachen sind nicht abschließend geklärt. Es werden drei mögliche Faktoren vermutet: 1.) eine

autoimmunbedingte Dysfunktion der Betazellen, 2.) genetische Veränderungen, die zu einer Insulinsekretionsstörung führen und 3.) eine Dysfunktion der Betazellen aufgrund einer chronischen Insulinresistenz (11), wobei letztere mit Abstand am häufigsten vorkommt.

Die *autoimmun-bedingte Betazell-Dysfunktion* ist auf das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen ebendiese zurückzuführen. Sie kann bei einem kleinen Teil der GDM-Patientinnen beobachtet werden und kann eine Ursache der gestörten Glukosetoleranz sein (12). Auch *genetische Faktoren* sind nur in < 5% der Frauen mit GDM die Ursache desselben. Bei autosomal-dominant vererbten oder mitochondrialen, maternal vererbten Diabetesformen sind einzelne Gene defekt, die die Funktion und Entwicklung der Betazellen regulieren. Eine dieser monogenetischen Diabetesformen ist Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY). Eine häufige MODY-Unterform ist der Glukokinase-Subtyp (13). Die Mutation im Glukokinase-Gen bewirkt, dass für die Glukose-vermittelte Insulinausschüttung ein höherer Glukosewert erreicht werden muss (14), weshalb es zu leichten Hyperglykämien kommt, die dann im Rahmen des GDM-Screenings auffallen (11). Die *chronische vorbestehende Insulinresistenz* ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines GDM. Wie bereits oben beschrieben, wird in der Schwangerschaft die Signalkaskade am Insulinrezeptor gehemmt. Bei den meisten Frauen mit GDM ist die Expression des IRS-1 über das physiologische Maß hinaus verringert, was die Signalübertragung hemmt und die Glukoseaufnahme zusätzlich verringert (9).

1.1.2.3 Weitere pathophysiologische Aspekte

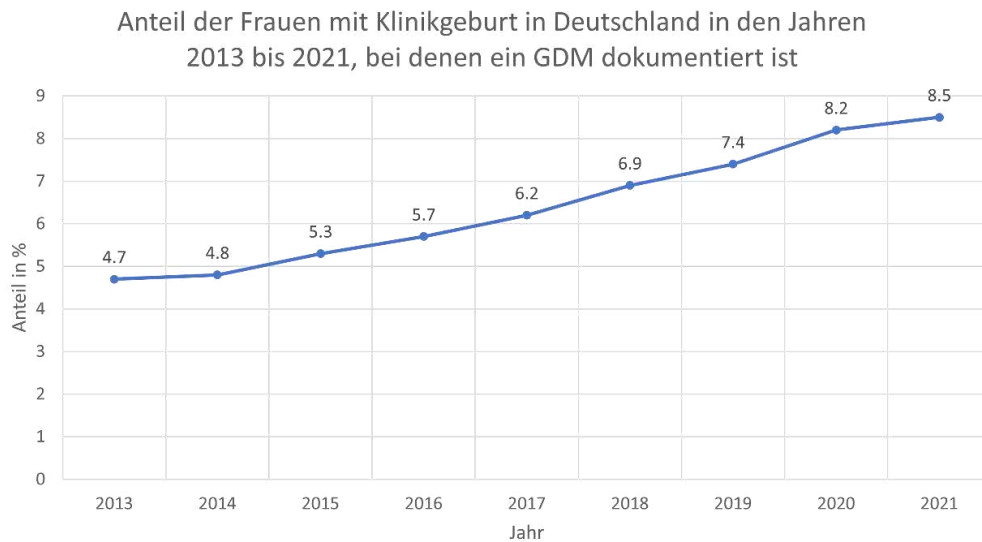
Frauen mit GDM weisen zum Teil erhöhte TNF α -Plasmawerte beziehungsweise erhöhte TNF α -mRNA-Konzentrationen im Skelettmuskel auf. Dieses vermehrte entzündliche Geschehen wirkt sich negativ auf die Insulinrezeptor-Signalkaskade aus und begünstigt ebenfalls die chronische Insulinresistenz (15). Bei Frauen mit GDM zeigen sich außerdem zum Teil niedrigere Adiponektin-Plasmawerte als bei Schwangeren mit einer normalen Glukosetoleranz (16). Adiponektin wird von Adipozyten produziert und hat eine Insulin-sensibilisierende Funktion. Niedrige Spiegel und eine weitere Abnahme

der Plasmakonzentration im Laufe der Schwangerschaft begünstigen eine zunehmende Insulinresistenz (9,16).

1.1.3 Epidemiologie

1.1.3.1 Prävalenz

Gestationsdiabetes mellitus gehört zu den häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft (17). In den Ergebnissen der Diabetes-Surveillance 2015-2024 am Robert Koch-Institut wurde die Prävalenz des GDMs in Deutschland für das Jahr 2021 mit 8,5% angegeben. Der Anteil der Frauen mit Klinikgeburt in Deutschland, bei denen ein GDM dokumentiert war, hatte im Jahr 2013 noch bei 4,7% gelegen und war in den darauffolgenden Jahren kontinuierlich angestiegen (18). In Abbildung 1 ist die Prävalenzentwicklung des GDMs in Deutschland im genannten Zeitraum dargestellt (Angabe altersstandardisiert). Die Daten wurden von der Qualitätssicherung Perinatalmedizin (Geburtshilfe) am Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erhoben und von der Nationalen Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut veröffentlicht.



1

Abbildung 1: Anteil der Frauen mit Klinikgeburt in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2021, bei denen ein GDM dokumentiert ist (Angabe altersstandardisiert, in %).

Prävalenzschätzungen liefern weltweit sehr stark variierende Zahlen, ein Vergleich ist daher nicht ohne weiteres möglich. Befragungen von DiabetologInnen und GeburtshelferInnen aus 173 Ländern ergaben eine Variabilität in der GDM-Prävalenz von < 1% bis 28% (19). Die International Diabetes Federation (IDF) gab im IDF Diabetes Atlas 2013 eine geschätzte weltweite Prävalenz von knapp 17% hinsichtlich einer Hyperglykämie während der Schwangerschaft bei Frauen zwischen 20 und 49 Jahren an (20).

Vergleiche und Interpretationen von länderspezifischen Prävalenzschätzungen sind sehr schwierig aufgrund unterschiedlicher Diagnostikstrategien und Diagnosekriterien, und sind stark abhängig von zum Beispiel dem Vorhandensein eines Routine-Screenings oder dem Vorliegen von unterschiedlichen diagnostischen Grenzwerten (19,21). So stieg die Prävalenz in Deutschland nach Einführung des zweistufigen Routine-Screenings im Juli

¹ Datenquelle: Qualitätssicherung Perinatalmedizin (Geburtshilfe) seit 2015 am Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) auf Basis der Perinatalstatistik der Länder. Veröffentlicht von der Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (2024) in den Ergebnissen der Diabetes-Surveillance 2015-2024 zur Prävalenz des Gestationsdiabetes.

2013 zur Vereinheitlichung der GDM-Diagnostik von 6,02% auf 6,81%, was einer relativen Zunahme um 13% entspricht (22). Studien in Kroatien zeigten Unterschiede in der GDM-Prävalenz je nachdem, welche Diagnostikkriterien angewendet wurden. Die Prävalenz lag bei 23,1% bei Anwendung der IADPSG-Kriterien (International Association of Diabetic Pregnancy Study Group) und bei 17,8% gemäß den NICE-Kriterien (National Institute for Health and Care Excellence, UK) (23). In einer neuseeländischen Schwangeren-Population erhöhte sich die Prävalenz von 6% gemäß NZSSD-Kriterien (New Zealand Society for the Study of Diabetes) auf 10% bei Anwendung der IADPSG-Kriterien, was einer Steigerung um 62% entsprach (24). Die jeweiligen Grenzwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Diagnostik-Grenzwerte für Gestationsdiabetes der IADPSG, NICE und NZSSD im OGTT.

<i>mindestens ein Wert erreicht oder überschritten</i>	nüchtern	1-Stunden-Wert	2-Stunden-Wert
IADPSG (25)	5,1 mmol/L	10 mmol/L	8,5 mmol/L
NICE (26)	5,6 mmol/L	-	7,8 mmol/L
NZSSD (27)	5,5 mmol/L	-	9 mmol/L

Eine weltweit einheitliche Beobachtung sind steigende Prävalenzen von GDM. So hatte die Prävalenz in China von 1999 (2,4%) bis 2008 (6,8%) um den Faktor 2,8 zugenommen, was zum Teil auf eine Zunahme der assoziierten Risikofaktoren wie präkonzeptionelles Übergewicht zurückzuführen ist (28). Aufgrund der Zunahme wesentlicher Risikofaktoren ist von einem weiteren Anstieg der Prävalenz auszugehen (29).

1.1.3.2 Risikofaktoren

Häufig genannte Risikofaktoren für das Auftreten eines GDM sind (präkonzeptionelles) Übergewicht, eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus, ein vorangegangenes makrosomes Kind und ein höheres

mütterliches Alter (30,31). Auch ein GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft stellt einen bedeutenden Risikofaktor dar (32).

1.1.3.3 Wiederholungsrisiko

Das Wiederholungsrisiko für GDM in einer nachfolgenden Schwangerschaft schwankt in Studien zwischen 35,6% (33) und 72,3% (34). Ein wiederholtes Auftreten wurde dabei mit dem Vorliegen folgender Faktoren in Verbindung gebracht: ein höheres Geburtsgewicht des Kindes beziehungsweise Makrosomie in der Index-Schwangerschaft, ein höherer mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft (35), Multiparität, eine frühe GDM-Diagnose, Insulinbedarf zur Therapie des GDM (33) und eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus (34).

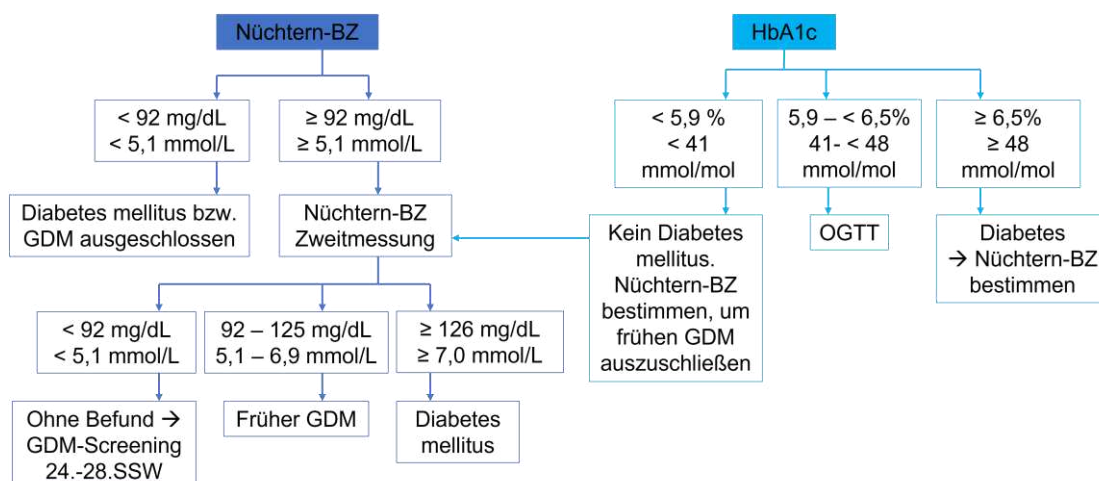
1.1.4 Screening und Diagnostik

Seit März 2013 ist ein Blutzucker-Screening in den Mutterschaftsrichtlinien verankert (3). Jede Schwangere soll spätestens in der SSW 24+0 bis 27+6 ein Screening auf GDM erhalten. Der American Diabetes Association und Schäfer et al. zufolge sollte allerdings bereits in der Frühschwangerschaft eine Risikobeurteilung erfolgen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für GDM (siehe 1.1.3.2) oder Diabetes-typischen Symptomen wie Polydipsie, Polyurie oder Glukosurie sollte so bald wie möglich ein Blutzuckertest durchgeführt werden (4,36). Ist das frühzeitige Screening unauffällig, soll die Schwangere im Rahmen der Routine-Blutzucker-Testung entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien in der 24.-28. SSW erneut getestet werden. Schwangere ohne spezielle Prädisposition für GDM sollen ebenfalls routinemäßig in der 24.-28. SSW auf eine Glukosetoleranzstörung untersucht werden (36).

1.1.4.1 Screening in der Frühschwangerschaft

In der Frühschwangerschaft kann zum Screening die Abnahme eines Nüchtern- oder Gelegenheitsblutzuckers einen Hinweis auf das weitere Vorgehen geben. Bei einem Nüchtern-Blutzucker vor < 92 mg/dl (5,1 mmol/L) ist ein Diabetes

mellitus oder GDM ausgeschlossen. Liegt der Wert ≥ 92 mg/dl, sollte die Messung an einem anderen Tag wiederholt werden. Wird in der Zweitmessung ebenfalls ein Nüchtern-Blutzucker zwischen 92 und 125 mg/dl gemessen, wird die Diagnose „GDM in der Frühschwangerschaft“ gestellt. Ein Nüchtern-Blutzucker von über 126 mg/dl (7,0 mmol/L) entspricht dem Grenzwert für einen manifesten Diabetes, der dann höchstwahrscheinlich schon präkonzeptionell bestand und noch unbekannt war. Er wird als „Diabetes diagnostiziert in der Schwangerschaft“ bezeichnet (4). Alternativ kann der HbA1c-Wert zum Screening hergenommen werden. Ein HbA1c $< 5,9\%$ schließt einen Diabetes mellitus aus. Ist der Nüchtern-Blutzucker ebenfalls unauffällig, ist auch ein GDM ausgeschlossen. Bei einem HbA1c von 5,9-6,4% sollte ein OGTT zur weiteren Diagnostik gemacht werden. Ein HbA1c von $\geq 6,5\%$ bestätigt einen vorliegenden Diabetes (4). Abbildung 2 zeigt den Ablauf des Screenings in der Frühschwangerschaft bei Vorliegen von Risikofaktoren für GDM entsprechend der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (3).



2

Abbildung 2: Ablauf des Diabetesscreenings in der Frühschwangerschaft gemäß der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (3).

² Quelle: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG und DGGG-AGG. (S3-Level, AWMF-Registernummer: 057–008, 2018).

1.1.4.2 Diagnostik in der 24.-28. SSW

Das Vorgehen ist laut Mutterschaftsrichtlinien wie folgt: jede Schwangere soll zwischen der SSW 24+0 bis 27+6 einen 50g-Suchtest erhalten. Dieser sogenannte Glukose-Challenge-Test (GCT) ist weder an eine bestimmte Tageszeit noch an die Nüchternheit der Schwangeren gebunden. Eine Stunde nach dem Trinken der Glukoselösung wird der Blutglukosewert bestimmt. Bei einem Wert von < 135 mg/dl ($7,5$ mmol/L) ist der GCT unauffällig. Liegt der 1-Stunden-Wert zwischen 135 und 199 mg/dl ($< 11,1$ mmol/L), sollte anschließend ein diagnostischer 75g-OGTT durchgeführt werden (4). Liegt der 1-Stunden-Wert im GCT über 200 mg/dl ($11,1$ mmol/L) wird die Diagnose GDM gestellt, ohne dass ein 75g-OGTT zur Bestätigung notwendig ist (4).

Zur endgültigen Diagnostik wird innerhalb der SSW 24+0 bis 27+6 ein 75g-OGTT morgens in nüchternem Zustand durchgeführt. Folgende Bedingungen müssen erfüllt sein (4):

- keine akute Erkrankung
- keine kontrainsulinäre Medikation vor dem Test
- keine Voroperationen am oberen Gastrointestinaltrakt
- keine übermäßige körperliche Belastung vor dem Test
- normale Ess- und Trinkgewohnheiten in den drei Tagen vor dem Test
- mindestens acht Stunden nüchtern
- Testbeginn zwischen 6 und 9 Uhr
- während des Tests nicht unnötig bewegen
- nicht rauchen vor/während des Tests

Nach Abnahme des Nüchtern-Blutzuckerwertes trinkt die Schwangere eine Lösung mit 75g Glukose. Nach 60 und 120 Minuten wird erneut der Blutzucker gemessen (4). Die Grenzwerte im 75g-OGTT sind nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen 92 mg/dl ($5,1$ mmol/L, nüchtern), 180 mg/dl ($10,0$ mmol/L, 1-Stunden-Wert im OGTT) und 153 mg/dl ($8,5$ mmol/L, 2-Stunden-Wert im OGTT) (25) (siehe Tabelle 2). Sie wurden 2010 basierend auf den Ergebnissen der HAPO-Studie durch die IADPSG festgelegt (25).

Tabelle 2: Diagnostik-Grenzwerte der IADPSG für Gestationsdiabetes mellitus, gemessen in der SSW 24+0 bis 27+6 aus venösem Plasma im 75g-OGTT (25).

	Grenzwerte IADPSG aus venösem Plasma	
	mg/dl	mmol/L
nüchtern	≥ 92	≥ 5,1
nach 1 Stunde	≥ 180	≥ 10,0
nach 2 Stunden	≥ 153	≥ 8,5

Liegen alle Werte unter den angegebenen Grenzwerten, ist ein GDM ausgeschlossen. Wird einer der drei Grenzwerte erreicht oder überschritten, wird die Diagnose GDM gestellt. Wird ein Nüchtern-Blutzucker von 126 mg/dl (7,0 mmol/L) erreicht oder überschritten, muss der Nüchternwert an einem anderen Tag wiederholt werden. Die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus wird gestellt, wenn beide Nüchtern-Blutzuckerwerte ≥ 126 mg/dl liegen oder wenn im 75g-OGTT ein 2-Stunden-Wert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) erreicht wird (4). Abbildung 3 zeigt den Ablauf des Screenings in der 24.-28. SSW entsprechend der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (3).

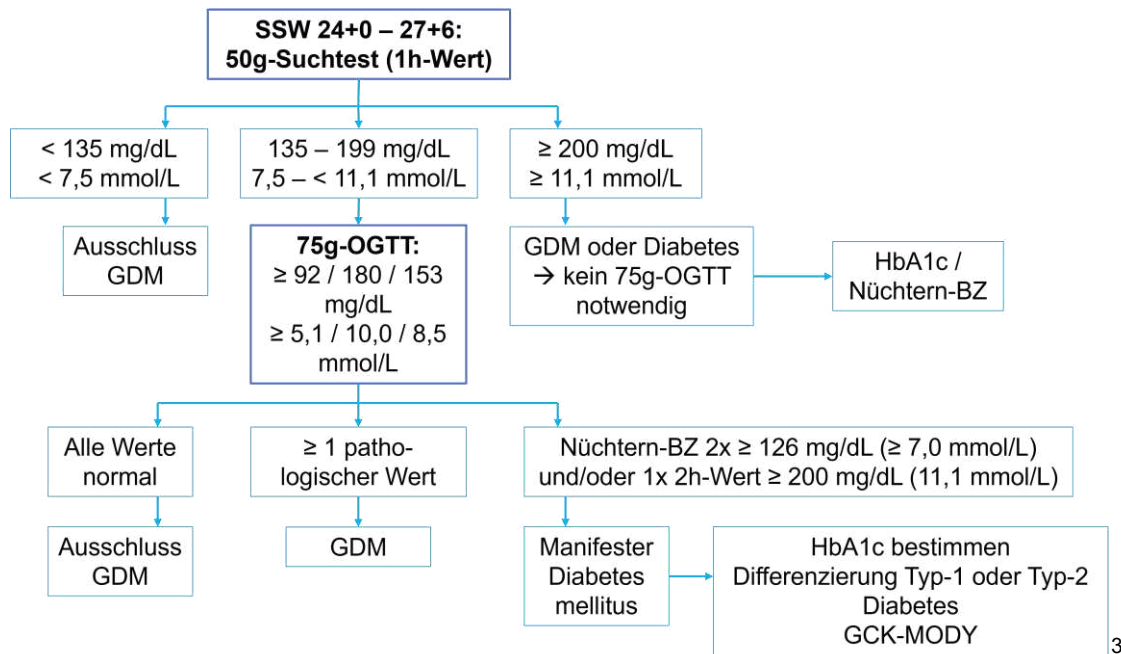


Abbildung 3: Ablauf des Diabetes-Screenings im 3. Trimenon gemäß der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (3).

1.1.5 Intervention und Therapie

1.1.5.1 Therapieziele

Bezüglich der Therapieziele orientiert man sich aktuell an den Empfehlungen der „Fourth International Workshop-Conference on GDM“, die die folgenden Blutzucker-Zielwerte festlegte (11):

- nüchtern < 96 mg/dl (5,3 mmol/L)
- eine Stunde postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- zwei Stunden postprandial < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Es gilt abzuwägen zwischen zu hohen Blutzuckerwerten, die mit einem erhöhten Makrosomie-Risiko einhergehen, und zu niedrigen Blutzuckerwerten, die ein Risiko für Kinder mit zu geringem Geburtsgewicht mit sich bringen. Für eine kontinuierliche Therapiekontrolle ist die Blutzucker-Selbstmessung durch

³ Quelle: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG und DGGG-AGG. (S3-Level, AWMF-Registernummer: 057–008, 2018)

die Schwangere das Mittel der Wahl, um zu erkennen, wann eine intensivere Therapie notwendig ist (37).

1.1.5.2 Therapiesäulen

Die Therapie des GDM stützt sich auf drei Säulen: eine Lebensstiländerung mit ausgewogener, gesunder Ernährung und Gewichtsoptimierung, regelmäßige körperliche Aktivität und Insulin (37).

Jede Schwangere mit einer GDM-Diagnose sollte eine *Ernährungsberatung* erhalten. Ziele sind das Senken der Blutzuckerwerte in den Schwangerschafts-adaptierten Normbereich, ohne das Auftreten von Ketosen oder Hypoglykämien, eine adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und ein adäquates Wachstum des Fetus (37). Eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft geht mit vermehrten Schwangerschaftskomplikationen einher. Im Gegenteil dazu steigt bei zu geringer Gewichtszunahme das Risiko für eine fetale Wachstumsretardierung (4).

Regelmäßige *körperliche Aktivität* wirkt sich positiv auf die Insulinsensitivität aus und verbessert die Aufnahme von Glukose in die Skelettmuskeln (37). Sie vermindert außerdem das Risiko für übermäßiges Wachstum des Fetus und für Kaiserschnittentbindungen (4,38). Gegebenenfalls ist eine Lebensstilintervention mit Ernährungsoptimierung und regelmäßiger körperlicher Aktivität ausreichend und kann eine Insulintherapie verhindern oder den Insulinbedarf reduzieren (4).

Können die Blutzucker-Zielwerte durch Lebensstilmodifikation nicht erreicht werden, ist eine *medikamentöse Therapie* indiziert. Insulin ist hierbei das Mittel der ersten Wahl (39). Liegen mehr als die Hälfte der Blutzucker-Selbstmessungen der Schwangeren innerhalb einer Woche über den Zielwerten (siehe 1.1.5.1), sollte eine Insulintherapie begonnen werden. Alternativ kann Metformin off-label eingesetzt werden (4). Metformin- und Insulintherapie wiesen in Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Therapieeffizienz und -komplikationen auf (40). Glibenclamid zeigte in Studien

hingegen ein signifikant höheres Risiko für Makrosomie und neonatale Hypoglykämie. Sulfonylharnstoffe sollten daher nicht eingesetzt werden (41). Weitere orale Antidiabetika sind in der Schwangerschaft nicht zugelassen (4).

1.1.5.3 Therapiemanagement

Die Ausrichtung der Insulintherapie am fetalen Wachstum kann das perinatale Outcome verbessern und das Risiko für Über- oder Untertherapie senken (4). Dabei kann man sich an sonographischen Messungen des fetalen Bauchumfangs orientieren. Liegt der Wert unter der 75. Perzentile, ist das Risiko für übermäßiges fetales Wachstum beziehungsweise LGA-Kinder niedriger im Vergleich zu Feten, die einen Bauchumfang über der 75. Perzentile aufweisen (42). Bei einem fetalen Bauchumfang > 75. Perzentile können strengere Blutzucker-Zielwerte das Risiko für LGA-Wachstum signifikant senken. Umgekehrt müssen die Blutzuckerwerte bei einem fetalen Bauchumfang < 75. Perzentile weniger streng eingestellt werden, wodurch dann sogar das Risiko für SGA-Wachstum gesenkt werden kann (42,43).

1.1.5.4 Auswirkungen der Therapie auf die Perinatalzeit

Eine sorgfältige Therapie kann das Auftreten von geburtshilflichen Komplikationen verringern. Landon et al. fanden bei GDM-Patientinnen, die eine ausführliche Therapie mit Ernährungsberatung, Anweisungen zur Blutzucker-Selbstmessung und Insulintherapie (wenn nötig) erhielten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die lediglich die Routineversorgung erhielt, folgendes: ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht, eine niedrigere neonatale Körperfettmasse, weniger LGA-Kinder, weniger Fälle von Makrosomie oder Schulterdystokie, weniger Fälle von hypertensiven Schwangerschafts-erkrankungen, sowie eine geringere Kaiserschnitttrate (44).

Es wird empfohlen, sechs Wochen postpartum den mütterlichen Zuckerstoffwechsel nochmals zu untersuchen. Bei normalen Blutzuckerwerten sollen die Frauen weiterhin alle drei Jahre kontrolliert werden, bei Werten im prädiabetischen Bereich jährlich (36). Lebensstilempfehlungen wie eine

gesunde Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und ein normales Körpergewicht sollen beibehalten werden (45).

1.1.6 Peripartale/-natale Folgen für Mutter und Kind

Peripartal beziehungsweise perinatal wird ein GDM mit verschiedenen Risiken und Komplikationen assoziiert. So ist zum Beispiel das Risiko für Präeklampsie, Schulterdystokie, Kaiserschnittentbindung, LGA-Kinder oder eine Erb-Lähmung 1,5- bis dreifach erhöht (46). Höhere Blutzuckerspiegel der Mutter in der Schwangerschaft stimulieren die Glykogen-Ablagerung im Herzmuskel des Fetus, bewirken eine vermehrte Insulinausschüttung, begünstigen die Bildung von weißem Fettgewebe, und wirken sich negativ auf die Surfactant-Bildung in der fetalen Lunge aus (4).

Ergebnisse der HAPO-Studie zeigten, dass Frauen, deren Blutzuckerwerte im OGTT jeweils um eine Standardabweichung erhöht waren (nüchtern, nach einer Stunde, nach zwei Stunden), ein knapp 1,5-fach erhöhtes Risiko hatten, dass ihr Kind ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile (OR von 1.38, 1.46 und 1.38) und/oder C-Peptid-Werte im Nabelschnurblut über der 90. Perzentile aufwies als Ausdruck einer Hyperinsulinämie. Dabei war das Risiko jeweils proportional zu den steigenden Blutzuckerwerten (47). Ein Kind mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile zu gebären, kommt bei GDM-Patientinnen häufiger vor als bei euglykämien Schwangeren (15,9% versus 10,4%). Ebenso zeigen sich deutlich häufiger neonatale Hypoglykämien bei GDM-Patientinnen im Vergleich zu Frauen ohne GDM (19,1% versus 1,6%) (48).

1.1.7 Langzeitfolgen für die Mutter

1.1.7.1 Typ-2 Diabetes mellitus

Frauen mit GDM haben ein ungefähr sieben- bis achtfach höheres Risiko einen Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) zu entwickeln als Schwangere ohne Zuckerstoffwechselstörung (4). Die Häufigkeit des Auftretens steigt mit der Zeit (49) und ist abhängig von weiteren Risikofaktoren wie einem präkonzeptionell

erhöhten BMI, einer GDM-Diagnose vor der 24. SSW oder der Notwendigkeit einer Insulintherapie (4). Feig et al. machten dazu folgende Beobachtung: Die Wahrscheinlichkeit, einen T2DM nach einer GDM-Schwangerschaft entwickelt zu haben, lag bei 3,7% neun Monate nach der Entbindung und bei 18,9% neun Jahre nach der Entbindung (50).

1.1.7.2 *Metabolisches Syndrom*

Auch das Risiko ein metabolisches Syndrom zu entwickeln ist bei Frauen nach einer GDM-Schwangerschaft erhöht. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms liegt sieben Jahre postpartum bei Frauen mit Risikofaktoren für GDM bei 14-15%, bei Frauen mit GDM in der Frühschwangerschaft bei 50%, bei Frauen ohne Blutzuckerauffälligkeiten in der Schwangerschaft hingegen nur bei 7%. Frauen mit einer GDM-Diagnose in der Frühschwangerschaft wiesen dabei signifikant häufiger einen erhöhten Hüftumfang, pathologische Nüchtern-Blutzucker- und erhöhte Triglycerid-Werte im Blut auf als die anderen Gruppen. Ein erhöhter präkonzeptioneller BMI und eine GDM-Diagnose oder pathologische Glukosetoleranz in einer vorangegangenen Schwangerschaft waren dabei die stärksten Risikofaktoren für das Auftreten eines metabolischen Syndroms sieben Jahre postpartum (51).

1.1.7.3 *Herz-Kreislauf-Erkrankungen*

Frauen mit GDM tragen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, die Notwendigkeit eines Koronar-Bypasses oder einer Koronar-Angioplastie im Vergleich zu Frauen ohne GDM (Hazard Ratio von 1.71). Der Zusammenhang konnte jedoch zum Teil auf eine eventuell zeitgleiche Entwicklung eines T2DM zurückgeführt werden und wurde dadurch abgeschwächt (Hazard Ratio von 1.13) (52). In einer Metaanalyse von Kramer et al. ergab sich für GDM-Patientinnen ein zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Aber auch GDM-Patientinnen, die postpartal keinen T2DM entwickeln, hatten immer noch ein 56% höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (53).

1.1.8 Langzeitfolgen für das Kind

1.1.8.1 Kongenitale Fehlbildungen

Kinder von Frauen mit einem vorbestehenden *Diabetes mellitus* haben ein ungefähr 2,5-fach erhöhtes Risiko für schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen (zum Beispiel kardiovaskuläre, zentralnervöse, muskuloskelettale oder urogenitale Fehlbildungen) (54). Auch *GDM-Patientinnen* weisen ein erhöhtes Risiko für kindliche Fehlbildungen auf im Vergleich zu gesunden Schwangeren. Dieses ist aber mit einem relativen Risiko von 1,2 deutlich niedriger als bei Frauen mit vorbestehendem Diabetes mellitus (54,55).

1.1.8.2 Metabolische Folgen

Auf lange Sicht haben Kinder vom GDM-Schwangeren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas oder eines gestörten Glukosestoffwechsels. Dies ist möglicherweise bedingt durch das veränderte intrauterine und postnatale, metabolische und hormonelle Umfeld diabetischer Mütter und durch Umwelteinflüsse wie elterliches Übergewicht oder Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten der Familie (4,56). Folgende Studienergebnisse spiegeln dies wider: Eine GDM-Erkrankung der Mutter und Übergewicht beim Kind sind positiv korreliert. Allerdings schwächt sich dieser Zusammenhang signifikant ab, wenn nach dem präkonzeptionellen BMI der Mutter adjustiert wird (57). Dazu passen Untersuchungen von Pirkola et al.: mütterliches präkonzeptionelles Übergewicht zeigt sich als starker Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht oder abdomineller Adipositas beim Nachkommen. Der Effekt wird bei gleichzeitigem Vorliegen eines GDMs zusätzlich verstärkt, letzterer allein zeigt jedoch nur ein gering erhöhtes Risiko (58). In Tierversuchen führten erhöhte mütterliche Blutzuckerspiegel in der Schwangerschaft zu erhöhten Insulinspiegeln beim Fetus, was möglicherweise dann Übergewicht, eine gestörte Glukosetoleranz oder eine Insulinresistenz begünstigt (57).

1.1.8.3 Langzeiteffekt der GDM-Therapie auf die Gesundheit des Kindes

Die Therapie eines GDM in der Schwangerschaft zeigt perinatal Verbesserungen, scheint aber nicht ausreichend zu sein, um negative Langzeitfolgen, wie zum Beispiel Übergewicht, bei den Kindern zu reduzieren (4). Nachuntersuchungen von Kindern aus GDM-Schwangerschaften im Alter von fünf bis zehn Jahren zeigten bezüglich eines erhöhten BMIs keine signifikanten Unterschiede abhängig davon, ob die Frauen in der Schwangerschaft eine Therapie erhalten hatten oder nicht (59).

1.2 OGTT-Klassen

Wenn es um die Diabetes-Diagnostik geht, wird standardmäßig der Nüchtern- und 2-Stunden-Blutzuckerwert im OGTT herangezogen (60), in der Schwangerschaft zusätzlich der 1-Stunden-Wert zur GDM-Diagnostik (siehe 1.1.4). Neuere Untersuchungen zeigen aber, dass weitere Zwischenmessungen zusätzliche Aufschlüsse über das Risiko für Typ-2 Diabetes oder kardiovaskuläre Ereignisse geben könnten (60,61).

1.2.1 Klasseneinteilung

Aus 5-Stunden-OGTTs von Probanden ohne Diabetes (jedoch mit Symptomen einer postprandialen Hypoglykämie oder mit Hinweisen auf eine Störung der Insulinsekretion oder Hyperinsulinismus, mittleres Alter 47 Jahre, 77,2% Frauen) identifizierten Crespo-Morfin et al. (62) mittels *Latent Class Trajectory Analysis* vier verschiedene Klassen von Glukoseverläufen. In der Klasse 1 wurde der Blutzucker-Spitzenwert bei 30 Minuten erreicht und blieb durchschnittlich bei Werten weit unter 140 mg/dl. Anschließend kam es zu einer stetigen Abnahme bis zum Niveau des Ausgangswertes. Die Klasse 2 erreichte den Blutzucker-Spitzenwert nach 60 Minuten, welcher mit 155 mg/dl etwas höher lag. Außerdem begann die Abnahme des Blutzucker-Spiegels erst drei Stunden nach Beginn des OGTTs. Die Klasse 3 wies den Blutzucker-Spitzenwert wie die Klasse 1 bereits nach 30 Minuten auf, erreichte aber mit

durchschnittlich 170 mg/dl deutlich höhere Werte. Charakteristisch war für diese Klasse eine Abnahme des Blutzuckerspiegels bis in den hypoglykämischen Bereich von 65 mg/dl nach drei Stunden, gefolgt von einem leichten Anstieg bis zum Niveau des Ausgangswerts. Die Klasse 4 zeigte den höchsten Blutzucker-Spitzenwert (211 mg/dl) und eine verspätete Abnahme des Blutzuckerspiegels bis auf 68 mg/dl nach vier Stunden, gefolgt von einem leichten Anstieg auf das Ausgangsniveau bis zum letzten Messzeitpunkt nach fünf Stunden (62).

Auch Hulman et al. identifizierten mittels *Latent Class Mixed-effects Models* vier Klassen von verschiedenen Glukoseverläufen bei einem 3-Punkt-OGTT in einer asiatisch-indischen Population. Die Klasse 1 kennzeichnete sich durch insgesamt niedrige Blutzuckerwerte, die Klasse 2 durch mäßig hohe und die Klasse 4 durch sehr hohe Blutzuckerwerte. Probanden in der Klasse 3 zeigten einen charakteristischen Verlauf, ähnlich wie ihn auch Crespo-Morfin et al. beschrieben hatten: ein sehr hoher 30-Minuten-Wert, eine schnelle Abnahme und ein niedriger 2-Stunden-Wert auf Niveau des Ausgangswertes (60).

1.2.2 Metabolische Unterschiede der Klassen

Crespo-Morfin et al. verglichen die Klassen anschließend hinsichtlich bestimmter Charakteristika mit der Klasse 1, welche aufgrund ihres niedrigen kardiometabolischen Risikoprofils als Referenz gesetzt wurde. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im BMI zwischen der Klasse 4 und der Klasse 1. Jeder Anstieg des BMIs um 1 kg/m² entsprach einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko in der Klasse 2 bis 4 zu sein. Die HDL-Cholesterin-Werte nahmen stetig ab von der Klasse 1 zur Klasse 4. Ein hohes HDL-Cholesterin ging einher mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit in der Klasse 4 zu sein (62). Im Hinblick auf Risikofaktoren für das Auftreten eines Diabetes mellitus zeigte sich, dass die Klasse 4 die höchste Insulinresistenz aufwies, während in der Klasse 1 die Insulinsensitivität am höchsten war. Dabei lag die Klasse 4 mit den Mittelwerten der angewendeten Indices für Insulinsensitivität jeweils über den Grenzwerten für eine Insulinresistenz. Die Indices zur Beurteilung der Betazell-Funktion nahmen kontinuierlich ab von der Klasse 1 bis zur Klasse 4, blieben aber für alle Klassen noch im Normbereich. Die Einteilung in die Glukose-

Verlaufsmuster kann also zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen eines schlechten kardiometabolischen Risikoprofils geben (62).

Hulman et al. fanden in der Klasse 3 neben dem erhöhten 30-Minuten-Blutzuckerwert eine ebenfalls nur moderate Insulinsensitivität und niedrige akute Insulinantwort. Diese Klasse zeigte bei Nachuntersuchungen ein zehnfach höheres Risiko für einen T2DM im Vergleich zur Klasse 1. Die Inzidenz von Diabetes beim nachfolgenden OGTT zwei Jahre nach der Baseline-Untersuchung variierte zwischen 0,6% in der Klasse 1 und 25% in der Klasse 4, welche somit mit Abstand das höchste Risiko für die Entwicklung eines Diabetes aufwies. Erhöhte 30-Minuten-Blutzuckerwerte sind also scheinbar mit einem deutlich erhöhten Diabetes-Risiko assoziiert. Anhand der zusätzlichen Messzeitpunkte im OGTT konnte man Patienten mit hohem Risiko identifizieren, die durch die Messungen zum Zeitpunkt 0 Minuten und 120 Minuten im OGTT nicht identifiziert worden wären, da die Klasse 3 bei 120 Minuten bereits wieder niedrige bis normale Werte aufwies (60).

1.3 Typ-2 Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom

1.3.1 Pathophysiologie des Typ-2 Diabetes mellitus

Die Pathogenese des Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) beruht auf zwei hauptsächlichen Faktoren. Erstens die mangelnde Insulinsekretion durch die Betazellen des Pankreas, die als Betazell-Dysfunktion bezeichnet wird. Zweitens die unzureichende Reaktion von Insulin-sensiblen Gewebe auf Insulin (63), was als Insulinresistenz bezeichnet wird. Beide Faktoren begünstigen eine Hyperglykämie, die ihrerseits wiederum den Insulinbedarf steigert. Die Betazell-Dysfunktion spielt dabei für die Diabetesentstehung eine wichtigere Rolle als die Insulinresistenz. Nichtsdestotrotz beeinflussen sich beide Faktoren gegenseitig und wirken synergistisch auf die Entstehung eines T2DM (64).

Im physiologischen Stoffwechsel können sich die Betazellen an die Insulinwirkung anpassen, sodass bei abnehmender Insulinwirksamkeit im

peripheren Gewebe mehr Insulin von den Betazellen ausgeschüttet wird. Wird die Insulinwirkung schlechter, muss das durch eine gesteigerte Betazellfunktion kompensiert werden. Ist diese jedoch zu schlecht im Verhältnis zur Insulin(in)sensitivität, verschlechtert sich die Glukosetoleranz des Organismus (65).

Insulinresistenz steht in starkem Zusammenhang mit Übergewicht und fehlender körperlicher Aktivität. Bei Vorliegen von mehr Fettgewebe und einer größeren Masse an gespeicherten Triglyceriden entstehen große Adipozyten, die auf die Wirkung von Insulin unempfindlich sind. Folglich wird mehr Glukose aus der Leber freigesetzt, weniger Glukose in die Skelettmuskulatur aufgenommen und es werden mehr Fettsäuren aus dem Fettgewebe freigesetzt. Hyperglykämie und höhere Spiegel von freien Fettsäuren verschlechtern dann wiederum die Insulinsekretion und -wirkung (65). Die durch die Hyperglykämie bedingte verminderte Insulinsekretion wird auch als Glukosetoxizität bezeichnet und beschreibt einen potenziell irreversiblen Schaden an den Betazellen durch chronische Exposition gegenüber erhöhten Blutzuckerspiegeln (66). Mit der Zeit führen die genannten Mechanismen durch die erhöhte Stoffwechselbelastung und die systemisch inflammatorischen Prozesse zu inflammatorischem, metabolischem und oxidativem Stress in den Betazellen. Dabei ist die Reaktion der Betazellen auf die veränderte Umgebung interindividuell unterschiedlich je nach genetischer Suszeptibilität. Im Endeffekt führt dies zu einer verminderten Betazellfunktion und Verlust der Betazell-Masse, wodurch es dann zur Entstehung von Diabetes mellitus kommt (67).

1.3.2 Risikofaktoren für Typ-2 Diabetes mellitus

T2DM entsteht durch das Zusammenwirken von genetischen und äußeren, erworbenen Faktoren (68). Dabei wird Übergewicht häufig als bedeutendster Risikofaktor gewichtet (69). Weitere wesentliche Risikofaktoren sind Aspekte des Lebensstils wie Überernährung beziehungsweise ungesunde Ernährung und fehlende körperliche Aktivität (68). In Studien zeigten sich Interventionsprogramme zur körperlichen Aktivität wirksam, um die Insulinresistenz bei T2DM zu reduzieren (70). Ein sehr hohes Risiko, einen

T2DM zu entwickeln, besteht zudem für Personen mit positiver Familienanamnese für Diabetes, in höherem Alter und mit bestehender Insulinresistenz. Auch Frauen, die in einer Schwangerschaft einen GDM hatten, und deren Kinder stehen einem erhöhten Risiko gegenüber (71).

1.3.3 Metabolisches Syndrom

Nach der International Diabetes Federation (IDF) wird die Diagnose metabolisches Syndrom gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (72): zentrale Adipositas (gemessen am Taillenumfang, Geschlechts- und Ethnien-spezifische Grenzwerte) sowie mindestens zwei der folgenden vier Kriterien:

- erhöhte Triglyceridwerte ($\geq 1,7 \text{ mmol/L} \triangleq 150 \text{ mg/dl}$) oder Einnahme von Medikamenten dagegen
- erniedrigtes HDL-Cholesterin (Männer: $< 1,03 \text{ mmol/L} \triangleq 40 \text{ mg/dl}$; Frauen: $< 1,29 \text{ mmol/L} \triangleq 50 \text{ mg/dl}$) oder Einnahme von Medikamenten dagegen
- erhöhter Blutdruck (systolisch $\geq 130 \text{ mmHg}$ oder diastolisch $\geq 85 \text{ mmHg}$) oder antihypertensive Medikation
- erhöhter Nüchtern-Blutzuckerwert ($\geq 5,6 \text{ mmol/L} \triangleq 100 \text{ mg/dl}$) oder T2DM

Der Begriff metabolisches Syndrom beschreibt eine Stoffwechsellage, die mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht, erhöhte Fettwerte, Bluthochdruck und Insulinresistenz einhergeht (73). Es gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DM, sowohl generell als auch speziell bei Frauen mit einer früheren GDM-Diagnose (74).

1.4 PREG-Studie

Die PREG-Studie (Deutsche Studie Schwangerschaftsdiabetes) ist bei *Clinical Trials* unter der Nummer NCT04270578 registriert. Ziel ist es, die Auswirkungen einer mütterlichen Hyperglykämie in der Schwangerschaft und deren Therapie auf die langfristige Gesundheit von Mutter und Kind zu untersuchen. Dafür sollen die Probandinnen mittels 75g-OGTT ausführlich metabolisch und phänotypisch charakterisiert werden, sowohl *in* als auch wiederholt *nach* der Schwangerschaft (75).

1.5 Fragestellung

Basierend auf Daten der Tübinger PREG-Studie bei Schwangeren mit und ohne GDM konnte man mit der Methode *Latent Class Trajectory Modelling* fünf Glukoseverläufe (Klassen) identifizieren. Dafür wurden die Blutzuckerwerte, die im 75g-OGTT zum Zeitpunkt 0 – 30 – 60 – 90 – 120 Minuten entnommen und gemessen wurden, für die Klassifizierung herangezogen. Die Klasseneinteilung wurde mit folgendem Web-basierten Kalkulator berechnet: https://bit.ly/OGTT_Preg. Die wissenschaftlichen Untersuchungen, die zur Entwicklung dieses Kalkulators geführt haben, befinden sich aktuell im Publikationsprozess.

Es soll nun untersucht werden, ob sich die *in* der Schwangerschaft festgelegten Klassen auch *nach* der Schwangerschaft metabolisch unterscheiden. Als Grundlage wurde eine orientierende Auswertung der Basisvisite V0 in der Schwangerschaft durchgeführt. Für die Auswertung der Nachuntersuchungen liegt der Fokus auf dem BMI, der Gesamtfettmasse, dem viszeralen und subkutanen Fettgewebe, dem Leberfett, den Blutfetten, den Entzündungswerten und dem kardiovaskulären Risiko. Die tiefgehende metabolische Charakterisierung der Frauen soll auch zum Ziel haben, das Risiko für einen Typ-2 Diabetes mellitus vorherzusagen.

2 Material und Methoden

Die Daten der vorliegenden Dissertation beziehen sich auf die Deutsche Studie Schwangerschaftsdiabetes (PREG, registriert bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT04270578). Die Leitung der Studie hat Prof. Dr. med. Andreas Fritsche inne (Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Institut des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen). Ziel der Studie ist es, durch eingehende Phänotypisierung den Zusammenhang zwischen der mütterlichen Hyperglykämie während der Schwangerschaft und den Langzeitfolgen auf die Gesundheit von Mutter und Kind zu erfassen. Eine konkrete Fragestellung ist, ob Frauen mit einer Insulinsekretionsstörung während oder nach einem GDM ein erhöhtes Risiko haben, einen Typ-2 Diabetes mellitus zu entwickeln (75). Zusammen mit der PLIS-Studie (Prediabetes Lifestyle Intervention Study, registriert bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT01947595 (76)) soll eruiert werden, inwiefern eine Lebensstil-Intervention bei Betroffenen das Diabetesrisiko verringert (75).

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen und des Universitätsklinikums Tübingen hat der Durchführung der Studie zugestimmt. Ein entsprechendes Ethikvotum liegt unter der Protokoll-Nummer 218/2012BO2 vor und ist im Anhang beigefügt (siehe 7.1).

Die Datenerhebung der PREG-Studie erfolgt seit Mai 2012 und dauert zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch an. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Daten sind im Zeitraum Mai 2012 bis August 2023 ausschließlich am Standort Tübingen erhoben worden.

Das Design der Studie wurde detailliert von Fritsche et al. beschrieben (75). Im Folgenden werden alle Methoden, die für die vorliegende Auswertung von Relevanz waren, dargestellt.

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die PREG-Studie ist als prospektive multizentrische Kohortenstudie konzipiert und wird an vier Standorten des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) durchgeführt (siehe 7.2), wobei die Koordination über den Tübinger Standort läuft (75). Die vier Standorte sind:

- Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Deutsches Diabetes Zentrum, am Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
- Universitätsklinikum Leipzig, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Adipositas Erkrankungen, Universität Leipzig
- Medizinische Fakultät, Universität Dresden

Die Studienpopulation der PREG-Studie besteht aus Frauen, bei denen zwischen der 24.+0 und 31.+6 SSW ein OGTT durchgeführt wurde. Die Studiendauer ist auf ca. zehn Jahre angelegt und beinhaltet eine Basisvisite (V0) während der Schwangerschaft und bis zu vier Nachfolgeuntersuchungen (V1-V4) in den ersten zehn Jahren nach der Entbindung.

Das Screening (V -1) erfolgt in der 23.-30. SSW und umfasst die Aufklärung der Probandinnen, das Aushändigen der Probandeninformation und die Einholung der Einwilligung der Probandinnen. Visite 0 stellt die Basisuntersuchung dar und erfolgt in der 24.+0 bis 31.+6 SSW. Dabei wird eine Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung und ein 75g-OGTT durchgeführt. Anhand der dabei gemessenen Blutzuckerwerte wird ein Gestationsdiabetes diagnostiziert oder ausgeschlossen. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen (International Association of Diabetic Pregnancy Study Group) die in Tabelle 3 genannten Grenzwerte festgelegt. Wird mindestens einer der drei Grenzwerte erreicht oder überschritten, führt dies zur GDM-Diagnose (4).

Die Nachfolgeuntersuchungen finden ein (V1), zwei (V2), fünf (V3) und zehn (V4) Jahre postpartal statt. Es wird ebenfalls eine Anamnese erhoben und eine

körperliche Untersuchung sowie ein 75g-OGTT durchgeführt. Zusätzlich erfolgt bei diesen Visiten eine MRT-Untersuchung. Optional ist die Teilnahme an einer Zwischenvisite (Z1) zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes. Hierbei erfolgt eine Untersuchung von Nabelschnurblut, Plazentagewebe und Fruchtwasser. Das Studienschema ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 3: Blutzucker-Grenzwerte der Deutschen Diabetes-Gesellschaft nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen für die Diagnose eines GDM, gemessen aus venösem Plasma im 75g-OGTT (4).

	Grenzwerte für GDM nach IADPSG (25)	
	[mg/dl]	[mmol/L]
nüchtern	92	5,1
Nach einer Stunde	180	10,0
Nach zwei Stunden	153	8,5

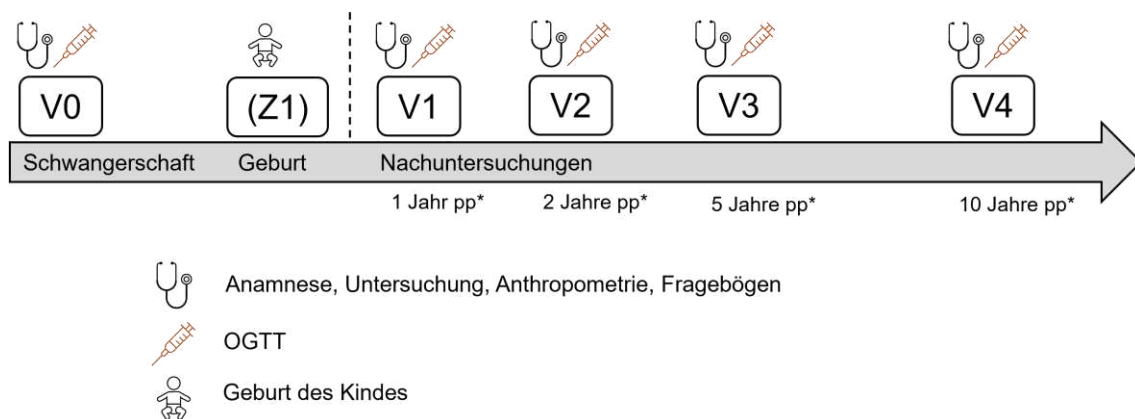


Abbildung 4: Ablauf und Zeitpunkte der Studienvisiten der PREG-Studie.
Anmerkung: *pp = postpartal

Probandinnen, die bei der ersten Nachfolgeuntersuchung die Kriterien für den Einschluss in die PLIS-Studie erfüllen, haben die Möglichkeit daran teilzunehmen. Alle anderen Probandinnen werden wie geplant im Rahmen der PREG-Studie nachuntersucht. Die Kinder aus der im Rahmen der PREG-Studie

beobachteten Schwangerschaft werden im Alter von zwei, sechs, zehn, vierzehn und siebzehn Jahren untersucht.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Einschlusskriterium ist die Einwilligung bei Einwilligungsfähigkeit zur Teilnahme an der Studie durch die Probandin und die unterschriebene Einwilligungserklärung. Je nach Visite ergeben sich weitere Einschlusskriterien. Für die Basisvisite müssen sich die Probandinnen zwischen der 24.+0 und 31.+6 SSW befinden. Die Voraussetzung für die Nachfolgeuntersuchungen ist das Vorliegen eines in der vergangenen Schwangerschaft durchgeführten und dokumentierten OGTTs. Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der PREG-Studie.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme generell	Zusätzliche Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> - Alter < 18 Jahre - Vorbestehender Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 - GFR < 60 ml/min/1,73m² - CRP > 1 mg/dl - Transaminasenerhöhung über das Zweifache der oberen Norm - Kardiale Vorerkrankungen - Gewichtsabnahme von > 10% in den vergangenen 6 Monaten - Psychische Erkrankungen - Alkohol-/Drogenabusus - Blutzucker-erhöhende oder -senkende Medikamente - Bestehende Schwangerschaft und stillende Mütter (nur bei V1-V4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Art von Metall im und am Körper - Eingeschränktes Wärmeempfinden beziehungsweise erhöhte Wärmeempfindlichkeit - Personen, bei denen eine Kreislauferkrankung nach Befragung nicht ausgeschlossen werden kann - Gehörerkrankung oder erhöhte Lärmempfindlichkeit - Klaustrophobie

Das Ausschlusskriterium für die Teilnahme der Kinder ist das Vorliegen schwerwiegende Fehlbildungen, die das Durchführen von Entwicklungstest unmöglich machen.

Die Teilnahme an der Studie kann jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden.

2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgt zum einen durch ärztliche Mitarbeiter der Studie im Rahmen einer Spezialsprechstunde für Schwangere zur Abklärung eines GDM in der Medizinischen Klinik Abteilung IV. Zum anderen erfolgt sie durch ärztliche Mitarbeiter der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Rahmen einer Risikosprechstunde für Patientinnen, die Auffälligkeiten oder Risikofaktoren aufweisen, welche Hinweis auf einen GDM sein könnten. Außerdem wurden niedergelassene Frauenärztinnen und Frauenärzte informiert, um Probandinnen mit auffälligem 50g-GCT für eine eventuelle Studienteilnahme zu überweisen.

2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden

Jede Visite wird von einem Studienarzt begleitet. Die Daten werden während den Visiten auf einem CRF-Papierbogen (case report form) erfasst und später in eine elektronische Studiendatenbank übertragen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die jeweils durchgeführten Untersuchungen.

Tabelle 5: Zeitpunkte der Studienvisiten der PREG-Studie und jeweils durchzuführende Untersuchungen.

Visite	V -1	V0	(Z1)	V1	V2	V3	V4
Zeitpunkt	23. bis 30. SSW	24.+0 bis 31.+6 SSW	Geburt des Kindes	ein Jahr pp.	zwei Jahre pp.	fünf Jahre pp.	zehn Jahre pp.
Probandeninfo und Einwilligung	X						
Anamnese und körperliche Untersuchung		X		X	X	X	X
Anthropometrie		X		X	X	X	X
Vitalparameter und Temperatur		X		X	X	X	X
BIA				X	X	X	X
Tailen-, Hüft- umfang, WHR				X	X	X	X
Fragebögen		X		X	X	X	X
OGTT		X		X	X	X	X
Ultraschall Leber		X					
MRT/MRS				X	X	X	X
Messung der Carotis Intima Media Dicke				X	X	X	X
DNA		X		X*	X*	X*	X*
Urinuntersuchung		X		X	X	X	X
Nabelschnurblut, Plazenta, Fruchtwasser			X				

* wenn kein V0

2.2.1 Basisvisite V0

2.2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Es erfolgt eine ausführliche Anamnese über bestehende Vorerkrankungen und die Einnahme einer Dauermedikation sowie eine internistische körperliche Untersuchung durch den Studienarzt.

2.2.1.2 Anthropometrie

Körpergewicht (gemessener Wert minus 1 kg für Gewicht der Kleidung) und Körpergröße (gemessen ohne Schuhe) werden mit einer kalibrierten Waage (Personenstandwaage seca 701, SECA GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) beziehungsweise einem Stadiometer (Rollmessband seca 206, SECA GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) erfasst. Der BMI wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{(\text{Größe [m]})^2}$$

Analog dazu erfolgt die Berechnung des BMIs vor der Schwangerschaft (BMI-präSS). Nach WHO-Definition spricht man ab einem Wert von 25 kg/m² von Übergewicht (77).

2.2.1.3 Vitalparameter und Temperatur

Blutdruck und Puls werden mit einem automatisierten Blutdruckmessgerät gemessen (BOSO Carat Professional; Bosch + Sohn GmbH & Co KG, Jungingen, Deutschland). Die Messung der Körpertemperatur (Genius 3, Covidien llc, Mansfield, USA) erfolgt in beiden Ohren vor und 30 Minuten nach Beginn des OGTTs.

2.2.1.4 OGTT

Vor dem OGTT werden die Probandinnen gebeten, eine Urinprobe abzugeben. Für die Blutentnahmen während des OGTTs wird der Probandin ein peripherer Venenzugang gelegt (Abbocath-T Venenverweilkanüle 20G, Abbott GmbH,

Wiesbaden, Deutschland; beziehungsweise Vasofix Safety 20G, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Der orale Glukosetoleranztest erfolgt nach einer Nüchternperiode von mindestens zehn Stunden. Nach der Blutentnahme im nüchternen Zustand erhalten die Probandinnen eine standardisierte orale Glukoselösung (Accu-Chek® Dextrose O.G-T., Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland; beziehungsweise seit dem 01.01.2022 eine 75g-Glukose-Lösung nach NRF 13.8.). Diese muss innerhalb von drei Minuten getrunken werden. Anschließend erfolgt nach 30, 60, 90 und 120 Minuten eine erneute Blutentnahme aus dem peripheren Venenzugang. Der Blutzuckerwert wird unmittelbar nach Entnahme gemessen (Biosen C-Line, EKF-diagnostics GmbH, Barleben, Deutschland) und später durch die Werte des Zentrallabors validiert. Die Blutproben werden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen analysiert. Plasmaglukose und nicht-veresterte Fettsäuren wurden aus Natriumfluorid-Röhrchen analysiert (ADVIA® Chemistry XPT System, Siemens Healthineers AG, Forchheim, Deutschland), Insulin- und C-Peptid-Werte aus Serum (ADVIA Centaur® XPT Immunoassay System, Siemens Healthineers AG, Forchheim, Deutschland).

Die Blut- und Urinproben werden unmittelbar auf Eis gelagert, zeitnah verarbeitet und bei -80°C dauerhaft gelagert für mögliche spätere Chargenanalysen. Bei der Basisvisite V0 in der Schwangerschaft beträgt die gesamt entnommene Blutmenge 90 ml, bei den Nachfolgeuntersuchungen V1-V4 je 120 ml.

2.2.1.5 Weitere Untersuchungen

Eine Kopie des Mutterpasses wird angefertigt, um daraus Informationen über den Schwangerschaftsverlauf entnehmen zu können. Während den Visiten werden die Probandinnen außerdem gebeten verschiedene Fragebögen auszufüllen. Darunter ist auch ein Fragebogen zu den Kindern und dem Stillverhalten (siehe 7.3), in dem das Gewicht vor der Schwangerschaft abgefragt wird, um die Parameter zur Gewichtsveränderung berechnen zu können (siehe 2.3.3.2).

2.2.1.6 Einteilung in die OGTT-Klassen

Hulman et al. entwickelten ein System, um OGTT-Verläufe bei Gesunden zu klassifizieren. Dafür wurden 5-Punkt-OGTTs von gesunden Probanden (kein Diabetes, keine Schwangerschaft) mittels *Latent Class Trajectory Analysis* untersucht. Die Einteilung erfolgte hierbei in vier Klassen, da die Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten zu den Klassen dadurch am höchsten waren (78). Aus diesen Untersuchungen wurde eine Web-basierte Applikation entwickelt zur Berechnung der OGTT-Klasse, welche unter folgendem Weblink gefunden werden kann: <https://steno.shinyapps.io/grc2h/> (78). In die Berechnung gehen lediglich die Blutzuckerwerte aus dem 2-Stunden-OGTT ein.

Hulman et al. etablierten ebenfalls die Klassifizierung der OGTT-Verläufe in der Schwangerschaft. Die zugrunde liegenden Untersuchungen befinden sich aktuell noch im Publikationsprozess. Unter folgendem Weblink kann der entsprechende Kalkulator gefunden und genutzt werden: <https://katsiaryna.shinyapps.io/louise/>. Dabei wird aus den Blutzuckerwerten zu den fünf Zeitpunkten im OGTT in der Schwangerschaft die OGTT-Klasse berechnet. **Diese Berechnung der Klasseneinteilung bildet die Grundlage der vorliegenden Auswertung.**

In der vorliegenden Arbeit werden hauptsächlich die Klassen, so wie sie *in* der Schwangerschaft eingeteilt wurden, hinsichtlich ihrer metabolischen Unterschiede *nach* der Schwangerschaft verglichen. Der Vollständigkeit halber wurde auch eine Neuberechnung der Klasseneinteilung anhand der Glukoseverläufe im OGTT der Nachuntersuchung berechnet, entsprechend dem oben erstgenannten Link (siehe 3.2.2.1).

2.2.2 **Nachfolgeuntersuchungen V1-V4**

Bei den Nachfolgeuntersuchungen ein, zwei, fünf und zehn Jahre postpartal wird erneut eine ärztliche Anamnese über Vorerkrankungen und Dauermedikation erhoben und eine internistische körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Messungen zur Anthropometrie und den Vitalparametern

entsprechen größtenteils denen der Basisuntersuchung (Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck, Puls, Temperatur). Zusätzlich werden Taillen- und Hüftumfang gemessen, das Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR) berechnet und der Körperfettanteil bestimmt. Bei jeder Nachfolgeuntersuchung wird erneut eine Blutentnahme im nüchternen Zustand und anschließend ein OGTT durchgeführt. Die Probandin wird erneut gebeten, vor Beginn des OGTTs eine Urinprobe abzugeben, da eine bestehende Schwangerschaft bei den Nachfolgeuntersuchungen sicher ausgeschlossen werden muss.

Die Körperzusammensetzung wird mittels Bioimpedanzanalyse bestimmt. Zusätzlich erfolgt eine MRT-Untersuchung zur Bestimmung von Körperfett und intrahepatischem Fettgehalt. Kopien von Mutterpass und Untersuchungsheften der Kinder werden angefertigt.

Falls Kontraindikationen bestehen, ist die Durchführung der Zwischenvisite Z1 oder der MRT-Untersuchungen keine Voraussetzung, um in der Studie verbleiben zu können.

2.2.2.1 Taillen- und Hüftumfang und Taillen-Hüft-Verhältnis

Taillen- und Hüftumfang werden mit einem Maßband (Bandmaß 250, KIRCHNER & WILHELM GmbH + Co. KG, Asperg, Deutschland) gemessen (Taillenumfang oberhalb des Beckenkamms, schmalste Stellen, ohne Kleidung; Hüftumfang unterhalb des Beckenkamms, breiteste Stelle, ohne Kleidung). Das Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR) berechnet sich mit folgender Formel:

$$\text{WHR [einheitslos]} = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}}$$

Ein Taillenumfang von 80 cm stellt bei Frauen die Grenze zum Übergewicht dar beziehungsweise entspricht einem BMI von 25 kg/m² (79) und ist nach IDF ein zentrales Diagnosekriterium für das metabolische Syndrom (72). Beim WHR entspricht ein Wert von > 0,8 einem BMI über 25 kg/m² (79).

2.2.2.2 Körperfett

Die Körperzusammensetzung wird mittels Bioimpedanzanalyse (BIA) bestimmt. Der Körperfettanteil wird mittels Bioimpedanz gemessen (AKERN BIA101, SMT medical, Würzburg, Deutschland) und mit Cyprus V.2.7 (RJL Systems, Clinton Township, Michigan, USA) berechnet (75).

2.2.2.3 MRT

Bei den Nachfolgeuntersuchungen erfolgt morgens vor dem OGTT im nüchternen Zustand eine Ganzkörper-MRT-Messung (3 T whole body imager, Magnetom VIDA; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) zur Bestimmung des Gesamtkörpervolumens, des Gesamtkörperfettgewebes, des viszeralen Fettgewebes (VAT, visceral adipose tissue, in L) und des subkutanen Fettgewebes (SCAT, subcutaneous adipose tissue, in L) (75). Des Weiteren wird im MRT der intrahepatische Fettgehalt quantifiziert über die Messung im Segment 7 der Leber (in %) (80). Ein Leberfettgehalt über 5,6% wird als pathologisch gewertet (81).

Da das viszerale Fettgewebe (VAT) auch von der Körpergröße abhängig ist, wurde der Quotient aus VAT und $(\text{Körpergröße})^3$ berechnet (in L/m^3). Dieser Quotient zeigte in Untersuchungen von Machann et al. die höchste Korrelation mit den Indexwerten zur Insulinsensitivität oder den HbA1c-Werten (82).

2.3 Messparameter

2.3.1 Laborparameter

2.3.1.1 Basale Blutentnahme

Aus der basalen Nüchtern-Blutentnahme vor dem OGTT werden folgende Parameter bestimmt: Glukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin, freie Fettsäuren, kleines Blutbild, Albumin, Blutfette, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Lipoproteine, Homozystein, Leberenzyme, HbA1c, GAD-II-AK, Elektrolyte,

Eisen, Transferrin, Entzündungsparameter, TSH, Cortisol, beta-HCG, Prolaktin, Sexualhormone. Eine Tabelle aller erhobenen Laborwerte inklusive deren LOINC-Codes befindet sich im Anhang (siehe 7.4).

Blutglukose und nicht-veresterte Fettsäuren werden an jedem Studienstandort direkt gemessen. Insulin und C-Peptid-Werte werden hingegen gesammelt in Tübingen mittels Immunoassay gemessen (ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Deutschland) (75).

2.3.2 Indices

2.3.2.1 Matsuda insulin sensitivity index (Matsuda-ISI)

Der Matsuda-Insulinsensitivitätsindex, der sich mit Glukose- und Insulinwerten aus dem OGTT berechnen lässt, gibt Aufschluss sowohl über die hepatische als auch die periphere Insulinsensitivität (83). In Untersuchungen von Stefan et al. wurden 314 Probanden nach BMI und Insulinsensitivität in vier Gruppen eingeteilt: Normalgewicht (BMI < 25,0 kg/m²), Übergewicht (BMI 25,0-29,9 kg/m²), Adipositas und insulinresistent („obese-IR“: BMI ≥ 30 kg/m² und Insulinsensitivität im oberen Quartil der Kohorte, berechnet nach Matsuda (83)) und Adipositas und insulinresistent („obese-IR“: BMI ≥ 30 kg/m² und Insulinsensitivität in den unteren drei Quartilen der Kohorte, berechnet nach Matsuda (83)). Die obese-IR-Gruppe zeigte dabei eine mittlere Insulinsensitivität von 7,3 (84). Dieser Wert wird in der vorliegenden Arbeit als grober Richtwert für eine schlechte Insulinsensitivität beziehungsweise Insulinresistenz genommen. Die Berechnung erfolgt mit folgender Formel:

$$\text{Matsuda-ISI [einheitslos]} = 10.000 / \sqrt{[BZ 0] * [INS 0] * \mu(BZ) * \mu(INS)}$$

2.3.2.2 Nicht-veresterte Fettsäuren-Insulin-Sensitivitätsindex (NEFA-ISI)

Für die gängigen Methoden, mit denen die Insulinsensitivität gemessen werden kann, besteht Unklarheit, inwiefern diese in der Schwangerschaft bei verändertem Metabolismus anwendbar sind. So konnten weder der Matsuda- noch der OGIS-Index (oral glucose insulin sensitivity) eine verminderte Insulinsensitivität in der Schwangerschaft feststellen verglichen mit der

Nachfolgeuntersuchung ein Jahr postpartal. Der NEFA-ISI (non-esterified fatty acids insulin sensitivity index), in dessen Berechnung BMI, Insulinwerte und freie Fettsäuren eingehen, identifizierte hingegen eine in der Schwangerschaft bestehende niedrigere Insulinsensitivität und scheint daher in dieser Zeit des veränderten Metabolismus besser geeignet, um eine Insulinsensitivität zu beurteilen (85). Die Berechnung geschieht mit folgender Formel:

$$\text{NEFA-ISI [einheitslos]} = 60 * e^{(3,853 - 0,9 * \ln(\text{BMI}) - 0,205 * \ln(\text{INS } 0) - 0,128 * \ln(\text{INS } 60) - 0,256 * \ln(\text{INS } 120) - 0,138 * \ln(\text{NEFA } 120))}$$

2.3.2.3 Insulinogener Index (IGI)

Mit dem Insulinogenen Index kann die Antwort der Betazellen auf sich verändernde Blutzuckerspiegel und damit die Insulinsekretion beurteilt werden. Er berechnet sich aus den Insulin- und Glukosewerten der Zeitpunkte 0 Minuten und 30 Minuten im OGTT (86):

$$\text{IGI [einheitslos]} = \frac{[\text{INS } 30] - [\text{INS } 0]}{[\text{BZ } 30] - [\text{BZ } 0]}$$

2.3.2.4 Dispositionsindex (DI)

Der Dispositionsindex berechnet sich als Produkt aus Insulinsensitivität und Insulin-Sekretionskapazität. Während bei gesunden Individuen dieses Produkt stets gleichbleibt, weil bei schlechterer Insulinsensitivität (= erhöhter Insulinresistenz, zum Beispiel im dritten Schwangerschaftstrimenon) mehr Insulin ausgeschüttet wird, sinkt der Index bei Versagen der Betazellfunktion (86). Er beurteilt also die Sekretionsleistung im Verhältnis zum Ausmaß der Insulinresistenz und zeigt, inwiefern Betazellen eine bestehende Insulinresistenz kompensieren können (87).

$$\text{DI [einheitslos]} = \text{Matsuda-ISI} * \text{IGI}$$

2.3.2.5 Sekretionsindex

Um die Insulinsekretion zu evaluieren wurde außerdem folgender Sekretionsindex berechnet:

$$SI \text{ [einheitslos]} = \frac{AUC \text{ Insulin } 0-30 \text{ min}}{AUC \text{ Glukose } 0-30 \text{ min}}$$

AUC steht dabei für „Area Under the Curve“ (dt. Fläche unter der Kurve) und beinhaltet die gesamt ausgeschüttete Menge an Insulin beziehungsweise Glukose im Zeitraum 0 bis 30 Minuten im OGTT. Die Berechnung erfolgte mittels Trapezregel.

2.3.3 **Weitere Parameter**

2.3.3.1 OGTT-Klassen

Die Angabe zur OGTT-Klasse der Probandinnen wird von der Basisuntersuchung übernommen (siehe 2.2.1.6).

2.3.3.2 Weitere Gewichtsparameter

Der Parameter „Gewichtsverlust nach der Schwangerschaft“ (GewVerl-nachSS, in kg) berechnet sich als Differenz zwischen dem Gewicht bei der aktuellen Visite (V1-V4) und dem Gewicht am Ende der Schwangerschaft (übertragen aus dem Mutterpass).

Der Parameter „Gewichtsdifferenz zum Ausgangsgewicht vor der Schwangerschaft“ (GewDiff-präSS) berechnet sich durch das Gewicht bei aktueller Visite (V1-V4) minus das Gewicht vor der Schwangerschaft.

Die „Gewichtszunahme in der Schwangerschaft“ (engl. gestational weight gain, GWG, in kg) berechnet sich aus der Differenz zwischen dem Gewicht vor der Entbindung und dem Gewicht vor der Schwangerschaft.

Der Parameter „recGWG“ beschreibt die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft im Verhältnis zur empfohlenen Gewichtszunahme gemäß

dem American College of Obstetricians and Gynecologists. Diese ist abhängig vom präkonzeptionellen BMI (BMI-präSS) (88). Die Einteilung erfolgt in die Kategorien „zu geringe Gewichtszunahme“, „adäquate Gewichtszunahme“ und „zu hohe Gewichtszunahme“ (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft je nach präkonzeptionellem BMI gemäß dem American College of Obstetricians and Gynecologists (88).

BMI-Kategorie präkonzeptionell	Entspricht einem BMI von	empfohlene Gewichtszunahme
untergewichtig	< 18,5 kg/m ²	12,7 – 18,1 kg
normal	18,5 – 24,9 kg/m ²	11,3 – 15,9 kg
übergewichtig	25,0 – 29,9 kg/m ²	6,8 – 11,3 kg
adipös	≥ 30,0 kg/m ²	5 – 9,1 kg

Der Parameter BMI-präSS-Kat teilt den BMI vor der Schwangerschaft in die Kategorien low (dt. niedrig, BMI < 18,5 kg/m²), normal (BMI 18,5-24,9 kg/m²), high (dt. hoch, BMI 25,0-29,9 kg/m²) und obese (dt. fettleibig, BMI > 30 kg/m²) ein. Analog dazu erfolgt die Einteilung des BMIs bei den Nachuntersuchungen in ebendiese Kategorien (BMI-Kat).

2.3.3.3 Glukosetoleranz-Kategorien (GluKat) und Prädiabetes

Liegen die Blutglukosewerte im OGTT oberhalb der Normgrenzwerte aber unterhalb der Grenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus spricht man vom prädiabetischen Bereich. Hierbei unterscheidet man zwischen einer abnormen Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG) bei Vorliegen eines erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwerts und einer pathologischen Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) bei Vorliegen eines erhöhten 2-Stunden-Werts. Liegen die Werte unterhalb der Normgrenzwerte spricht man von normaler Glukosetoleranz (normal glucose tolerance, NGT). Nach der American Diabetes Association sind die Grenzwerte folgendermaßen festgelegt (89):

- IFG: Nüchtern glukose 100-125 mg/dl oder 5,6-6,9 mmol/L
- IGT: 2-Stunden-Wert im OGTT 140-199 mg/dl oder 7,8-11,0 mmol/L

Anhand der erreichten Blutglukosewerte im OGTT wurden die Probandinnen den entsprechenden Glukosetoleranz-Kategorien zugeordnet. Anhand dieser erfolgte dann die Einteilung in eine normale (NGT) oder prädiabetische Stoffwechsellage (IFG oder IGT).

2.3.3.4 Framingham Risk Score

Die Berechnung des Framingham Risk Scores (FRS), welcher sich in Studien als geeignet erwies, um das kardiovaskuläre Risiko zu ermitteln (90), erfolgte in R mit dem Package „CVrisk“ (91).

2.4 Untersuchte Parameter

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter sind in Tabelle 7 aufgelistet. Sie lassen sich in die Kategorien „anthropometrische Daten“, „Werte zum Körperfettanteil“, „Werte und Indizes des Glukose- und Insulinstoffwechsels“ und „Blutfettwerte, Entzündungswert und kardiovaskuläres Risiko“ einteilen.

Tabelle 7: Auflistung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter und jeweils verwendete Bezeichnung, aufgeteilt nach zugehöriger Kategorie.

Kategorie	Analysierte Parameter	
	Parameter	Verwendete Bezeichnung
Anthropo- metrische Daten	Alter	Alter
	Body-Mass-Index	BMI
	Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft	BMI-präSS
	Kategorie des BMIs beziehungsweise des BMIs vor der Schwangerschaft	BMI-Kat, BMI-präSS- Kat
	Taillenumfang	Taille
	Hüftumfang	Hüfte
	Taillen-Hüft-Verhältnis (engl. Waist-to-Hip-Ratio)	WHR
	Parameter der Gewichtsveränderungen	
	Gewichtsverlust nach der Schwangerschaft	GewVerl- nachSS
	Gewichtsdifferenz zum Ausgangsgewicht vor der Schwangerschaft	GewDiff- präSS
	Gewichtszunahme in der Schwangerschaft insgesamt (engl. gestational weight gain)	GWG
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft im Verhältnis zur empfohlenen Gewichtszunahme (engl. recommended gestational weight gain)	recGWG	
Werte zum Körperfett- anteil	Fettfreie Körpermasse	FFKM
	Körperfettanteil in %	%KF
	Viszerales Fettgewebe (engl. visceral adipose tissue)	VAT
	Quotient aus viszeralem Fettgewebe und dritter Potenz der Körpergröße	VAT/Größe ³

	Subkutanes Fettgewebe (engl. subcutaneous adipose tissue)	SCAT
	Intrahepatischer Fettgehalt (engl. intrahepatic lipids)	IHL
Werte und Indizes des Glukose- und Insulin-stoffwechsels	Blutzucker nüchtern	BZ0
	2-Stunden-Blutzuckerwert im OGTT	BZ120
	Kategorie der Glukosetoleranz und Prädiabetes	GluKat, Prädiabetes
	Langzeitblutzucker	HbA1c
	Insulinsensitivität nach Matsuda	Matsuda-ISI
	Insulinogener Index	IGI
	Dispositionsindex	DI
	Sekretionsindex	SI
Blutfettwerte, Entzündungswert und kardio-vaskuläres Risiko	Triglyceride	TG
	Gesamtcholesterin	CholG
	LDL-Cholesterin	LDL
	HDL-Cholesterin	HDL
	C-reaktives Protein	CRP
	Framingham Risk Score	FRS
	Metabolisches Syndrom	MetS

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Nachuntersuchungen erfolgte mit der R Version 4.3.1 (92). Aufgrund eines in der Zwischenzeit durchgeführten Updates wurde die orientierende Auswertung der Basisvisite mit der R Version 4.5.1 (2025-06-13 UCRT) durchgeführt (93). Es wurde zunächst eine Bereinigung der Daten vorgenommen, um fehlende Werte zu suchen und nachzutragen und um auf un plausible Werte zu überprüfen. Aus dem ursprünglichen Gesamtdatensatz wurde mithilfe des Pakets `dplyr` (94) ein Teildatensatz erstellt, in dem für die Nachuntersuchungen nur jeweils eine Nachvisite pro Probandin enthalten ist

(genauere Angabe siehe 3.2.1). **Die Auswertung bezieht sich lediglich auf diesen Teildatensatz.**

2.5.1 Normalverteilung

Mittels Shapiro-Test (`shapiro.test()` aus dem Paket `stats` in R) wurden die ausgewählten Parameter auf Normalverteilung geprüft (95). Bei Parametern, die nicht normalverteilt waren, hat man versucht, diese mittels Logarithmieren (Funktion `log10()` in R) an eine Normalverteilung anzunähern. Lag weder in normaler noch in logarithmierter Form eine Normalverteilung vor, wurde jene Form des Parameters ausgewählt, für welche der p- und der W-Wert im Shapiro-Test höher und somit näher an der Normalverteilung lagen. Für die Parameter der Gewichtsveränderung war ein Logarithmieren aufgrund der negativen Werte nicht möglich, weshalb hier die nicht-logarithmierte Form verwendet wurde. In Tabelle 8 ist aufgeführt, welche Parameter in normaler und welche Parameter in logarithmierter Form für die Varianz- und Kovarianzanalyse verwendet wurden. Die einzelnen Ergebnisse des Shapiro-Tests sind im Anhang aufgeführt (siehe 7.5.2).

Tabelle 8: Übersicht, welche Parameter in normaler Form und welche in logarithmierter Form verwendet wurden, ausgehend von den Ergebnissen des Shapiro-Tests.

Parameter, die in ihrer normalen Form verwendet wurden	Parameter, die in logarithmierter Form verwendet wurden
<ul style="list-style-type: none"> - Alter - WHR - Parameter der Gewichtsveränderung (GewVerl-nachSS, GewDiff-präSS, GWG) - %KF - BZ0 - HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> - BMI, BMI-präSS - Taillenumfang, Hüftumfang - FFKM - VAT, VAT/Größe³, SCAT, IHL - BZ120 - Matsuda-ISI, IGI, DI, SI - TG, CholG, HDL, LDL - CRP - FRS

2.5.2 TableOne

Mit der Funktion `CreateTableOne()` aus dem Paket `tableone` (96) wurde eine Tabelle mit den Mittelwerten und Standardabweichungen (für normalverteilte Parameter) beziehungsweise mit den Medianen und Interquartilsbereichen (für nicht-normalverteilte Parameter) aller Variablen, getrennt nach den fünf OGTT-Klassen, erstellt.

2.5.3 Varianzanalyse (ANOVA) und Kovarianzanalyse (ANCOVA)

Für jeden Parameter wurde eine Varianzanalyse durchgeführt (97) (`aov()` aus dem Paket `stats`). War der p-Wert signifikant (< 0.05) wurde anschließend ein Dunnett-Test als Post-hoc-Test durchgeführt (`glht()` aus dem Paket `multcomp` (98)), um zu sehen, welche Klassen sich signifikant von der Klasse 1 unterschieden (Ergebnisse siehe Tabelle 22 im Anhang (7.5.3)).

In der Kovarianzanalyse (99) wurden die zu untersuchenden Parameter nach BMI (beziehungsweise der Sekretionsindex nach Matsuda-ISI) adjustiert (`aov()` aus dem Paket `stats`). Für alle Parameter mit einem signifikanten p-Wert (< 0.05) wurde anschließend ebenfalls ein Dunnett-Test als Post-hoc-Test durchgeführt (`glht()` aus dem Paket `multcomp`, siehe oben), um zu sehen, welche Klassen sich auch nach Berücksichtigung des BMIs (beziehungsweise des Matsuda-ISIs) als Kovariate noch signifikant von der Klasse 1 unterschieden (siehe Tabelle 23 im Anhang (7.5.4)).

2.5.4 Odds Ratio

Für ausgewählte Parameter wurde mit dem exakten Fisher-Test (`fisher.test()` aus dem Paket `stats`) das Odds Ratio berechnet (100). Dafür wurden je nach Parameter entweder allgemeingültige Grenzwerte verwendet. Oder die Werte der Probandinnen wurden in Terzile eingeteilt und es wurden dann die entsprechenden Terzilgrenzen verwendet. Letztere Methode wurde vorrangig angewendet, wenn bei einem Großteil der Probandinnen die Werte des entsprechenden Parameters im Normbereich lagen oder es für diesen Parameter keine allgemeingültigen Grenzwerte gab. In

Tabelle 24 im Anhang sind die verwendeten Grenzwerte aufgeführt (siehe 7.5.5).

Im Fisher-Test wurde ebenfalls ein globaler p-Wert für das ganze Modell berechnet, um zu überprüfen, ob die Zusammenhänge zwischen dem Parameter und den OGTT-Klassen überhaupt Signifikanz zeigten. Diese Ergebnisse des exakten Fisher-Tests sind ebenfalls im Anhang aufgeführt (siehe 7.5.5). Falls der globale Fisher-Test signifikant war, in den paarweisen Vergleichen aber nur bestimmte Klassen statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur Referenzklasse zeigten, wurden im Ergebnisteil zur vollständigen Darstellung der Effekte trotzdem die Odds Ratios aller Klassen berichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Orientierende Auswertung der Basisvisite V0 in der Schwangerschaft

Die Daten der Basisvisite V0 in der Schwangerschaft wurden im Zeitraum 23.05.2012 bis 27.08.2021 erhoben. Es wurden insgesamt 208 Untersuchungen durchgeführt. Zwei Probandinnen haben mit jeweils zwei Schwangerschaften nacheinander an der Studie teilgenommen. Davon wurde nur diejenige Basisuntersuchung in die Auswertung eingeschlossen, zu welcher auch Daten von Nachuntersuchungen vorliegen. Die jeweils andere Visite wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Somit besteht die ausgewertete Kohorte für die Basisvisite aus 206 Probandinnen.

Die Schwangeren befinden sich zum Zeitpunkt der Basisvisite zwischen Schwangerschaftswoche 23 und 35, die durchschnittliche Schwangerschaftswoche liegt bei 27. Das mittlere Alter liegt bei 33 Jahren und variiert zwischen 21 Jahren und 44 Jahren. Die Insulinsensitivität gemessen am NEFA-ISI liegt im Durchschnitt bei 3,45. Die Hälfte der Frauen liegt zwischen Werten von 2,34 und 4,26 (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Probandencharakteristika der ausgewerteten Gesamtkohorte bei der Basisuntersuchung in der Schwangerschaft.

Gesamtanzahl eingeschlossener Probandinnen der Kohorte der Basisuntersuchung	206
Alter [Jahre]	
Mittelwert (SD)	32,96 (4,78)
Median [IQR]	33 [30-36]
Spannweite	21-44
Schwangerschaftswoche [Wochen]	
Mittelwert (SD)	27,1 (2,1)
Median [IQR]	27 [26-28]
Spannweite	23-35
NEFA-ISI [einheitslos]	
Mittelwert (SD)	3,45 (1,45)
Median [IQR]	3,25 [2,34-4,26]
Spannweite	0,7-8,87

Die Einteilung der Probandinnen in die fünf OGTT-Klassen erfolgt anhand des Glukoseverlaufs im OGTT der Basisvisite. Dabei befinden sich in den Klassen 2 und 4 jeweils ungefähr doppelt so viele Probandinnen wie in den Klassen 1, 3 und 5. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Anzahl der Probandinnen in der jeweiligen OGTT-Klasse für die Kohorte der Basisuntersuchung.

OGTT-Klasse	1	2	3	4	5
Anzahl zugehöriger Probandinnen (% der ausgewerteten Kohorte)	34 (16,5%)	59 (28,6%)	30 (14,6%)	60 (29,1%)	23 (11,2%)

3.1.1 Probandencharakteristika der Basisuntersuchung nach OGTT-Klasse

Die Probandinnencharakteristika der Kohorte in der Schwangerschaft aufgeteilt nach den fünf OGTT-Klassen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Die Frauen aus der Klasse 1 sind am jüngsten und zeigen zu allen fünf Messzeitpunkten die niedrigsten Blutzuckerwerte. Die jeweils höchsten Blutzuckerwerte werden in der Klasse 5 beobachtet. Zum Messzeitpunkt 30 Minuten nach Beginn des OGTTs zeigt die Klasse 3 die höchste Insulinsekretion, zu den anderen Zeitpunkten besteht in der Klasse 5 die höchste Insulinsekretion. Die geringste Insulinsekretion wird zumeist in den Klassen 1 und 2 beobachtet. Die Insulinsensitivität gemessen am NEFA-ISI ist in der Klasse 1 am höchsten und nimmt kontinuierlich ab bis zur Klasse 5. Der Anteil der Frauen, die in der untersuchten Schwangerschaft die Diagnose GDM erhielten, steigt kontinuierlich von der Klasse 1 (keine Probandin mit GDM) bis zur Klasse 5 (alle Probandinnen mit GDM) an.

Tabelle 11: Probandinnencharakteristika der ausgewerteten Kohorte bei der Basisuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

OGTT-Klasse	1	2	3	4	5	p-Wert	n
n	34	59	30	60	23		206
Alter (in Jahren)	31.50 [28.00, 35.75]	33.00 [30.00, 36.00]	32.00 [30.00, 34.00]	34.00 [30.00, 38.00]	34.00 [30.50, 37.50]	0.327	206
BZ0 (in mmol/L)	4.20 [4.06, 4.43]	4.28 [4.14, 4.56]	4.61 [4.39, 4.82]	4.50 [4.28, 4.73]	4.83 [4.50, 5.08]	<0.001	206
BZ30 (in mmol/L)	6.39 [6.06, 6.89]	6.94 [6.61, 7.39]	8.53 [8.12, 9.32]	7.97 [7.21, 8.46]	9.00 [8.78, 10.33]	<0.001	205 (1)
BZ60 (in mmol/L)	6.00 [5.50, 6.60]	7.50 [7.08, 7.89]	8.72 [8.39, 9.26]	9.47 [8.87, 10.21]	11.89 [11.03, 12.36]	<0.001	206
BZ90 (in mmol/L)	5.06 [4.44, 5.39]	6.39 [5.94, 7.09]	6.64 [5.61, 7.24]	8.86 [8.43, 9.50]	10.72 [10.28, 11.38]	<0.001	203 (3)
BZ120 (in mmol/L)	5.00 [4.67, 5.50]	6.25 [5.68, 6.87]	5.94 [5.33, 6.56]	7.94 [7.19, 8.50]	8.94 [7.70, 9.70]	<0.001	203 (3)
INS0 (in pmol/L)	54.00 [37.75, 61.00]	43.00 [30.50, 60.75]	63.50 [52.25, 88.25]	63.50 [46.50, 78.25]	80.00 [52.50, 111.00]	<0.001	205 (1)

INS30 (in pmol/L)		472.00 [308.00, 648.00]	388.00 [281.50, 511.00]	695.00 [548.00, 962.00]	387.50 [325.50, 551.75]	483.00 [347.00, 584.50]	<0.001	205 (1)
INS60 (in pmol/L)		480.00 [281.25, 660.00]	495.00 [337.00, 708.00]	810.00 [685.50, 1,100.00]	695.00 [493.25, 872.00]	990.00 [572.00, 1,021.50]	<0.001	206
INS90 (in pmol/L)		294.00 [196.00, 418.00]	377.00 [303.00, 519.50]	610.00 [342.00, 852.75]	690.50 [488.00, 1,020.50]	1,014.00 [580.50, 1,239.00]	<0.001	203 (3)
INS120 (in pmol/L)		299.00 [233.00, 359.00]	362.00 [266.50, 548.00]	353.00 [243.00, 625.00]	603.50 [436.00, 935.25]	950.00 [423.50, 1,342.50]	<0.001	204 (2)
NEFA-ISI (einheitslos)		3.97 [3.14, 4.91]	3.81 [3.03, 5.11]	2.95 [2.45, 4.18]	2.83 [2.11, 3.52]	2.20 [1.71, 3.15]	<0.001	201 (5)
GDM aktuell (in %)	Nein	34 (100.0)	55 (93.2)	22 (73.3)	30 (50.0)	0 (0.0)	<0.001	141
	Ja	0 (0.0)	4 (6.8)	8 (26.7)	30 (50.0)	23 (100.0)		65

Anmerkung: Angabe als Median und [IQR] für alle Parameter. Alter und BZ60 sind normalverteilt, daher wäre eigentlich die Angabe als Mittelwert und (Standardabweichung) korrekt, aus Gründen der Einheitlichkeit erfolgte hier für alle Parameter die Angabe als Median und [IQR].

3.2 Grunddaten der ausgewerteten Kohorte der Nachuntersuchung

3.2.1 Anzahl der Probandinnen je nach Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die Daten dieser Auswertung umfassen die Nachfolgeuntersuchungen im Zeitraum 21.10.2013 bis 21.08.2023. Es wurden insgesamt 360 Untersuchungen durchgeführt. Davon fanden 171 Nachuntersuchungen ein Jahr postpartal (V1), 102 Visiten zwei Jahre postpartal (V2), 84 Untersuchungen fünf Jahre postpartal (V3) und drei Untersuchungen zehn Jahre postpartal (V4) statt. **Da im Rahmen dieser Dissertation der Schwerpunkt der Auswertung auf der ersten Nachfolgeuntersuchung nach der Schwangerschaft liegt, wurde für jede Probandin die jeweils erste Nachuntersuchung ausgewählt. Weitere, eventuell vorhandene, später durchgeführte Nachuntersuchungen wurden von der Auswertung ausgeschlossen.** Konnte eine Probandin an der Visite V1 nicht teilnehmen, wurde die erste nach der Entbindung durchgeführte Nachuntersuchung ausgewertet, auch wenn diese dann erst zwei (falls V2) beziehungsweise fünf (falls V3) Jahre postpartal stattfand. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der untersuchten Probandinnen auf 206. Davon wurden 171 Probandinnen ein Jahr postpartal, 20 Probandinnen zwei Jahre postpartal und 15 Probandinnen fünf Jahre postpartal untersucht (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Anzahl der Probandinnen der PREG-Studie je nach Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Zeitpunkt der Nachuntersuchung	V1	V2	V3	V4	gesamt
Gesamtanzahl nachuntersuchter Probandinnen	171	102	84	3	360
Anzahl untersuchter Probandinnen bei der jeweils ersten Nachuntersuchung (entspricht der ausgewerteten Kohorte)	171	20	15	-	206

3.2.2 Anzahl der Probandinnen je nach OGTT-Klasse

Die Einteilung der Probandinnen in die fünf OGTT-Klassen geschah anhand des Glukoseverlaufs im OGTT in der Schwangerschaft (V0) und zeigt sich wie folgt: 34 Probandinnen sind zugehörig zur Klasse 1, 59 Probandinnen zur Klasse 2, 30 Probandinnen sind in die Klasse 3 eingeteilt, 60 Probandinnen in die Klasse 4 und 23 Probandinnen fallen in die Klasse 5 (siehe Tabelle 13, entspricht der in 3.1 genannten Einteilung, siehe Tabelle 10).

Tabelle 13: Anzahl der Probandinnen der PREG-Studie in den fünf OGTT-Klassen für die ausgewertete Kohorte der Nachuntersuchung.

OGTT-Klasse	1	2	3	4	5	Total
Anzahl zugehöriger Probandinnen (% der ausgewerteten Kohorte)	34 (16,5)	59 (28,6)	30 (14,6)	60 (29,1)	23 (11,2)	206

Da die Klasse 1 die niedrigsten Blutzuckerwerte im OGTT aufweist und bezüglich den Schwangerschaftsereignissen das beste Outcome hat, wird die Klasse 1 stets als Referenz gesetzt.

3.2.2.1 Neuberechnung der Klasse bei der Nachuntersuchung

Führt man eine Klassifizierung der OGTT-Verläufe der Nachuntersuchungen mittels der bereits genannten Web-basierten Applikation von Hulman et al. (siehe 2.2.1.6, Kalkulator für die Klasseneinteilung außerhalb der Schwangerschaft) durch, so würde der Großteil der Probandinnen bei der Nachuntersuchung den Klassen 1 und 2 zugeteilt werden. Nur 25 von 206 Probandinnen würden zugehörig zu den Klassen 3 oder 4 sein, was einem Anteil von 12% entspricht. Tabelle 14 stellt die Verteilung dar. Eine Klasseneinteilung außerhalb der Schwangerschaft nach Hulman et al. erfolgt jedoch nur in vier und nicht wie in der Schwangerschaft in fünf Klassen (siehe 2.2.1.6). Daher ist ein direkter Vergleich, ob sich die Klassen einer Probandin *in* versus *nach* der Schwangerschaft unterscheiden, nicht sinnvoll und wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Der Fokus der Auswertung liegt

schließlich auf den Unterschieden der Klassen, wie sie *in* der Schwangerschaft eingeteilt wurden.

Tabelle 14: Anzahl der Probandinnen in den vier OGTT-Klassen nach den Berechnungen von Hulman et al. außerhalb der Schwangerschaft (78) bei der Nachuntersuchung; neu berechnet anhand der Blutzuckerwerte aus dem OGTT der Nachuntersuchung; dargestellt in Abhängigkeit von den fünf OGTT-Klassen unserer Kohorte der PREG-Studie, deren Berechnung anhand der Blutzuckerwerte beim OGTT in der Schwangerschaft erfolgte.

Neu berechnete Klasse bei der Nachuntersuchung	PREG-Klasse 1	PREG-Klasse 2	PREG-Klasse 3	PREG-Klasse 4	PREG-Klasse 5
Klasse 1	24 (70,6%)	30 (50,8%)	16 (53,3%)	14 (23,3%)	1 (4,3%)
Klasse 2	9 (26,5%)	25 (42,4%)	14 (46,7%)	32 (53,3%)	16 (69,6%)
Klasse 3	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,7%)	3 (13%)
Klasse 4	1 (2,9%)	3 (5,1%)	0 (0%)	13 (21,7%)	3 (13%)

3.2.3 Zeitpunkt der Nachuntersuchung je nach OGTT-Klasse

Die Anzahl der Probandinnen in den fünf OGTT-Klassen je nach Zeitpunkt der ausgewerteten Nachuntersuchung sind in Tabelle 15 dargestellt. In fast allen Klassen wurden über 80% der Probandinnen ungefähr ein Jahr nach der Entbindung untersucht. Lediglich in der Klasse 3 lag der Anteil der Probandinnen, die erst zwei oder fünf Jahre nach der Entbindung nachuntersucht wurden, deutlich höher. Der Median der Zeit zwischen Entbindung und Nachfolgeuntersuchung liegt in den Klassen 1 und 5 bei knapp über 390 Tagen und in den Klassen 2, 3 und 4 bei 415, beziehungsweise 416 Tagen. Allerdings ist der Interquartilsbereich für die Klasse 3 mit 390 Tagen

sehr viel breiter als in den anderen Klassen (dort maximal 110 Tage) und spiegelt die Häufung späterer Nachuntersuchungen in dieser wider.

Tabelle 15: Anzahl der Probandinnen aus der Kohorte der Nachuntersuchung abhängig vom Zeitpunkt der Nachuntersuchung und von der OGTT-Klasse.

Visite	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	Klasse 5	Total
V1	30 (88,2%)	51 (86,4%)	20 (66,7%)	51 (85%)	19 (82,6%)	171
V2	2	6	5	5	2	20
V3	2	2	5	4	2	15
Total	34	59	30	60	23	206

3.2.4 Probandinnencharakteristika der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung

Tabelle 16 zeigt die Charakteristika der ausgewerteten Gesamtkohorte der Nachuntersuchungen. Das mittlere Alter der Probandinnen liegt bei den Nachuntersuchungen bei 34,6 Jahren mit einem Median von 34 Jahren und variiert zwischen 23 Jahren und 46 Jahren.

Der BMI liegt im Durchschnitt bei 25,5 kg/m² und damit knapp im Bereich des Übergewichts nach WHO-Definition. Der Median liegt bei 24,1 kg/m², der Interquartilsbereich zwischen 21,1 kg/m² und 28,3 kg/m². Somit weisen 50% der Probandinnen einen BMI unter 24 kg/m² auf und 50% einen BMI zwischen 21 kg/m² und 28 kg/m².

Der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (Matsuda-ISI) liegt durchschnittlich bei einem Wert von 15,7 und variiert zwischen 2,7 und 39,1. Fünfzig Prozent der Probandinnen weisen einen Wert unter 15 und 50% einen Wert zwischen 10,4 und 20 auf.

Tabelle 16: Probandinnencharakteristika der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung.

Gesamtanzahl eingeschlossener Probandinnen der Kohorte der Nachuntersuchungen	206
Alter [Jahre]	
Mittelwert (SD)	34,6 (5,1)
Median [IQR]	34 [31-38]
Spannweite	23-46
BMI [kg/m²]	
Mittelwert (SD)	25,5 (5,9)
Median [IQR]	24,1 [21,1-28,3]
Spannweite	17,1-48,1
Matsuda-ISI [einheitslos]	
Mittelwert (SD)	15,7 (7,5)
Median [IQR]	15,1 [10,4-20,0]
Spannweite	2,7-39,1

Die Diagnose Gestationsdiabetes wurde bei 66 der nachuntersuchten Probandinnen in der untersuchten Schwangerschaft gestellt, bei 139 Probandinnen nicht. Dabei fällt auf, dass der Anteil der Probandinnen mit GDM-Diagnose durch die Klassen stetig zunimmt. In der Klasse 1 ist es lediglich eine Probandin, in der Klasse 2 ist es eine von zehn. In der Klasse 3 erhält jede vierte Frau die GDM-Diagnose, während es in der Klasse 4 fast jede zweite ist. Alle Frauen aus der Klasse 5 hatten beim OGTT in der Studien-Schwangerschaft die Diagnose GDM erhalten (ausgenommen eine Probandin, bei der die Angabe in der Akte nicht auffindbar war) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Anzahl der Probandinnen mit Diagnose GDM in der Studien-Schwangerschaft, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Klasse	1	2	3	4	5	total
GDM in der Schwangerschaft	1 (3%)	6 (10%)	8 (26,7%)	29 (48,3%)	22 (100%)	66
total	34	59	30	60	22	205

3.3 Probandinnencharakteristika bei der Nachuntersuchung nach OGTT-Klassen

Die anthropometrischen und metabolischen Daten der Frauen bei der Nachuntersuchung, aufgeteilt nach den OGTT-Klassen, sind in Tabelle 18 dargestellt. Bei normalverteilten Parametern werden Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normalverteilten Parametern werden Median und Interquartilsbereich angegeben. Eine genaue Darstellung der Ergebnisse schließt sich an die Tabelle an.

Tabelle 18: Probandinnencharakteristika der Kohorte der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

*		Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	Klasse 5	p ANOVA	p ANCOVA
n		34	59	30	60	23	-	-
Alter [Jahre]		33.62 (5.14)	34.36 (4.76)	34.23 (5.12)	35.10 (5.38)	35.91 (4.79)	0.45	0.54
BMI [kg/m ²] +		22.50 [21.35, 27.59]	22.05 [19.92, 26.36]	25.81 [21.71, 29.99]	24.89 [21.53, 28.54]	27.02 [22.60, 31.48]	0.005 **	-
BMI-präSS [kg/m ²] +		22.57 [21.16, 25.16]	22.45 [20.51, 26.04]	25.23 [22.28, 27.84]	25.39 [22.01, 28.58]	26.64 [22.39, 31.71] †	0.007 **	-
BMI-Kat (%)	low	1 (2.9)	5 (8.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0.07	
	normal	23 (67.6)	33 (55.9)	12 (40.0)	31 (51.7)	7 (30.4)		
	high	3 (8.8)	15 (25.4)	8 (26.7)	17 (28.3)	8 (34.8)		
	obese	7 (20.6)	6 (10.2)	8 (26.7)	12 (20.0)	7 (30.4)		
	∑ overweight	29.40%	35.60%	53.30%	48.30%	65.20%		

BMI-präSS-Kat (%)	low	1 (2.9)	4 (6.8)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.02	
	normal	24 (70.6)	37 (62.7)	12 (40.0)	28 (46.7)	9 (39.1)		
	high	3 (8.8)	13 (22.0)	11 (36.7)	19 (31.7)	6 (26.1)		
	obese	6 (17.6)	5 (8.5)	5 (16.7)	13 (21.7)	8 (34.8)		
	Σ overweight	26.40%	30.50%	53.30%	53.30%	60.90%		
Taillenumfang [cm] ⁺	75.50 [71.00, 88.00]	76.00 [69.50, 82.75]	86.50 [74.25, 91.50]	80.00 [73.50, 88.75]	87.00 [76.00, 95.00] †	0.004 **	0.65	
Hüftumfang [cm] ⁺	96.00 [91.50, 106.00]	94.75 [89.00, 100.88]	100.25 [95.25, 108.00]	97.80 [89.50, 104.50]	104.00 [92.50, 110.00]	0.03 *	0.18	
WHR [einheitslos]	0.80 (0.06)	0.81 (0.06)	0.82 (0.06)	0.84 (0.07) †,‡	0.84 (0.06) †	0.007 **	0.07	

GewVerl-nachSS [kg]		-12.95 (4.87)	-14.60 (6.79)	-13.94 (6.53)	-12.56 (6.17)	-11.89 (5.03)	0.3	0.63
GewDiff-präSS [kg]		0.89 (3.22)	-0.88 (5.70)	2.20 (6.09)	0.04 (5.84)	0.03 (4.37)	0.13	0.22
GWG [kg]		13.81 (4.27)	13.84 (4.66)	16.31 (5.16)	12.76 (5.01)	11.92 (4.62)	0.01 *	0.01 *
recGWG (%)	zu gering	8 (24.2)	12 (21.8)	5 (18.5)	14 (24.6)	5 (21.7)	0.17	
	adäquat	10 (30.3)	23 (41.8)	3 (11.1)	15 (26.3)	9 (39.1)		
	zu hoch	15 (45.5)	20 (36.4)	19 (70.4)	28 (49.1)	9 (39.1)		
FFKM [kg] ⁺		44.75 [42.77, 47.55]	43.70 [40.65, 47.00]	47.70 [44.90, 50.05]	43.95 [39.52, 46.68]	45.75 [42.23, 51.67]	0.006 **	0.02 *
%KF [%]		33.38 (8.57)	31.54 (10.49)	36.63 (11.40)	36.25 (9.06)	37.26 (11.14)	0.04 *	0.48
VAT [L] ⁺		1.25 [0.92, 1.68]	1.17 [0.85, 1.61]	1.71 [0.96, 2.69]	1.98 [1.64, 2.88] †, ‡	1.82 [1.10, 2.86]	<0.001 ***	0.01 *
VAT/Größe ³ [L/m ³] ⁺		0.28 [0.20, 0.38]	0.23 [0.19, 0.37]	0.34 [0.21, 0.64]	0.46 [0.34, 0.60] †, ‡	0.42 [0.25, 0.56]	<0.001 ***	0.005 **

SCAT [L] ⁺	6.44 [5.06, 10.25]	6.48 [4.63, 9.90]	10.10 [5.96, 13.87]	10.66 [7.76, 14.77] †, ‡	10.88 [8.97, 14.18]	<0.001 ***	0.06
IHL [%] ⁺	0.93 [0.65, 1.44]	0.94 [0.59, 1.61]	1.53 [0.95, 4.53]	2.18 [0.74, 3.88] †	4.00 [1.07, 6.48] †, ‡	<0.001 ***	0.02 *
BZ0 [mmol/L]	4.79 (0.35)	4.80 (0.41)	4.96 (0.34)	4.98 (0.40)	5.10 (0.40) †	0.004 **	0.08
BZ120 [mmol/L] ⁺	5.17 [4.51, 5.58]	5.22 [4.78, 5.94]	5.39 [4.76, 5.98]	5.97 [5.26, 7.22] †, ‡	6.22 [5.47, 7.14] †, ‡	<0.001 ***	<0.001 ***
HbA1c [%]	5.31 (0.25)	5.33 (0.42)	5.42 (0.25)	5.44 (0.28)	5.56 (0.30) †, ‡	0.02 *	0.07
HbA1c [mmol/mol Hb]	34.47 (2.67)	34.72 (4.57)	35.66 (2.64)	35.98 (3.06)	37.24 (3.17) †, ‡	0.01 *	0.04 *
Matsuda-ISI [einheitslos] ⁺	16.94 [13.81, 22.31]	18.03 [13.97, 23.16]	11.89 [9.09, 19.20]	12.89 [8.94, 19.52] †, ‡	8.43 [6.85, 13.76] †, ‡	<0.001 ***	<0.001 ***

IGI [einheitslos] ⁺		138.71 [91.34, 207.54]	132.95 [71.46, 187.89]	162.30 [117.99, 212.67]	95.38 [68.83, 148.75] †, ‡	99.26 [63.66, 160.27] ‡	0.008 **	<0.001 ***
DI [einheitslos] ⁺		1,949.31 [1,396.51, 3,333.27]	2,063.19 [1,389.61, 3,325.76]	1,775.34 [1,478.57, 2,276.52]	1,180.76 [958.16, 1,602.16] †, ‡	964.86 [696.74, 1,335.38] †, ‡	<0.001 ***	<0.001 ***
SI [einheitslos] ⁺		36.43 [27.01, 45.25]	31.96 [25.24, 45.80]	45.95 [30.19, 65.19]	31.28 [23.77, 46.12] ‡	38.28 [26.68, 53.46] ‡	0.05	<0.001 ***
GluKat (%)	NGT	32 (94.1)	57 (96.6)	28 (93.3)	47 (78.3)	19 (82.6)	0.08	
	IFG	1 (2.9)	1 (1.7)	1 (3.3)	3 (5.0)	1 (4.3)		
	IGT	1 (2.9)	1 (1.7)	1 (3.3)	10 (16.7)	3 (13.0)		
Prädiabetes (%)	nein	32 (94.1)	57 (96.6)	28 (93.3)	47 (78.3)	19 (82.6)	0.01	
	ja	2 (5.9)	2 (3.4)	2 (6.7)	13 (21.7)	4 (17.4)		
Zustand nach GDM	nein	33 (97.1)	53 (89.8)	22 (73.3)	31 (51.7)	0 (0.0)	<0.001	
	ja	1 (2.9)	6 (10.2)	8 (26.7)	29 (48.3)	22 (100.0)		

TG [mg/dl] ⁺	73.50 [61.00, 95.25]	69.00 [53.00, 93.00]	69.00 [62.25, 104.75]	84.50 [58.25, 111.25]	113.00 [68.00, 146.50] †, ‡	0.001 **	0.03 *
CholG [mg/dl] ⁺	167.50 [149.50, 185.50]	176.00 [157.50, 199.00]	162.50 [149.00, 184.25]	171.00 [156.75, 191.25]	195.00 [174.00, 215.50] †, ‡	0.01 *	0.01 *
HDL [mg/dl] ⁺	52.00 [43.25, 62.75]	60.00 [52.00, 67.00]	51.50 [41.25, 69.00]	54.00 [44.75, 59.25]	48.00 [42.00, 55.50]	0.007 **	0.21
LDL [mg/dl] ⁺	102.50 [85.25, 113.75]	98.00 [85.00, 120.50]	98.00 [77.00, 113.25]	104.50 [90.00, 124.25]	131.00 [113.00, 150.50] †, ‡	<0.001 ***	<0.001 ***
CRP [mg/dl] ⁺	0.04 [0.01, 0.20]	0.05 [0.02, 0.13]	0.11 [0.02, 0.41]	0.11 [0.03, 0.44]	0.09 [0.04, 0.42]	0.048 *	0.45
FRS [%] ⁺	1.24 [1.08, 1.69]	1.26 [1.00, 1.77]	1.57 [1.01, 2.27]	1.75 [1.18, 2.17]	2.20 [1.64, 2.92] †, ‡	<0.001 ***	0.005 **

Neu berechnete Klasse bei der Nachuntersuchung	1	24 (70.6)	30 (50.8)	16 (53.3)	14 (23.3)	1 (4.3)	
	2	9 (26.5)	25 (42.4)	14 (46.7)	32 (53.3)	16 (69.6)	
	3	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (13.0)	
	4	1 (2.9)	3 (5.1)	0 (0.0)	13 (21.7)	3 (13.0)	

Anmerkung: Bei normalverteilten Parametern werden Mittelwert und Standardabweichung () angegeben. Bei nicht-normalverteilten Parametern werden Median und Interquartilsbereich [] angegeben. Zusätzlich ist der p-Wert der Varianz- und Kovarianzanalyse angegeben. Die Parameter, die nicht normalverteilt waren und in logarithmierter Form analysiert wurden sind mit (+) gekennzeichnet. Die Signifikanz wurde mittels Sternchen-Code verdeutlicht (0 ****' 0.001 ***' 0.01 **' 0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Klassen im Vergleich zur Klasse 1 sind mit † (signifikanter Unterschied in der Varianzanalyse) oder ‡ (signifikanter Unterschied in der Kovarianzanalyse) gekennzeichnet (Berechnung mittels Dunnett-Tests).

3.3.1 Anthropometrische Daten

3.3.1.1 Alter

Das mittlere *Alter* der Probandinnen nimmt von der Klasse 1 mit durchschnittlich 33,6 Jahren bis zur Klasse 5 mit 35,9 Jahren fast stetig zu, lediglich die Klasse 3 weist ein minimal niedrigeres Alter auf als die Klasse 2 (34,2 Jahre versus 34,4 Jahre). Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant ($p_{ANOVA} = 0,45$).

3.3.1.2 BMI, BMI vor der Schwangerschaft und BMI-Kategorien

Der *BMI der Probandinnen bei der Nachuntersuchung* steigt von der Klasse 2 zur Klasse 5 an, in der Klasse 1 liegt der Median knapp über dem von der Klasse 2. Der Median der Klassen 3, 4 und 5 liegt über dem Median (24 kg/m^2) der Gesamtkohorte und in den Klassen 3 und 5 außerdem über dem Grenzwert von 25 kg/m^2 für Übergewicht nach WHO-Definition (siehe 2.2.1.2). Der Boxplot veranschaulicht den BMI, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen (siehe Abbildung 5).

Die Varianzanalyse zeigt insgesamt signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Klassen ($p_{ANOVA} = 0,005$), jedoch sind die Unterschiede im direkten Vergleich zur Klasse 1 nicht signifikant.

Ähnlich verhält sich auch der *BMI der Probandinnen vor der Schwangerschaft* mit den niedrigsten Werten in den Klassen 1 und 2 (Median um $22,5 \text{ kg/m}^2$) und stetig höheren Werten in den Klassen 3 bis 5 (Median $25\text{-}26,6 \text{ kg/m}^2$). Ein signifikanter Unterschied kann zwischen den Klassen 5 und 1 festgestellt werden ($p = 0,04$; Varianzanalyse mit $p_{ANOVA} = 0,007$ insgesamt signifikant).

Das Odds Ratio ist über alle Gruppen unterschiedlich (BMI: $p = 0,04$; präkonzeptioneller BMI: $p = 0,006$). Die Wahrscheinlichkeit, bei der Nachuntersuchung einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ aufzuweisen, ist für Probandinnen der Klasse 5 mehr als vierfach erhöht (OR = 4,37; 95%-KI: 1,27-16,32; $p = 0,01$) im Vergleich zur Klasse 1. Für die Klassen 3 und 4 ist sie zwei- bis dreifach erhöht (Klasse 3: OR = 2,7; 95%-KI: 0,87-8,74; $p = 0,07$ | Klasse 4: OR = 2,23; 95%-KI: 0,84-6,17; $p = 0,09$). Frauen der Klasse 2 haben im Vergleich zur Klasse 1 eine nur 1,3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen BMI über dem

genannten Grenzwert (OR = 1,32; 95%-KI: 0,49-3,72; p = 0,65) (globaler Fisher-Test p = 0,04). Beim präkonzeptionellen BMI zeigt sich ein vergleichbares erhöhtes Risiko der einzelnen Klassen für einen BMI von ≥ 25 kg/m².

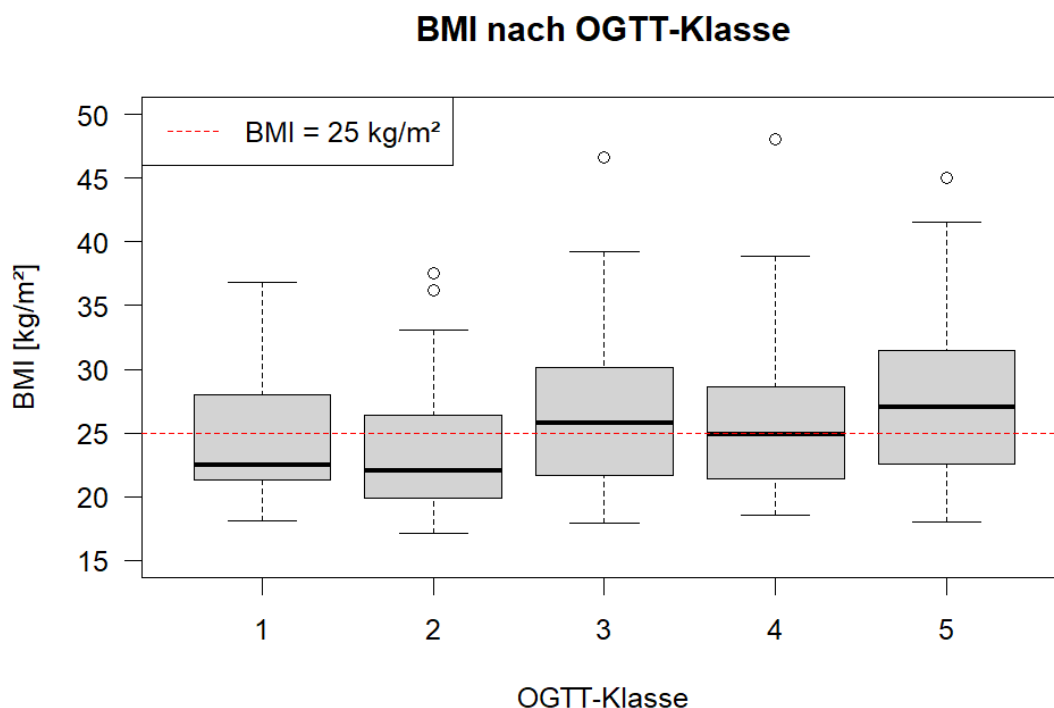


Abbildung 5: Boxplot des BMIs der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - 1,5 x IQR. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + 1,5 x IQR. Die rote gestrichelte Linie entspricht einem BMI von 25 kg/m².

Vergleicht man den präkonzeptionellen BMI der Klassen mit dem aktuellen BMI bei der Nachuntersuchung, so zeigen sich keine großen Veränderungen. Sowohl die durchschnittlichen Werte, also auch das Verhältnis des BMIs zwischen den Klassen verändert sich kaum. In den Klassen 1, 2 und 4 ist der Median des BMIs der Nachuntersuchung etwas niedriger als der BMI vor der Schwangerschaft, in den Klassen 3 und 5 etwas höher (Unterschiede von $< 0,6$ kg/m²).

Teilt man den BMI beziehungsweise den präkonzeptionellen BMI in *Kategorien* ein (niedrig, normal, hoch, adipös; siehe 2.3.3.2), stellt man fest, dass der Anteil übergewichtiger Probandinnen ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, entsprechend der Summe aus BMI-Kategorie „hoch“ und „adipös“) fast kontinuierlich zunimmt von der Klasse 1 bis zur Klasse 5. In der Klasse 1 sind es jeweils knapp 30%, in der Klasse 2 jeweils ungefähr ein Drittel. In den Klassen 3 und 4 ist jede zweite Frau übergewichtig und in der Klasse 5 sind es jeweils ungefähr 60%, sowohl präkonzeptionell als auch bei der Nachuntersuchung.

3.3.1.3 Taillenumfang, Hüftumfang, Waist-to-Hip-Ratio

Ähnlich wie beim BMI steigt der Median des *Taillen- und Hüftumfangs* von der Klasse 1 zur Klasse 5 an. Der Median des Taillenumfangs liegt in der Klasse 4 mit 80 cm genau auf dem Wert, der die Grenze zum Übergewicht darstellt, beziehungsweise einem BMI von 25 kg/m^2 entspricht und der nach IDF ein zentrales Diagnosekriterium für das metabolische Syndrom ist (siehe 2.2.2.1). In den Klassen 1 und 2 liegt der Median darunter, in den Klassen 3 und 5 darüber.

Da der *Hüftumfang* im klinischen Alltag zum Beispiel in Hinblick auf die Beurteilung eines metabolischen Syndroms nur eine untergeordnete Rolle spielt, wird darauf nicht näher eingegangen.

Das *Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (WHR)* zeigt nur geringe Unterschiede, die durchschnittlichen Werte steigen jedoch ähnlich wie die zuvor analysierten Parameter von der Klasse 1 (Mittelwert 0,80) zur Klasse 5 (Mittelwert 0,84) kontinuierlich an (siehe Abbildung 6). Sie liegen damit in den Klassen 2 bis 5 über dem Grenzwert von 0,8, der für Frauen einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ entspricht (siehe 2.2.2.1).

Waist-to-Hip-Ratio nach OGTT-Klasse

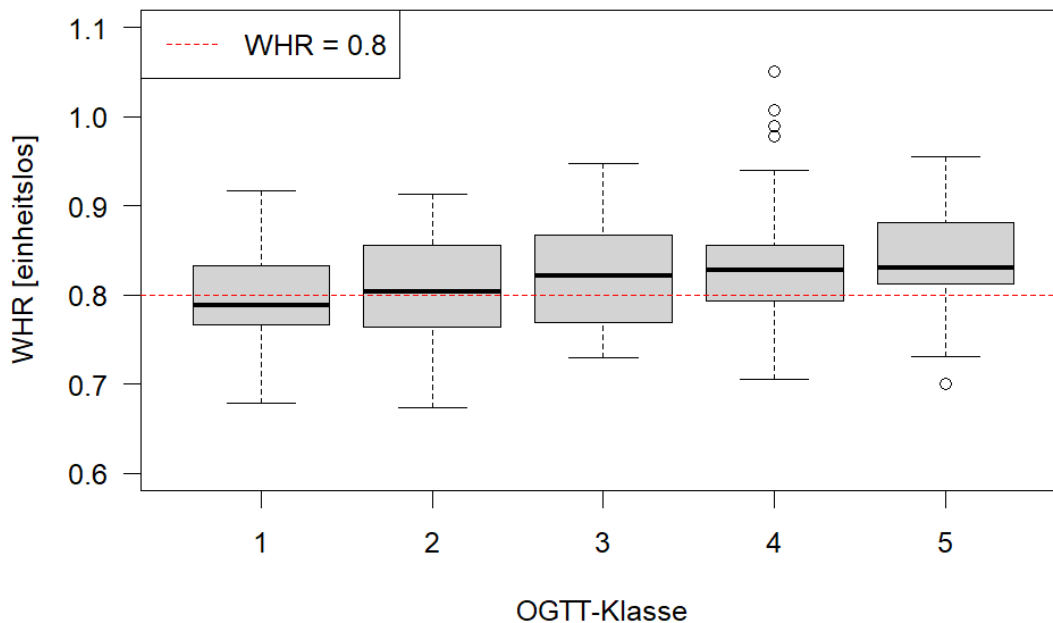


Abbildung 6: Boxplot des Waist-to-Hip-Ratios (WHR) der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - 1,5 x IQR. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + 1,5 x IQR. Die rote gestrichelte Linie markiert ein WHR von 0,8.

Ein signifikanter Gruppenunterschied beim Taillenumfang besteht zwischen den Klassen 5 und 1 mit $p = 0,04$ (Varianzanalyse insgesamt signifikant mit $p_{ANOVA} = 0,004$). Nach Bereinigung von BMI-Einflüssen zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr ($p_{ANCOVA} = 0,65$). Signifikant unterscheidet sich das WHR zwischen den Klassen 4 ($p = 0,01$) und 5 ($p = 0,04$) zur Klasse 1 ($p_{ANOVA} = 0,007$). Wird das WHR unabhängig vom BMI betrachtet, bleibt nur der Unterschied zwischen den Klassen 4 und 1 mit $p = 0,02$ signifikant, wobei die Kovarianzanalyse insgesamt nur marginal signifikant ist ($p = 0,07$).

Auch im exakten Fisher-Test zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Taillenumfang und der Klasse der Probandin ($p = 0,006$). Die Wahrscheinlichkeit einen Taillenumfang von ≥ 80 cm aufzuweisen, ist für die

Klasse 5 und die Klasse 3 dabei um das Vierfache erhöht im Vergleich zur Klasse 1 (*Klasse 5*: OR = 4,19; 95%-KI: 1,21-15,70; $p = 0,01$ | *Klasse 3*: OR = 4,48; 95%-KI: 1,42-15,27; $p = 0,006$). Für die Klasse 4 ist die Wahrscheinlichkeit etwa zweifach erhöht (OR = 2,36; 95%-KI: 0,89-6,58; $p = 0,08$), für die Klasse 2 erneut nur minimal erhöht bei einem Odds Ratio von 1,30 (95%-KI: 0,48-3,68; $p = 0,65$).

Bei einem Grenzwert von 0,8 ist das Odds Ratio für ein WHR oberhalb dieses Wertes in der Klasse 5 sechsfach, in der Klasse 4 knapp dreifach, in der Klasse 3 zweifach und in der Klasse 2 1,7-fach erhöht gegenüber der Klasse 1. Der globale Fisher-Test zeigt, dass die Zusammenhänge insgesamt signifikant sind ($p = 0,02$ | *Klasse 5*: OR = 6,22; 95%-KI: 1,59-30,88; $p = 0,005$ | *Klasse 4*: OR = 2,82; 95%-KI: 1,08-7,57; $p = 0,03$ | *Klasse 3*: OR = 2,01; 95%-KI: 0,67-6,28; $p = 0,21$ | *Klasse 2*: OR = 1,66; 95%-KI: 0,65-4,34; $p = 0,28$).

3.3.1.4 Parameter der Gewichtsveränderung

Der *Gewichtsverlust nach der Schwangerschaft* zeigt keine klare Tendenz zwischen den Klassen und liegt zwischen -11,9 kg in der Klasse 5 und -14,6 kg in der Klasse 2. Dasselbe gilt für die *Gewichtsdifferenz* zwischen dem aktuellen Gewicht der Probandin bei der Nachuntersuchung und dem präkonzeptionellen Gewicht. Die Differenz schwankt zwischen -0,88 kg in der Klasse 2 und +2,2 kg in der Klasse 3. Weder die Varianzanalyse noch die Kovarianzanalyse mit dem BMI als Kovariate zeigen sich statistisch signifikant (Gewichtsverlust: $p_{ANOVA} = 0,3$; $p_{ANCOVA} = 0,6$; Gewichtsdifferenz: $p_{ANOVA} = 0,13$; $p_{ANCOVA} = 0,22$).

Die *Gewichtszunahme in der Schwangerschaft* ist in der Klasse 5 mit 11,9 kg am niedrigsten und in der Klasse 3 mit 16,3 kg am höchsten. Die Mittelwerte der anderen Klassen liegen dazwischen. Zwar sind Varianz- und Kovarianzanalyse insgesamt signifikant (jeweils $p = 0,01$), allerdings kann im direkten Vergleich der Klassen mit der Klasse 1 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, auch nicht nach Adjustieren für den BMI. Die Assoziation zwischen den Klassen und der Gewichtszunahme sind im globalen Fisher-Test

marginal signifikant ($p = 0,08$). Das Risiko für eine höhere Gewichtszunahme ($\geq 15,8$ kg) ist in der Klasse 3 1,7-fach erhöht, für alle anderen Klassen ist es niedriger als in der Klasse 1 (Klasse 3: OR = 1,70; 95%-KI: 0,37-8,47; $p = 0,51$).

Wird die *Gewichtszunahme in der Schwangerschaft im Verhältnis zur empfohlenen Gewichtszunahme* betrachtet, welche abhängig vom präkonzeptionellen BMI gemacht wird (siehe 2.3.3.2), ist keine klare Tendenz zwischen den Klassen zu erkennen. Insgesamt weisen 47% der Frauen eine zu hohe Gewichtszunahme in der Schwangerschaft auf, gemessen an ihrem BMI vor der Schwangerschaft. Dabei ist der Anteil jener Frauen in der Klasse 3 mit 70% deutlich höher als in den anderen Klassen (dort zwischen 36% und 49%). In der Klasse 2 ist der Anteil der Frauen, die eine adäquate Gewichtszunahme zeigten (nicht zu viel, nicht zu wenig) mit 42% am höchsten (siehe Abbildung 7).

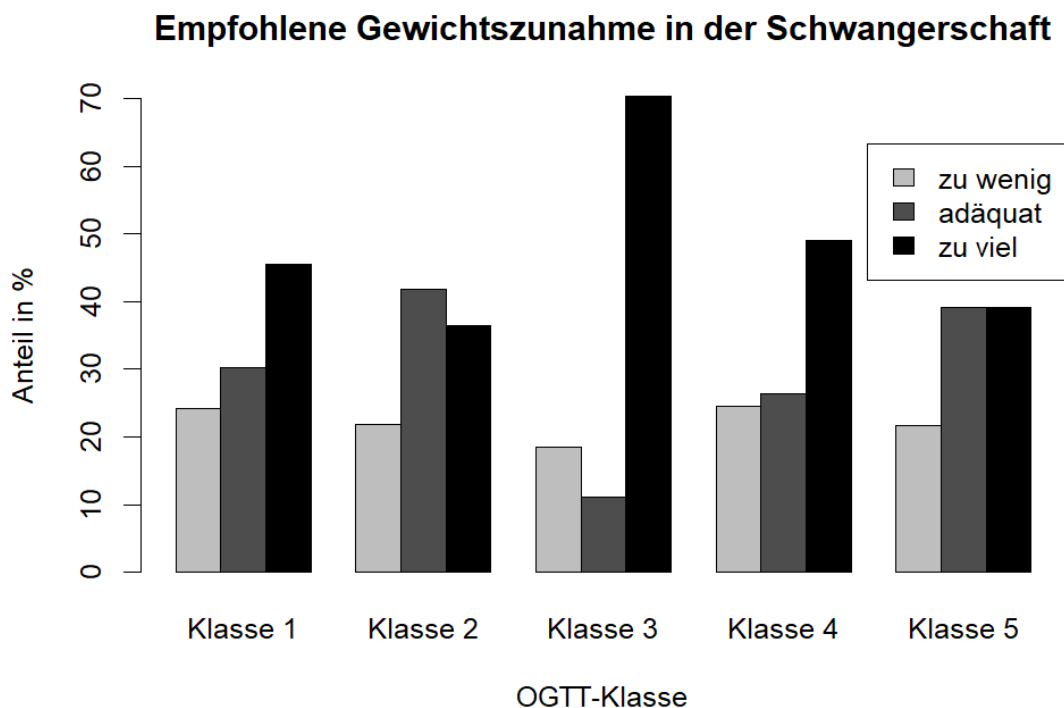


Abbildung 7: *Kategorie der empfohlenen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft der Probandinnen bei der Nachuntersuchung je nach präkonzeptionellem BMI, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.*

Anmerkung: für genauere Angaben, wie die Berechnung der empfohlenen Gewichtszunahme erfolgt, siehe Abschnitt 2.3.3.2.

3.3.2 Werte zum Körperfettanteil

3.3.2.1 Fettfreie Körpermasse (FFKM) und Körperfettanteil (%KF)

Die *fettfreie Körpermasse* variiert zwischen den Klassen. Da die absoluten Werte auch im Zusammenhang mit der Gesamtkörpermasse stehen (Korrelationskoeffizient: $r = 0,69$; $p < 0,001$), wird nur der prozentuale Körperfettanteil betrachtet.

Der durchschnittliche *Körperfettanteil* der Gesamtkohorte liegt bei 34,5% und ist im Durchschnitt in den Klassen 1 und 2 niedriger (31-33%) und in den Klassen 3 bis 5 höher (36-37%). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Klassen im Vergleich mit der Klasse 1, obwohl die Varianzanalyse insgesamt signifikant ist ($p_{ANOVA} = 0,04$). Die Kovarianzanalyse, die den BMI als Kovariate berücksichtigt, ist für den Körperfettanteil nicht signifikant, es bestehen also auch nach Bereinigung um den BMI keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Klassen mit der Klasse 1 ($p_{ANCOVA} = 0,48$).

Die Zusammenhänge zwischen dem Körperfettanteil und der Klassenzugehörigkeit der Frauen zeigen im Fisher-Test einen Trend zur Signifikanz ($p = 0,099$). Die Klassen 3, 4 und 5 haben ein 2,5- bis dreifach erhöhtes Risiko für einen höheren Körperfettgehalt als die Klasse 1 (*Klasse 5*: OR = 3,24; 95%-KI: 0,68-17,32; $p = 0,17$ | *Klasse 4*: OR = 2,76; 95%-KI: 0,72-11,58; $p = 0,14$ | *Klasse 3*: OR = 2,51; 95%-KI: 0,60-11,39; $p = 0,21$). Die Klasse 2 trägt kein erhöhtes Risiko (OR = 1,08; 95%-KI: 0,30-4,30; $p = 1$).

3.3.2.2 Viszerales Fettgewebe (VAT), Quotient aus viszeralem Fettgewebe und dritter Potenz der Körpergröße ($VAT/Größe^3$), subkutanes Fettgewebe (SCAT)

Der Median des *viszeralen Fettgewebes* liegt in den Klassen 1 und 2 (1,2 L) niedriger als in den Klassen 3 bis 5 (1,7-2,0 L). Setzt man es ins Verhältnis zur dritten Potenz der Körpergröße, weist die Klasse 2 den niedrigsten *Quotienten* auf (Median von 0,23 L/m³), gefolgt von der Klasse 1, während die Klassen 4 und 5 die höchsten Werte haben (Median von 0,46 L/m³ beziehungsweise 0,42

L/m³). Dies ist in Abbildung 8 veranschaulicht. Ähnlich wie beim viszeralen Fettgewebe liegt der Median des *subkutanen Fettgewebes* der Klassen 1 und 2 mit ungefähr 6,5 Litern deutlich niedriger als der Median der Klassen 3 bis 5 mit 10-11 Litern.

Viszerales Fettgewebe/Körpergröße³ nach OGTT-Klasse

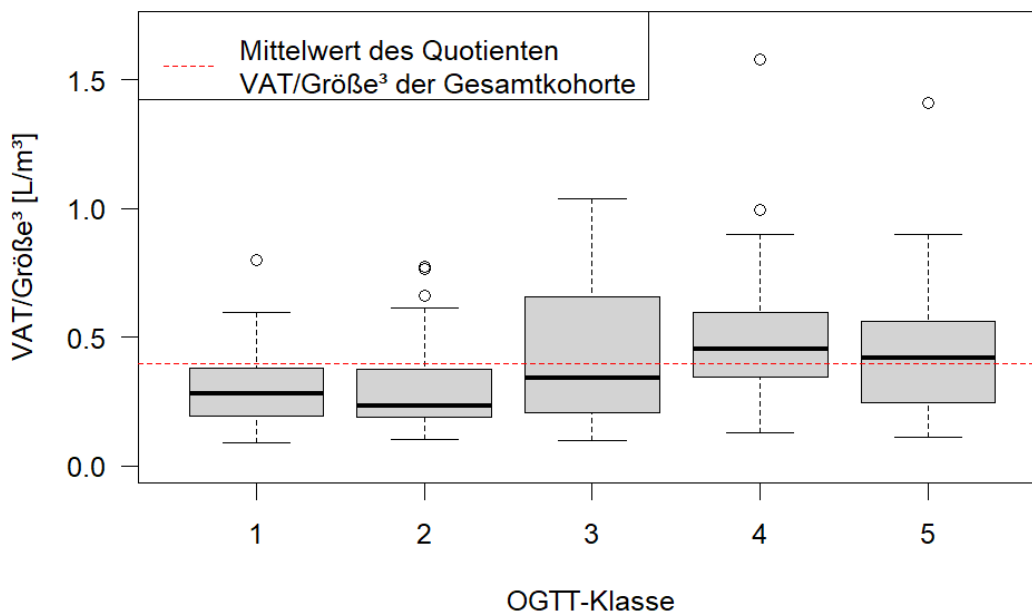


Abbildung 8: Boxplot des Quotienten aus viszeralem Fettgewebe zur dritten Potenz der Körpergröße [L/m³] der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - 1,5 x IQR. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + 1,5 x IQR. Die rote Linie markiert den Mittelwert des Quotienten VAT/Größe² der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung.

Für alle drei Parameter ist die Varianzanalyse signifikant mit $p_{ANOVA} < 0,001$. Sie ergibt jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Klassen 4 und 1 (VAT: $p = 0,004$; VAT/Größe³: $p = 0,003$; SCAT: $p = 0,03$). Auch nachdem der BMI als Kovariate berücksichtigt wurde, bleiben ebendiese signifikanten Unterschiede zwischen den Klassen 4 und 1 bestehen (VAT: $p = 0,01$; VAT/Größe³: $p = 0,006$; SCAT: $p = 0,04$). Dabei ist die Kovarianzanalyse

insgesamt signifikant für VAT ($p_{\text{ANCOVA}} = 0,01$) und VAT/Größe³ ($p_{\text{ANCOVA}} = 0,005$) und zeigt einen Trend zur Signifikanz für SCAT ($p_{\text{ANCOVA}} = 0,06$).

Die Gesamtanalyse im Fisher-Test ergibt für alle drei Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit den Klassen (jeweils $p < 0,001$). Die Klassen 3 bis 5 haben dabei jeweils ein erhöhtes Risiko, gemessen an den genannten drei Parametern mehr Körperfett aufzuweisen im Vergleich zur Klasse 1. In der Klasse 2 ist das Risiko etwas niedriger als in der Klasse 1.

Die Wahrscheinlichkeit, ein viszerales Körperfettvolumen im oberen Terzil ($\geq 1,99$ L) aufzuweisen, ist für die Klassen 3 und 5 knapp dreifach und für die Klasse 4 achtfach erhöht (*Klasse 3*: OR = 2,61; 95%-KI: 0,57-13,56; $p = 0,19$ | *Klasse 4*: OR = 8,29; 95%-KI: 1,84-44,49; $p = 0,003$ | *Klasse 5*: OR = 2,95; 95%-KI: 0,51-19,36; $p = 0,25$). In der Klasse 2 ist die Wahrscheinlichkeit bei einem Odds Ratio von 0,8 leicht erniedrigt (OR = 0,80; 95%-KI: 0,18-3,75; $p = 0,75$).

Probandinnen aus der Klasse 4 haben auch beim Quotienten VAT/Größe³ nach Einteilung in Terzile ein etwas über achtfach erhöhtes Risiko, höhere Werte (das heißt oberhalb des oberen Terzilgrenzwerts $> 0,45$) aufzuweisen als die Klasse 1 (OR = 8,63; 95%-KI: 1,92-46,14; $p = 0,001$). Für die Klasse 5 ist das Risiko fünffach (OR = 5,45; 95%-KI: 0,85-46,74; $p = 0,05$) und für die Klasse 3 zweifach (OR = 1,94; 95%-KI: 0,41-10,16; $p = 0,49$) erhöht. In der Klasse 2 ist das Risiko erneut niedriger als in der Klasse 1 (OR = 0,77; 95%-KI: 0,18-3,60; $p = 0,74$).

Im Vergleich zur Klasse 1 weisen die Klassen 3, 4 und 5 eine zunehmend erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein subkutanes Fettgewebsvolumen im oberen Terzil ($> 11,67$ L) auf, die Klasse 2 nicht (*Klasse 2*: OR = 0,93; 95%-KI: 0,24-3,84; $p = 1$ | *Klasse 3*: OR = 3,22; 95%-KI: 0,71-16,15; $p = 0,10$ | *Klasse 4*: OR = 6,42; 95%-KI: 1,65-28,48; $p = 0,003$ | *Klasse 5*: OR = 7,52; 95%-KI: 1,03-95,27; $p = 0,04$).

3.3.2.3 Intrahepatischer Fettgehalt (IHL)

Der *intrahepatische Fettgehalt* (intrahepatic lipids, IHL) nimmt stetig zu von der Klasse 1 (Median von 0,9%) bis zur Klasse 5 (Median von 4%). Dies ist in Abbildung 9 dargestellt. Insgesamt weisen nur 18 der 206 Probandinnen einen pathologischen Wert über 5,6% auf (siehe 2.2.2.3), jedoch ist keine davon aus der Klasse 1. In den Klassen 3 und 5 ist der Anteil der Probandinnen mit einem Leberfettgehalt oberhalb dieses Grenzwertes am höchsten (17% und 26%) (siehe Tabelle 52). Sowohl die Varianz- wie auch die Kovarianzanalyse sind signifikant mit $p < 0,001$ und $p = 0,02$. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Klassen 4 und 5 im Vergleich zur Klasse 1 ($p_{\text{Kl.4 zu 1}} = 0,04$ beziehungsweise $p_{\text{Kl.5 zu 1}} < 0,001$). Nach Bereinigung um den BMI bleibt nur der Unterschied zwischen der Klasse 5 und der Klasse 1 signifikant ($p = 0,005$).

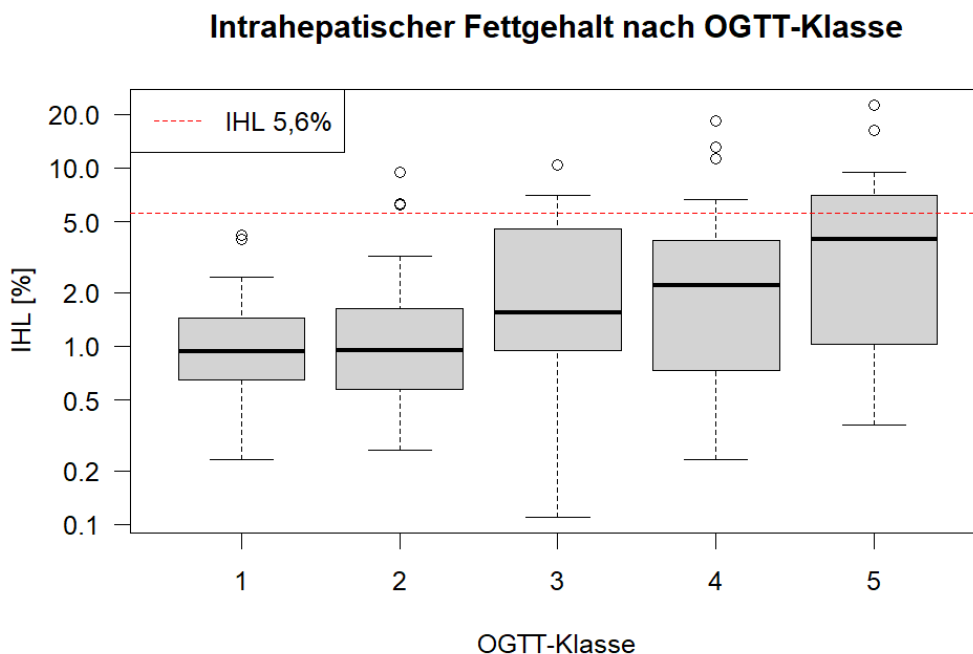


Abbildung 9: Boxplot des Leberfettgehalts der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - 1,5 x IQR. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + 1,5 x IQR. Die rote gestrichelte Linie entspricht einem Leberfettgehalt von 5,6%. Aus Gründen der besseren Visualisierung ist die y-Achse in logarithmischer Skala dargestellt.

Die Terzilgrenzen von 0,84% und 2,10% liegen weit entfernt vom offiziellen Grenzwert von 5,6% für einen pathologischen Leberfettgehalt (siehe 2.2.2.3). Dennoch zeigt der Fisher-Test einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Leberfettgehalt und den Klassen ($p < 0,001$). Im Vergleich zur Referenzklasse 1 ist das Risiko für Leberfettgehalt im oberen Drittel in der Klasse 5 elfmal so hoch, in der Klasse 4 etwa fünffach, in der Klasse 3 achtfach und in der Klasse 2 1,2-fach so hoch – gemessen an den berechneten Odds Ratios (*Klasse 5*: OR = 10,85; 95%-KI: 1,55-110,4; $p = 0,007$ | *Klasse 4*: OR = 5,67; 95%-KI: 1,23-36,82; $p = 0,01$ | *Klasse 3*: OR = 8,33; 95%-KI: 1,29-74,4; $p = 0,02$ | *Klasse 2*: OR = 1,22; 95%-KI: 0,22-8,74; $p = 1$).

3.3.3 Werte und Indices des Glukose- und Insulinstoffwechsels

3.3.3.1 Nüchtern-Blutzucker (BZ0), 2-Stunden-Blutzuckerwert (BZ120) und Glukosetoleranz-Kategorien

Sowohl die *Nüchtern-Blutzuckerwerte* als auch die *2-Stunden-Blutzuckerwerte* im OGTT steigen stetig an von der Klasse 1 bis zur Klasse 5. Jedoch bleibt der Mittelwert des Nüchternwertes in allen Klassen deutlich unter dem Grenzwert von 5,6 mmol/L für eine abnorme Nüchternglukose (IFG), ebenso der Median des 2-Stunden-Blutzuckerwertes unter dem Grenzwert von 7,8 mmol/L für eine pathologische Glukosetoleranz (IGT) (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11). Dementsprechend fällt der Großteil der Probandinnen hinsichtlich der *Glukosetoleranz-Kategorien* in die Kategorie einer normalen Glukosetoleranz (NGT). Der Anteil liegt in den Klassen 1, 2 und 3 mit 93% bis 97% höher als in den Klassen 4 (78%) und 5 (83%). Insgesamt sieben Probandinnen weisen einen abnormen Nüchtern-Blutzucker zwischen 5,6 mmol/L und 6,9 mmol/L auf. Der Anteil ist mit 5% in der Klasse 4 am höchsten, das sind drei von 60 Probandinnen aus dieser Klasse. In allen anderen Klassen ist es jeweils eine Probandin. Dabei liegt bei keiner Probandin der Nüchtern-Blutzucker über dem Grenzwert von 7 mmol/L für einen manifesten Diabetes. Sechzehn Probandinnen haben einen 2-Stunden-Blutzuckerwert von 7,8 mmol/L oder höher, was einer pathologischen Glukosetoleranz entspricht. In den Klassen 4

und 5 ist der Anteil mit 17% beziehungsweise 13% am höchsten. Keine der Probandinnen hat einen 2-Stunden-Blutzuckerwert von 11,1 mmol/L oder höher, was für einen manifesten Diabetes sprechen würde. Zusammengefasst haben also nur wenige Probandinnen eine prädiabetische Stoffwechsellage (IFG oder IGT). In den Klassen 4 und 5 sind es mit 22% beziehungsweise 17% jedoch bedeutend mehr als in den Klassen 1 bis 3 (3-7%) (siehe Abbildung 12).

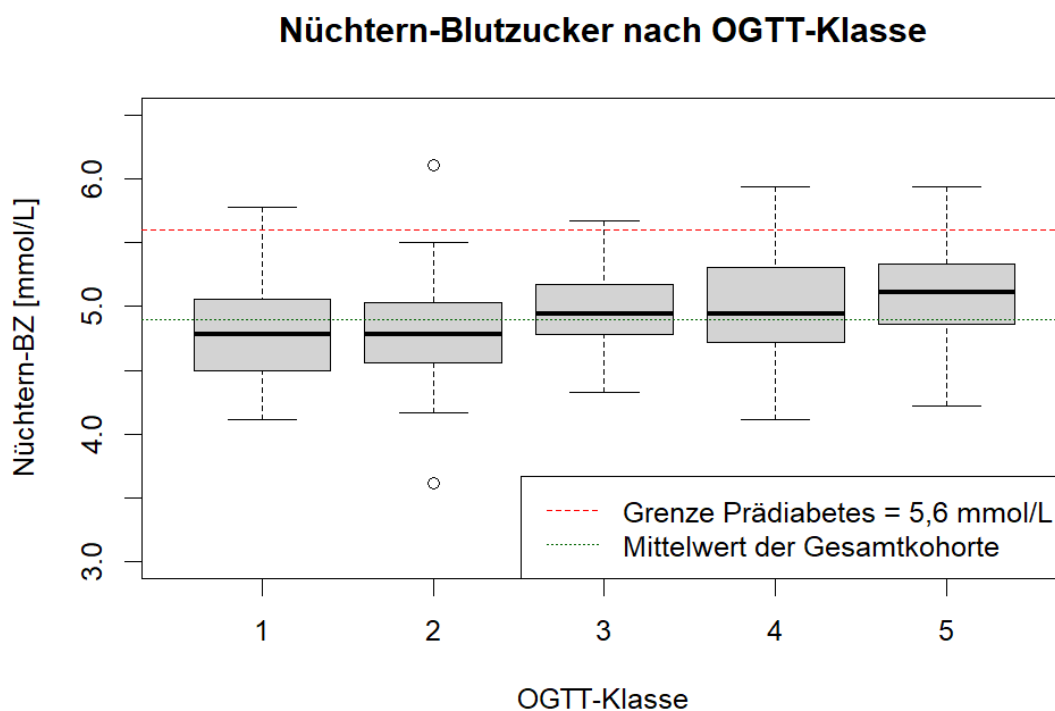


Abbildung 10: Boxplot des Nüchtern-Blutzuckers der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - 1,5 x IQR. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + 1,5 x IQR. Die rote gestrichelte Linie entspricht einem Nüchtern-Blutzucker von 5,6 mmol/L, ab welchem man von Prädiabetes spricht. Die grüne gepunktete Linie zeigt den Mittelwert der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung.

2h-Blutzucker nach OGTT-Klasse

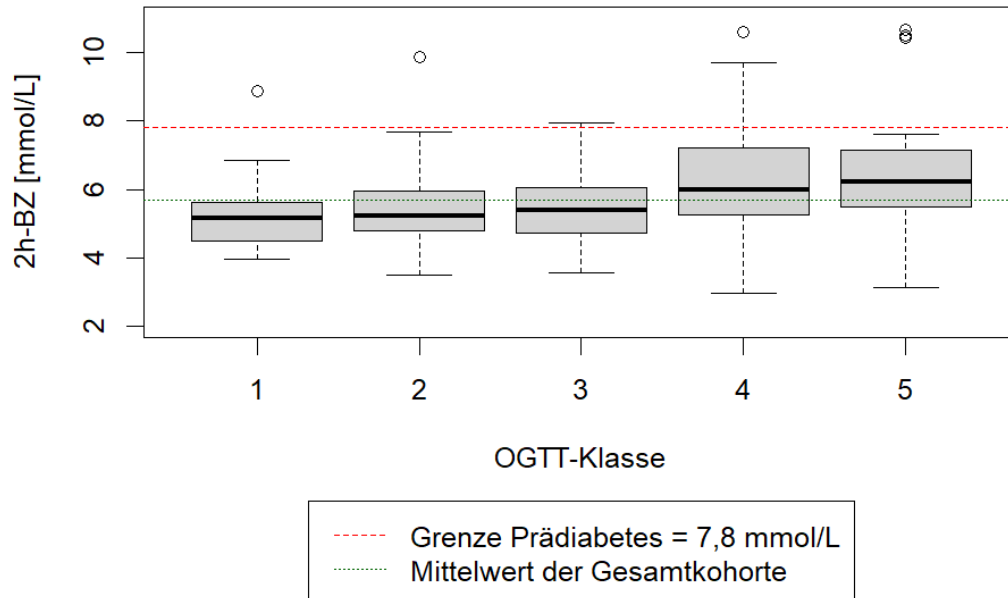


Abbildung 11: Boxplot des 2-Stunden-Blutzuckers der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - $1,5 \times \text{IQR}$. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + $1,5 \times \text{IQR}$. Die rote gestrichelte Linie entspricht einem 2-Stunden-Blutzucker von 7,8 mmol/L, ab welchem man von Prädiabetes spricht. Die grüne gepunktete Linie zeigt den Mittelwert der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung.

Anteil Prädiabetes nach OGTT-Klasse

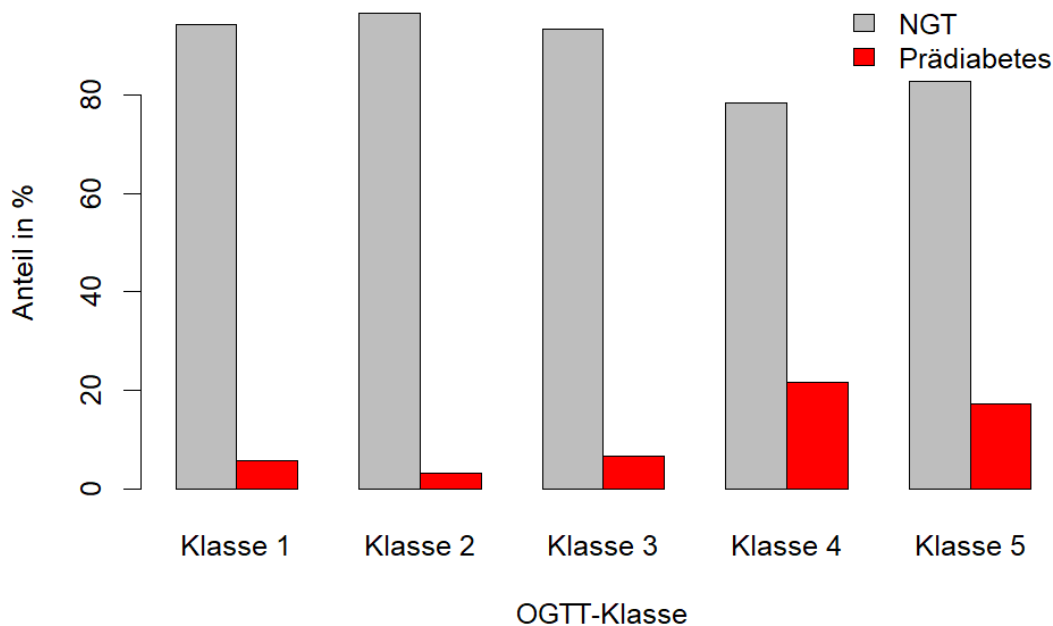


Abbildung 12: Anteil der Probandinnen mit prädiabetischer Stoffwechsellage (IFG oder IGT) bei den Nachuntersuchungen, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: für eine genaue Beschreibung der Einteilung in IFG oder IGT siehe Abschnitt 2.3.3.3.

Die Klassen 5 und 1 unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Nüchtern-Blutzuckers ($p = 0,01$). Der Unterschied zwischen den Klassen 4 und 1 ist mit $p = 0,08$ nur marginal signifikant (Varianzanalyse $p_{ANOVA} = 0,004$). Nachdem wir für die Kovariate BMI kontrolliert haben, zeigt die Kovarianzanalyse nur einen Trend zur Signifikanz ($p_{ANCOVA} = 0,08$). Der 2-Stunden-Blutzuckerwert zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Klassen 4 und 5 zur Klasse 1 ($p_{KI.4 \text{ zu } 1} = 0,002$ und $p_{KI.5 \text{ zu } 1} = 0,007$; Varianzanalyse $p_{ANOVA} < 0,001$). Auch wenn die Unterschiede unabhängig vom BMI betrachtet werden, bleiben die Unterschiede zwischen ebendiesen Klassen signifikant ($p_{KI.4 \text{ zu } 1} = 0,003$ und $p_{KI.5 \text{ zu } 1} = 0,02$; Kovarianzanalyse $p_{ANCOVA} < 0,001$)

Vergleicht man das Risiko der Klassen, einen Nüchtern-Blutzuckerwert im prädiabetischen Bereich, das heißt $\geq 5,6$ mmol/L, zu haben, lässt sich in der

Gesamtbetrachtung mittels Fisher-Test kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,91$). Bei der Anwendung von Terzilgrenzen von $< 4,74$ mmol/L und $\geq 5,06$ mmol/L überschreitet der globale p-Wert im Fisher-Test das Signifikanzniveau ($p = 0,01$). In den Einzelvergleichen mit der Klasse 1 als Referenz zeigt die Klasse 5 ein fünffach erhöhtes Risiko, Nüchtern-Blutzuckerwerte im oberen Terzil aufzuweisen (OR = 5,03; 95%-KI: 1,17-25,08; $p = 0,02$). In den Klassen 3 und 4 liegt eine etwa 2,5-fache Risikoerhöhung vor (Klasse 3: OR = 2,44; 95%-KI: 0,57-11,17; $p = 0,21$ | Klasse 4: OR = 2,48; 95%-KI: 0,76-8,59; $p = 0,11$). Die Klasse 2 zeigt erneut ein niedrigeres Risiko für hohe Nüchtern-Blutzuckerwerte als die Klasse 1 (OR = 0,91; 95%-KI: 0,27-3,14; $p = 1$).

Die Wahrscheinlichkeit für einen hohen 2-Stunden-Blutzuckerwert ist nach Einteilung in Terzile in allen Klassen höher als in der Klasse 1. In den Klassen 4 und 5 ist das Risiko ungefähr zehnfach erhöht, in den Klassen 2 und 3 nur zweifach (globaler Fisher-Test: $p < 0,001$ | Klasse 5: OR = 9,63; 95%-KI: 1,91-62,1; $p = 0,003$ | Klasse 4: OR = 11,4; 95%-KI: 2,84-58,3; $p < 0,001$ | Klasse 3: OR = 2,41; 95%-KI: 0,50-13,53; $p = 0,31$ | Klasse 2: OR = 2,05; 95%-KI: 0,52-10,05; $p = 0,37$).

3.3.3.2 Langzeitblutzucker (HbA1c)

Der HbA1c kann in Prozent oder in Millimol pro Mol Hämoglobin (mmol/mol Hb) angegeben werden und wurde bei den Studienvisiten im Labor in beiden Einheiten bestimmt. Da sich die Werte entsprechen, die Angabe in Millimol jedoch genauer ist, wird im Folgenden nur diese Angabe des HbA1c-Werts analysiert.

Der durchschnittliche *HbA1c*-Wert steigt stetig an von 34,5 mmol/mol Hb in der Klasse 1 auf 37,2 mmol/mol Hb in der Klasse 5. Er liegt damit im Durchschnitt in allen Klassen unter dem Grenzwert für einen Prädiabetes von 39 mmol/mol Hb. Insgesamt 33 Probandinnen weisen einen HbA1c ≥ 39 mmol/mol Hb auf. Der Anteil ist in der Klasse 5 mit 26% am höchsten und in der Klasse 1 mit 9% am niedrigsten (siehe Tabelle 53). Die Unterschiede sind mit einem p-Wert von 0,01 nur zwischen den Klassen 5 und 1 signifikant (Varianzanalyse insgesamt

signifikant mit $p_{ANOVA} = 0,01$). Nach der Bereinigung von BMI-Einflüssen besteht weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Klassen 5 und 1 ($p = 0,03$, Kovarianzanalyse insgesamt signifikant mit $p_{ANCOVA} = 0,04$).

Bei einem HbA1c-Grenzwert von 39 mmol/mol Hb für den prädiabetischen Bereich ergibt der Fisher-Test keine signifikanten Zusammenhänge mit den fünf Klassen ($p = 0,5$). Bei Terzilgrenzen von < 33 mmol/mol Hb und > 38 mmol/mol Hb ist der globale Fisher-Test mit $p = 0,03$ signifikant. Er zeigt für die Klassen 3 und 4 ein dreifach höheres und für die Klasse 2 ein 1,6-fach höheres Risiko für HbA1c-Werte oberhalb der oberen Terzilgrenze im Vergleich zur Klasse 1 gemessen an den berechneten Odds Ratios (*Klasse 4*: OR = 3,51; 95%-KI: 0,59-27,27; $p = 0,14$ | *Klasse 3*: OR = 3,29; 95%-KI: 0,33-40,30; $p = 0,33$ | *Klasse 2*: 1,58; 95%-KI: 0,28-11,65; $p = 0,71$). Für die Klasse 5 ist keine genaue Angabe des Odds Ratios möglich, da sich keine Probandin aus der Klasse 5 im unteren Terzil (< 33 mmol/mol Hb) befindet und dadurch keine Odds-Ratio-Berechnung möglich ist.

3.3.3.3 Indices des Insulinstoffwechsels

Generell weisen die Klassen 1 und 2 bei den Insulinsensitivitätsindices höhere Werte auf als die Klassen 3 bis 5. Beim *Matsuda-ISI* ist der Median der Klassen 1 und 2 höher als der Median der Klassen 3 bis 5 und höher als der Mittelwert der Gesamtkohorte (siehe Abbildung 13). Beim *Insulinogenen Index (IGI)* ist auffällig, dass die Klasse 3 die höchsten Werte aufweist, gefolgt von den Klassen 1 und 2, während die Werte von den Klassen 4 und 5 niedriger sind (betrachtet wurde der Median). Beim *Dispositionsindex (DI)* sind erneut die Mediane von den Klassen 1 und 2 am höchsten und nehmen dann kontinuierlich ab bis zur Klasse 5.

Das bedeutet, dass die Klassen 1 und 2 die höchste Insulinsensitivität gemessen am Matsuda-ISI haben. Das passt zu den hohen DI-Werten in diesen Klassen, die die Sekretionsleistung im Verhältnis zur Insulinsensitivität beurteilt. Da sowohl Sensitivität als auch Sekretion in den Klassen 1 und 2 hoch sind, sind auch die Werte des DI's hoch. Die Klasse 5 hingegen weist die

schlechteste Insulinsensitivität auf und die zweitschlechteste Sekretionsleistung, was sich auch in den niedrigen DI-Werten widerspiegelt. In der Klasse 3 ist die Insulinsensitivität gemessen am Matsuda-ISI bereits verringert. Die Werte des IGI's zeigen aber eine gute Insulinsekretion, weshalb die Werte des DI's verglichen mit den anderen Klassen im Mittelfeld liegen. Die beginnende Insulinresistenz kann also noch kompensiert werden.

Matsuda-ISI nach OGTT-Klasse

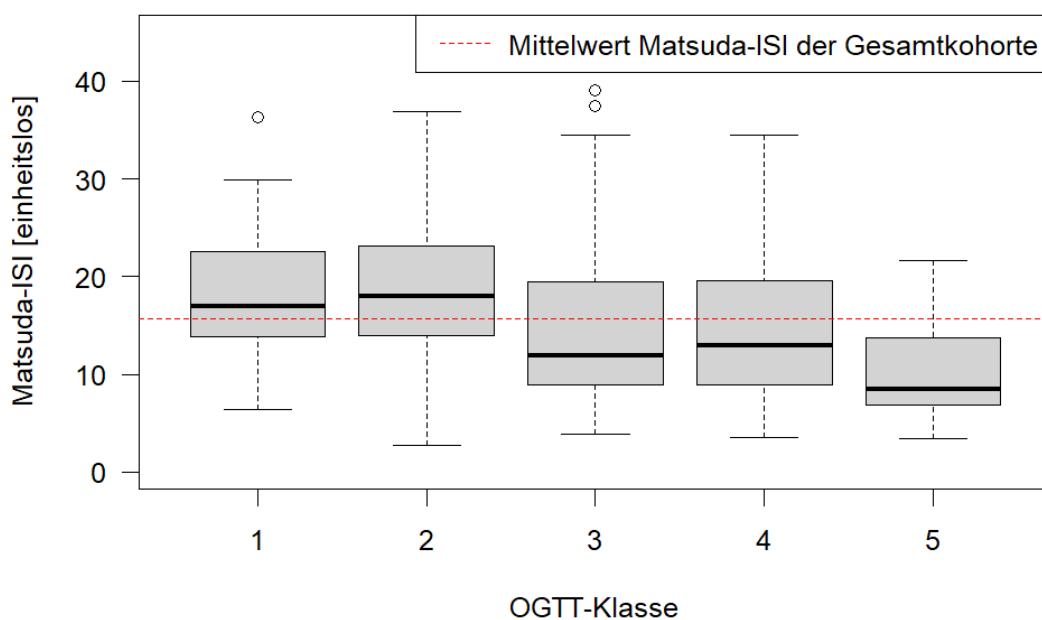


Abbildung 13: Boxplot der Insulinsensitivität nach Matsuda-ISI der Probandinnen bei der Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach den fünf OGTT-Klassen.

Anmerkung: Dargestellt ist der Median (dicke schwarze Linie) und der Interquartilsbereich (graue Box). Falls keine Ausreißer vorhanden sind, markieren die Whisker den Bereich bis zum Minimum und Maximum. Sind Ausreißer vorhanden (Kreissymbol), reicht der untere Whisker bis zum 1. Quartil - 1,5 x IQR. Der obere Whisker reicht entsprechend bis zum 3. Quartil + 1,5 x IQR. Die rote gestrichelte Linie zeigt den Mittelwert des Matsuda-ISIs der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung.

Für alle drei Indices sind die Varianz- und Kovarianzanalyse insgesamt signifikant (ANOVA: alle $p < 0,01$; ANCOVA: alle $p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den Klassen 5 und 1 ist signifikant für den Matsuda-ISI ($p < 0,001$) und den DI ($p < 0,001$), nicht aber für den IGI ($p = 0,07$). Nach Bereinigung um

den BMI ist der Unterschied für alle drei Indices signifikant ($p_{\text{Matsuda-ISI}} < 0,001$; $p_{\text{IGI}} = 0,004$; $p_{\text{DI}} < 0,001$). Zwischen den Klassen 4 und 1 ist sowohl initial als auch nach Bereinigung von BMI-Einflüssen der Unterschied für Matsuda-ISI ($p_{\text{ANOVA}} = 0,02$; $p_{\text{ANCOVA}} = 0,03$), IGI ($p_{\text{ANOVA}} = 0,01$; $p_{\text{ANCOVA}} = 0,001$) und DI ($p_{\text{ANOVA}} < 0,001$; $p_{\text{ANCOVA}} < 0,001$) signifikant.

Ein Risiko für geringere Indexwerte im Matsuda-ISI nach Einteilung in Terzile besteht in den Klassen 3 bis 5 im Vergleich zur Klasse 1. In der Klasse 5 ist es mit einer 15-fachen Erhöhung höher als in den Klassen 3 und 4 (*Klasse 3*: OR = 3,27; 95%-KI: 0,80-14,85; $p = 0,07$ | *Klasse 4*: OR = 2,69; 95%-KI: 0,78-10,38; $p = 0,10$ | *Klasse 5*: 15,74; 95%-KI: 2,50-184,5; $p < 0,001$). In der Klasse 2 ist das Risiko etwas niedriger als in der Klasse 1 (OR = 0,75; 95%-KI: 0,19-3,17; $p = 0,75$). Der globale Fisher-Test weist auf einen signifikanten Zusammenhang hin ($p < 0,001$).

Beim Insulinogenen Index sind die Zusammenhänge zwar auch signifikant (Fisher-Test $p = 0,01$), aber nicht so linear und nicht so stark. Das Risiko für Werte im unteren Terzil ist für die Klassen 5, 4 und 2 höher als in der Klasse 1, während es für die Klasse 3 geringer ist im Vergleich zur Klasse 1 (*Klasse 5*: OR = 2,63; 95%-KI: 0,59-12,84; $p = 0,19$ | *Klasse 4*: OR = 3,42; 95%-KI: 1,02-12,22; $p = 0,03$ | *Klasse 3*: OR = 0,55; 95%-KI: 0,11-2,49; $p = 0,51$ | *Klasse 2*: OR = 1,32; 95%-KI: 0,4-4,57; $p = 0,79$).

Beim Dispositionsindex sind die Zusammenhänge zwischen den Klassen ähnlich zu denen des Matsuda-ISI ($p < 0,001$). Es besteht ein stark erhöhtes Risiko für die Klassen 4 und 5, Werte im unteren Drittel aufzuweisen, im Vergleich zur Klasse 1 (*Klasse 5*: OR = 42,88; 95%-KI: 6,11-585,2; $p < 0,001$ | *Klasse 4*: OR = 33,08; 95%-KI: 6,12-350,3; $p < 0,001$). In den Klassen 2 und 3 ist das Risiko ebenfalls erhöht, aber weniger stark (*Klasse 3*: OR = 4,75; 95%-KI: 0,63-59,27; $p = 0,10$ | *Klasse 2*: OR = 3,71; 95%-KI: 0,71-37,58; $p = 0,12$).

Der *Sekretionsindex* zeigt keine klare Tendenz zwischen den Klassen. Der Median ist in den Klassen 2 und 4 am niedrigsten und in der Klasse 3 am höchsten. Die Unterschiede sind in Referenz zur Klasse 1 nicht signifikant ($p_{\text{ANOVA}} = 0,05$). Werden die Unterschiede nach Bereinigung um den Matsuda-ISI

betrachtet, ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Klassen 4 ($p = 0,004$) und 5 ($p = 0,01$) zur Klasse 1 (ANCOVA insgesamt signifikant mit $p < 0,001$). Im globalen Fisher-Test weicht das Odds Ratio nicht signifikant von 1 ab ($p = 0,27$).

3.3.4 Blutfettwerte, Entzündungswert und kardiovaskuläres Risiko

3.3.4.1 Blutfettwerte

Klasse 5 zeigt die höchsten *Triglyceride*, das höchste *Gesamtcholesterin*, das höchste *LDL-Cholesterin* und das niedrigste *HDL-Cholesterin*. Das beste Fettprofil haben die Klassen 2 und 3 mit den niedrigsten Triglycerid- und LDL-Cholesterin-Werten. Das niedrigste Gesamtcholesterin hat die Klasse 3 und das höchste HDL-Cholesterin die Klasse 2.

Für alle vier Parameter ist die Varianzanalyse signifikant. Die Werte der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins der Klasse 5 unterscheiden sich signifikant zur Klasse 1 ($p_{TG} = 0,005$; $p_{CholG} = 0,03$; $p_{LDL} = 0,009$). Auch nachdem für die Kovariate BMI kontrolliert wurde bleiben die genannten Unterschiede signifikant ($p_{TG} = 0,03$; $p_{CholG} = 0,02$; $p_{LDL} = 0,03$). Hinsichtlich des HDL-Cholesterins gibt es keinerlei signifikanten Unterschiede in Referenz zur Klasse 1.

Nur 16 der 206 Probandinnen weisen Triglyceridwerte oberhalb von 150 mg/dl auf, was als Teilkriterium in die Diagnose des metabolischen Syndroms eingeht. Aufgrund der geringen Anzahl an Probandinnen mit Werten oberhalb des Grenzwerts (dabei keine aus der Klasse 1), liefert der Fisher-Test hier keine anwendbaren Ergebnisse. Auffällig ist jedoch, dass der Anteil der Probandinnen mit erhöhten Werten mit den Klassen zunimmt. So weisen 1,7% der Probandinnen aus der Klasse 2 und 3,3% der Probandinnen aus der Klasse 3 erhöhte Triglyceridwerte auf. In den Klassen 4 und 5 sind es 13% beziehungsweise 26% (siehe Tabelle 54). Bei Terzilgrenzen von 64 mg/dl und 97 mg/dl zeigt der Fisher-Test einen signifikanten Zusammenhang mit den OGTT-Klassen ($p = 0,03$). Die Klassen 3, 4 und 5 weisen ein erhöhtes Risiko

für hohe Triglyceridwerte auf, welches stetig von der Klasse 3 (2,6-fach erhöht) zur Klasse 5 (sechsfach erhöht) steigt (*Klasse 3*: OR = 2,64; 95%-KI: 0,69-10,64; $p = 0,13$ | *Klasse 4*: OR = 4,08; 95%-KI: 1,39-13,1; $p = 0,005$ | *Klasse 5*: OR = 5,82; 95%-KI: 1,26-33,27; $p = 0,01$). Für die Frauen aus der Klasse 2 besteht kein erhöhtes Risiko (OR = 1,02).

Bei einem HDL-Cholesterin-Grenzwert von 50 mg/dl stellen sich im Fisher-Test andere Zusammenhänge als bisher beobachtet dar ($p = 0,005$). Während die Klasse 5 wie üblich ein höheres Risiko trägt, niedrige Werte aufzuweisen, zeigt sich das Risiko in den Klassen 2 bis 4 geringer als in der Klasse 1 (*Klasse 2*: OR = 0,26; 95%-KI: 0,09-0,75; $p = 0,007$ | *Klasse 3*: OR = 0,64; 95%-KI: 0,20-1,96; $p = 0,45$ | *Klasse 4*: OR = 0,59; 95%-KI: 0,23-1,54; $p = 0,27$ | *Klasse 5*: OR = 1,63; 95%-KI: 0,50-5,48; $p = 0,42$).

Da die meisten Probandinnen ein LDL-Cholesterin im Normbereich hatten, wurde für die Berechnung des Odds Ratios eine Einteilung in Terzile vorgenommen (Terzilgrenzen ≤ 93 mg/dl und ≥ 116 mg/dl). Es kann dabei im Fisher-Test ein signifikanter Gesamtzusammenhang festgestellt werden ($p < 0,001$). Für die Klasse 5 ist das Risiko, ein LDL-Cholesterin im oberen Drittel aufzuweisen, mehr als 25-fach erhöht im Vergleich zur Klasse 1 (OR = 26,74; 95%-KI: 3,01-1327,6; $p < 0,001$). In den Klassen 2 und 4 besteht ein leicht erhöhtes Risiko für höhere LDL-Cholesterin-Werte, während es in der Klasse 3 etwas niedriger ist als in der Klasse 1 (*Klasse 4*: OR = 2,03; 95%-KI: 0,60-7,38; $p = 0,27$ | *Klasse 3*: OR = 0,72; 95%-KI: 0,14-3,47; $p = 0,73$ | *Klasse 2*: OR = 1,61; 95%-KI: 0,49-5,73; $p = 0,43$). Außerdem fällt auf, dass in der Klasse 5 70% der Probandinnen ein LDL-Cholesterin im oberen Terzil aufweisen, wohingegen es in den anderen Klassen nur zwischen 17% und 35% sind (siehe Tabelle 54).

3.3.4.2 C-reaktives Protein

Das *C-reaktive Protein* (CRP) ist in den Klassen 1 und 2 am niedrigsten und in den Klassen 4 und 5 am höchsten. Die Varianzanalyse ist insgesamt signifikant ($p = 0,048$), allerdings bestehen im direkten Vergleich mit der Klasse 1 keine

signifikanten Unterschiede. Die Kovarianzanalyse mit dem BMI als Kovariate ist nicht signifikant ($p = 0,45$). Der globale Vergleich der fünf Klassen zeigt im Fisher-Test keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Entzündungswert ($p = 0,12$).

3.3.4.3 Kardiovaskuläres Risiko (FRS)

Das *kardiovaskuläre Risiko* des Probandinnenkollektivs, gemessen am Framingham Risk Score, steigt kontinuierlich an von der Klasse 1 bis zur Klasse 5. Lediglich der Unterschied zwischen den Klassen 5 und 1 ist statistisch signifikant ($p = 0,001$; ANOVA insgesamt signifikant mit $p < 0,001$) und bleibt auch nach dem Adjustieren für den BMI signifikant ($p = 0,008$; ANCOVA insgesamt signifikant mit $p = 0,005$).

Die Terzilgrenzen liegen bei $< 1,2\%$ beziehungsweise $> 1,92\%$. Die Gesamtanalyse weist auf signifikante Gruppenzusammenhänge hin ($p < 0,001$). In den Einzelvergleichen mit der Klasse 1 zeigt die Klasse 5 ein 21-mal höheres Risiko, einen Scorewert im oberen Drittel der Kohorte zu erzielen (OR = 21,21; 95%-KI: 2,22-1094,3; $p = 0,002$). In den Klassen 3 und 4 ist es etwas mehr als zweifach erhöht, in der Klasse 2 hingegen etwas niedriger als in der Klasse 1 (*Klasse 4*: OR = 2,70; 95%-KI: 0,71-11,14; $p = 0,14$ | *Klasse 3*: OR = 2,24; 95%-KI: 0,49-11,13; $p = 0,31$ | *Klasse 2*: OR = 0,67; 95%-KI: 0,16-2,87; $p = 0,53$). In den Klassen 3 bis 5 ist der Anteil der Frauen mit einem Scorewert im oberen Terzil mit 38% bis 59% deutlich höher als in den unteren Klassen (dort 17-22%) (siehe Tabelle 55).

3.3.5 **Metabolisches Syndrom**

In unserer Kohorte erfüllen 36 Probandinnen die Kriterien für die Diagnose eines metabolischen Syndroms (siehe 1.1.7.2). Die Hälfte davon hatte in der untersuchten Schwangerschaft einen GDM, die andere Hälfte nicht. In den Klassen 1 und 2 liegt der Anteil an Frauen mit der Diagnose metabolisches

Syndrom im einstelligen Prozentbereich, während er in den Klassen 3 bis 5 zwischen 23% und 39% liegt. Dies ist in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Anzahl der Probandinnen, die die Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms erfüllen und Angabe, wie viele davon in der Studienschwangerschaft einen GDM diagnostiziert bekommen hatten.

	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	Klasse 5	Insg.
Diagnose metabolisches Syndrom	3 (8,8%)	2 (3,4%)	8 (26,7%)	14 (23,3%)	9 (39,1%)	36
Davon mit GDM	0	1	2	6	9	18
insgesamt	34	59	30	60	23	206

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, inwiefern die *in* der Schwangerschaft bestehenden metabolischen Unterschiede zwischen den OGTT-Klassen auch *nach* der Schwangerschaft weiterhin bestehen. Dabei wurde der Fokus auf den BMI, die Körperfettverteilung und -masse, den Blutzucker, die Insulinsensitivität, die Blutfettwerte, die Entzündungswerte und das kardiovaskuläre Risiko gelegt. Die Einteilung in die OGTT-Klassen war anhand des Blutzuckerlaufes beim OGTT in der Schwangerschaft vorgenommen worden. Bei der Basisuntersuchung in der Schwangerschaft waren von den niedrigeren zu den höheren OGTT-Klassen zunehmend höhere Blutzuckerwerte im OGTT, eine schlechtere Insulinsensitivität und eine zunehmende Prävalenz des GDM beobachtet worden. Die ausgewertete Kohorte besteht aus den Nachfolgeuntersuchungen von 206 Probandinnen, welche bei einem Großteil ungefähr ein Jahr postpartal stattfand. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie vor dem Hintergrund bestehender Literatur diskutiert.

4.1 Zentrale Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weiterhin metabolische Unterschiede zwischen den Klassen bestehen. Im Großen und Ganzen weisen die Klassen 4 und 5 einen höheren BMI, mehr Körperfett, höhere Blutzuckerwerte, eine schlechtere Insulinsensitivität, höhere Blutfettwerte und ein höheres kardiovaskuläres Risiko (gemessen am Framingham Risk Score) auf, als die Klassen 1 und 2. Die Klasse 3 kann vom Risikoprofil dazwischen eingeordnet werden, weist jedoch bei den Parametern BMI, Taillen- und Hüftumfang, Körperfettanteil und CRP Werte in einem ähnlichen Bereich wie Klasse 5 auf. In den Klassen 1 und 2 deuten die Werte mit wenigen Ausnahmen auf ein günstiges kardiometabolisches Risikoprofil hin. Sie sind sich in ihrem metabolischen Risikoprofil sehr ähnlich.

Frauen aus der *Klasse 5* sind am ältesten, haben den höchsten BMI und den höchsten Anteil an Frauen mit BMI im übergewichtigen Bereich (sowohl

präkonzeptionell als auch bei der Nachuntersuchung), den größten Taillen- und Hüftumfang, den höchsten Körperfettanteil, das meiste Leberfett, die höchsten Blutzuckerwerte im OGTT und die höchsten HbA1c-Werte. Die Insulinsensitivität ist in der Klasse 5 am schlechtesten in Hinblick auf den Matsuda-ISI und den DI. Außerdem hat die Klasse 5 das schlechteste Lipidprofil: die höchsten Triglycerid-, Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte und die niedrigsten HDL-Cholesterin-Werte. Der Score bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ist in der Klasse 5 am höchsten. In der Klasse 4 liegt das größte viszerale Körperfettvolumen und der höchste VAT/Größe³-Quotient vor, wobei das subkutane Körperfettvolumen in der Klasse 5 am größten ist. Die Klasse 4 weist auch die niedrigsten Werte im IGI, also die schlechteste Insulinsekretion, und den höchsten Anteil an Frauen mit einer prädiabetischen Stoffwechsellage (IFG oder IGT) auf. Die Blutzuckerwerte sind jedoch etwas niedriger als in der Klasse 5.

In der Klasse 1 sind die Frauen am jüngsten und haben den geringsten Anteil an Frauen mit BMI im übergewichtigen Bereich. Den niedrigsten BMI haben jedoch Frauen aus der Klasse 2 (sowohl präkonzeptionell als auch bei der Nachuntersuchung). Der Taillen- und Hüftumfang und das Taillen-Hüft-Verhältnis liegen in den Klassen 1 und 2 sehr nah beieinander und zeigen die niedrigsten Werte der fünf Klassen. Der Körperfettanteil und das viszerale Körperfettvolumen ist in der Klasse 2 am niedrigsten, genauso wie der Quotient VAT/Größe³. Subkutanes Körperfettvolumen, Leberfett, Blutzuckerwerte und HbA1c sind wiederum in der Klasse 1 am niedrigsten. Die Insulinsensitivität ist in der Klasse 2 am besten im Hinblick auf den Matsuda-ISI und den DI. Passend dazu ist der Anteil an Frauen mit Prädiabetes in der Klasse 2 am niedrigsten. Beim IGI weist die Klasse 3 die höchsten Werte auf. Das Lipidprofil ist in den Klassen 2 und 3 am besten mit den niedrigsten Triglyceriden und dem niedrigsten LDL-Cholesterin und höchsten HDL-Cholesterin). Der CRP-Wert als Entzündungsmarker ist in der Klasse 1 am niedrigsten, ebenso der Score zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos.

Falls sich in der *Varianzanalyse* signifikante Unterschiede zeigten, lagen diese stets zwischen der Klasse 4 oder 5 und der Klasse 1, nie aber zwischen der

Klasse 2 oder 3 und der Klasse 1. Gleiches gilt für die *Kovarianzanalyse*, bei welcher der BMI (beziehungsweise der Matsuda-ISI beim Sekretionsindex) als Kovariate in die Analyse mit einbezogen wurde.

Oft weisen alle Klassen im Vergleich zur Klasse 1 ein erhöhtes Risiko für Werte, die für ein schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil sprechen, auf, gemessen an den berechneten *Odds Ratios*. Dies gilt für den BMI, den Taillen- und Hüftumfang und das WHR, das Leberfett, den 2-Stunden-Blutzucker, den HbA1c, den DI und das Gesamtcholesterin.

4.2 Einordnung in den Kontext vergleichbarer Studien

4.2.1 Anthropometrische Daten

Ein Anstieg des *BMI*s von niedrigen zu höheren OGTT-Klassen wurde auch in anderen Studien beobachtet. Hulman et al. untersuchten die Glukoseverläufe von Probanden der EGIR-RISC-Studie, die allerdings eine Einteilung in vier OGTT-Klassen ergab. Der BMI stieg dort auch von der Klasse 1 bis zur Klasse 4 kontinuierlich an (78). Auch eine Latent Class Trajectory Analysis von Crespo-Morfin et al. ergab bei Untersuchungen von 5-Stunden-OGTTs vier Klassen, die sich ebenfalls im BMI signifikant unterschieden. Der BMI war am niedrigsten in der Klasse 1 und am höchsten in der Klasse 4 (62). Es ist anzunehmen, dass die Klasseneinteilung in vier beziehungsweise fünf Klassen nicht direkt vergleichbar ist. Der Trend, dass die höheren OGTT-Klassen höhere BMI-Werte aufweisen, ist jedoch in allen drei Studien vorhanden.

Mehrere Studien zeigten, dass ein präkonzeptionell höherer BMI ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes ist (29,101). Passend dazu steigt in unserer Kohorte sowohl der Median des *BMI*s vor der Schwangerschaft als auch der Anteil der Frauen, die in der untersuchten Schwangerschaft einen GDM hatten von der Klasse 1 bis zur Klasse 5 an.

Bei Untersuchungen der OGTTs von Probanden der dänischen Inter99-Studie beobachteten Hulman et al. eine Zunahme des *Taillenumfangs* von den niedrigen zu den hohen Klassen (die Einteilung erfolgte dort lediglich in vier

OGTT-Klassen) (61). Auch die Untersuchung von OGTTs der indischen CARRS-Studie ergab bei einer Einteilung in vier OGTT-Klassen einen zunehmenden Taillenumfang von der Klasse 1 bis zur Klasse 4 (60). Dies deckt sich mit den Beobachtungen in unserer Kohorte.

Hedderson et al. fanden einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten *Gewichtszunahme in der Schwangerschaft* und einem erhöhten Risiko für GDM (102). Dementgegen stehen unsere Ergebnisse: in unserer Kohorte weist die Klasse 3 die höchste Gewichtszunahme in der Schwangerschaft auf und den höchsten Anteil an Frauen mit zu hoher Gewichtszunahme (gemessen am präkonzeptionellen BMI). Der Anteil der Frauen mit GDM ist in dieser Klasse jedoch deutlich niedriger als in den Klassen 4 und 5, welche eine geringere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zeigen. Hedderson et al. fanden jedoch auch heraus, dass besonders eine frühe Gewichtszunahme im ersten Trimester das Risiko für einen GDM erhöht (102). Möglicherweise hatten Frauen der Klasse 3 zwar insgesamt die höchste Gewichtszunahme, jene in den Klassen 4 und 5 jedoch eine ausgeprägtere Gewichtszunahme in den frühen Wochen der Schwangerschaft, wodurch sich die höhere GDM-Prävalenz in diesen Klassen erklären ließe. Da in unserer Kohorte das Gewicht in der Frühschwangerschaft nicht abgefragt wurde, lässt sich diese Überlegung jedoch nicht belegen.

Eine Subanalyse der TOBOGM-Studie von Cheung et al. zeigte, dass eine höhere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bei Frauen mit GDM auch ein Risikofaktor für eine (prä-)diabetische Stoffwechsellage nach der Schwangerschaft ist. Allerdings bestand die Kohorte dieser Studie aus Frauen, die alle eine frühe GDM-Diagnose (das heißt vor der 20. SSW) erhalten hatten (103). Obwohl in unserer Kohorte die Frauen aus der Klasse 3 die höchste Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zeigen, ist der Anteil der Frauen mit postpartal gestörtem Zuckerstoffwechsel (IFG oder IGT) geringer als in den Klassen 4 und 5. Die fehlende Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Cheung et al. könnte darauf zurückzuführen sein, dass unsere PREG-Kohorte nicht nur aus Frauen mit GDM besteht, sondern auch gesunde Frauen beinhaltet. Eine mögliche Schlussfolgerung daraus wäre, dass die

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ein möglicher, aber nicht der einzige Risikofaktor für Störungen der Glukosehomöostase postpartal ist.

4.2.2 Werte zum Körperfettanteil

Die Zunahme des *Körperfetts* von den niedrigen zu den hohen OGTT-Klassen unserer Kohorte steht im Einklang mit den Ergebnissen von Hulman et al. in deren Untersuchungen der EGIR-RISC-Studie (78). Dass die absoluten Werte des Körperfettanteils in der PREG-Kohorte insgesamt etwas höher sind, liegt möglicherweise daran, dass die Kohorte nur aus Frauen besteht, während die Kohorte der EGIR-RISC-Studie zu 45% aus Männern bestand. Bei Frauen ist der Körperfettgehalt generell höher als bei Männern (104).

Bei Untersuchungen von Machann et al. zeigte der *Quotient aus viszeralem Fettgewebe zur dritten Potenz der Körpergröße* eine hohe Korrelation zum Matsuda-ISI (82). Passend dazu haben die Klassen 1 und 2 unserer Kohorte niedrige VAT/Größe³-Quotienten und hohe Matsuda-ISI-Werte entsprechend einer guten Insulinsensitivität, während in den Klassen 3 bis 5 der VAT/Größe³-Quotient höher und die Insulinsensitivität nach Matsuda niedriger ist.

4.2.3 Werte und Indices des Glukose- und Insulinstoffwechsels

Einen Zusammenhang zwischen GDM und der *postpartalen Glukosetoleranz* konnte sowohl in unserer PREG-Kohorte als auch in der Literatur beobachtet werden. In der OGFUS-Studie wiesen 86% der Frauen ohne GDM eine normale Glukosetoleranz bei der Nachuntersuchung auf, bei den Frauen mit Zustand nach GDM waren es nur 37% (105). In unserer PREG-Kohorte nimmt ebenfalls die Prävalenz von Frauen mit normaler Glukosetoleranz von der Klasse 1, die nur eine Patientin mit Zustand nach GDM enthält, zur Klasse 5, in der alle Frauen einen GDM diagnostiziert bekommen hatten, ab. Eine entsprechende umgekehrte Beobachtung machten Cheung et al. bei den Analysen der TOBOGM-Studie: von den Frauen, die in der Nachuntersuchung eine normale Glukosetoleranz zeigten, hatten nur 19% einen GDM in einer vorangegangenen

Schwangerschaft gehabt, während es bei Frauen mit gestörter Glukosetoleranz 36% waren (103).

Eine gemeinsame Beobachtung von Hulman et al. und der Auswertung unserer Kohorte ist, dass bei der Einteilung der OGTT-Verläufe in verschiedene Klassen der Anteil der Probanden mit normaler Glukosetoleranz in den höheren OGTT-Klassen abnimmt beziehungsweise in den höheren Klassen mehr Probanden eine abnorme Nüchternglukose, abnorme Glukosetoleranz oder beides aufweisen (60,61,78).

Jacobsen et al. beobachteten eine geringere Insulinsensitivität und niedrigere Insulinsekretion bei der Nachuntersuchung von Frauen mit (pGDM) versus ohne (non-GDM) GDM acht bis zehn Jahre nach der Entbindung (105). Das steht im Einklang mit unseren Beobachtungen, dass die *Insulinsensitivität und -sekretion* in unserer Kohorte von der Klasse 1 zur Klasse 5 abnimmt und gleichzeitig der Anteil der Frauen, die einen GDM in der untersuchten Schwangerschaft hatten, zunimmt. Auch bei Untersuchungen von Hulman et al. zeigten sich eine Abnahme der Insulinsensitivität von der Klasse 1 bis zur Klasse 5 gemessen am Matsuda-ISI (106). Gemessen am IGI war die Insulinsekretion wie in unserer PREG-Kohorte in der Klasse 4 am schlechtesten. Der Dispositionsindex hat in beiden Kohorten eine abnehmende Tendenz zu den höheren OGTT-Klassen (106) und spiegelt eine geringere Kompensationsfähigkeit in diesen wider. Bei Crespo-Morfin et al. zeigten sich nach Klasseneinteilung auf Grundlage eines 5h-OGTTs ebenfalls abnehmende Matsuda-ISI-, IGI- und DI-Werte zu den höheren OGTT-Klassen hin (62).

4.2.4 Blutfettwerte und kardiovaskuläres Risiko

Jacobsen et al. (OGFUS-Studie) beobachteten bei Frauen, die einen GDM gehabt hatten (pGDM), niedrigere Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte als jene ohne GDM in der Anamnese (non-GDM) (105). Dem entgegen stehen unsere Beobachtungen von hohen Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werten in der Klasse 5, in welcher alle Probandinnen einen GDM gehabt hatten. Die Unterschiede waren bei Jacobsen et al. jedoch nicht

signifikant. Außerdem muss beachtet werden, dass in der Gruppe der pGDM-Frauen bei Jacobsen et al. häufiger Cholesterin-senkenden Medikamente eingenommen wurden im Vergleich zu den non-GDM-Frauen (6,2% versus 1,4%). Frauen mit pGDM zeigten dort signifikant niedrigere HDL-Cholesterin-Werte und höhere Triglyceride (105). Dies stimmt mit unseren Beobachtungen überein.

Gemeinsame Beobachtungen sind ein steigendes kardiovaskuläres Risiko von den niedrigen zu den hohen Klassen (61,62,106), was auch wir in unserer PREG-Kohorte anhand des Framingham Risk Scores beurteilten und beobachteten.

4.3 Einordnung des Risikos für Langzeitfolgen

4.3.1 Zusammenhang mit der Entwicklung eines Typ-2 Diabetes mellitus oder einer postpartalen Glukoseintoleranz

Im Hinblick auf die Entwicklung eines T2DM wurden in bisherigen Studien überwiegend Frauen mit GDM in der Schwangerschaft versus Frauen mit einer unauffälligen Schwangerschaft untersucht und verglichen. Es zeigte sich dabei, dass erstere deutlich häufiger einen T2DM in den Jahren nach der Schwangerschaft entwickelten (105). Neuere Studien zeigen, dass aus dem Verlauf des Blutzuckers im OGTT zusätzliche Informationen gezogen werden können. So ist ein komplexer Verlauf des OGTTs mit einer besseren Glukosetoleranz assoziiert bei Frauen nach GDM (107). In einer Studie von Tänczer et al. wurden Frauen mit und ohne GDM drei Jahre nach der Schwangerschaft hinsichtlich eines mono- versus biphasischen Glukoseverlaufs untersucht. Es zeigte sich, dass ein biphasischer Glukoseverlauf signifikant seltener mit einer frühen GDM-Diagnose in der Schwangerschaft assoziiert war (108). Daran knüpft die PREG-Studie an, in der zwar nicht direkt der Glukoseverlauf beurteilt wird, dieser aber zur Klasseneinteilung herangezogen wird.

Übergewicht und insbesondere Adipositas gelten als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DM (109). Wie bereits erläutert steigen die durchschnittlichen Werte des BMIs zwischen den OGTT-Klassen unserer Kohorte an, so wie auch der Anteil an Frauen mit BMI im übergewichtigen Bereich. Gleichzeitig ergab die Berechnung des Odds Ratios für die Frauen in den höheren OGTT-Klassen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen BMI im übergewichtigen Bereich aufzuweisen. Daher dürfte das Risiko, einen T2DM zu entwickeln, in diesen Klassen erhöht sein im Vergleich zu Frauen aus der Klasse 1.

Eine Betazell-Dysfunktion, das heißt eine verminderte Insulinsekretionsleistung und Insulinresistenz, ist ein zentraler Pathomechanismus in der Entstehung des T2DM (64). Sowohl in unserer Kohorte als auch in den anderen Studien, die eine mögliche Klasseneinteilung nach OGTT-Verlauf analysierten, zeigten die Indexwerte eine zunehmende Insulinresistenz und abnehmende Insulinsekretion und Kompensationsfähigkeit von den niedrigen zu den höheren Klassen und implizieren eine schlechtere Zuckerstoffwechsellage. Dies lässt vermuten, dass das Risiko für einen T2DM in den höheren Klassen höher ist. Die Berechnung der Odds Ratios in unserer Kohorte bestätigte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für geringere Indexwerte entsprechend einer schlechteren Insulinsensitivität und -sekretion in den höheren OGTT-Klassen im Vergleich zur Referenzklasse 1. Die Annahme wird gestützt durch die Tatsache, dass sowohl in unserer Kohorte als auch in den Untersuchungen von Hulman et al. (61,78) in den höheren Klassen mit schlechterer Insulinsensitivität und -sekretion mehr Probandinnen bereits einen Prädiabetes aufweisen.

Bezüglich eines Cut-off-Wertes, der beim Matsuda-ISI eine Insulinresistenz indiziert, findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. Wie oben beschrieben, wird in der vorliegenden Arbeit ein Wert von $< 7,3$ als orientierender Richtwert für eine Insulinresistenz angenommen (siehe 2.3.2.1). In der von Crespo-Morfin ausgewerteten Kohorte rangierten die Matsuda-ISI-Werte zwischen 2,2 und 5,4 und lagen damit bereits im pathologischen Bereich (62). In der PREG-Kohorte liegen die Klassen 3 und 5 mit einem Median von 11,9 beziehungsweise 8,4 noch im Normbereich. Die Werte sollten daher nicht

übermäßig pathologisiert werden. Dennoch werden durch die Klasseneinteilung Frauen mit unterschiedlichen Ausprägungen von Risikofaktoren hinsichtlich der Entwicklung eines T2DM identifiziert, unabhängig davon, ob sie einen GDM in der Schwangerschaft gehabt hatten oder nicht.

Möglicherweise ist das metabolische Gesamtprofil die Grundvoraussetzung für die spätere Entwicklung eines T2DM, unabhängig davon, ob in der Schwangerschaft die Diagnosekriterien eines GDM erfüllt werden oder nicht.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass durch die Klasseneinteilung der Glukoseverläufe eine feinere Risikoklassifizierung der Frauen möglich ist. Die Frauen einer OGTT-Klasse ähneln sich hinsichtlich ihres metabolischen Profils. Viele Frauen mit einem eventuell höheren kardiometabolischen Risiko würde man anhand der Messung von einzelnen Blutzuckerwerten nicht identifizieren, da diese noch größtenteils im Normbereich liegen, sich zwischen den Klassen aber dennoch signifikant unterscheiden.

Wenn zukünftig eher die OGTT-Klasseneinteilung anstatt des GDM-Status‘ beachtet wird, können postpartal zusätzliche Frauen, die ein höheres Risiko für Langzeitfolgen, wie zum Beispiel der Entwicklung eines T2DM tragen, identifiziert werden. Anders gesagt zeigt unsere Auswertung, dass man durch die Klasseneinteilung Frauen mit einem erhöhten Risiko identifiziert, die durch die alleinige Betrachtung des GDM-Status‘ nicht als gefährdet eingeschätzt werden würden. Dies könnte von Bedeutung sein, um unterschiedliche Nachsorgeempfehlungen zu etablieren für eine optimale Versorgung der Frauen nach der Schwangerschaft.

Gerade dafür wäre es relevant zu sehen, welche Ergebnisse die PREG-Studie bei einer erneuten Auswertung in einigen Jahren bringen wird, wenn mehr Probandinnen über einen noch längeren Zeitraum beobachtet wurden. Da die vorliegende Auswertung hauptsächlich auf den Daten der ersten Nachuntersuchung der Probandinnen beruht, kann über die Langzeitfolgen noch keine ausreichende Aussage getroffen werden.

4.3.2 Zusammenhang mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms

Der Taillenumfang ist ein wesentlicher Bestandteil für die Früherkennung des metabolischen Syndroms (73). Gemessen an den berechneten Odds Ratios haben die Klassen 3 bis 5 ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für einen Taillenumfang ≥ 80 cm, was für die meisten Ethnien weltweit der Grenzwert in der Diagnose des metabolischen Syndroms ist (72). Dieser Wert wird in der Klasse 4 erreicht und in der Klasse 3 und 5 überschritten.

Das Risiko einen Nüchtern-Blutzucker im pathologischen Bereich $\geq 5,6$ mmol/L als Teilkriterium des metabolischen Syndroms zu haben, ist für die Klassen 2 bis 5 nicht signifikant erhöht im Vergleich zur Klasse 1. Allerdings haben die Klassen 3 bis 5 ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko für Nüchtern-Blutzuckerwerte im oberen Drittel der Werte der PREG-Kohorte im Vergleich zur Klasse 1 und ein zwei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für Triglyceridwerte im oberen Terzil. Das Risiko für niedrige HDL-Cholesterin-Werte ist nur für die Klasse 5 leicht erhöht. Dementsprechend würde man vermuten, dass das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms vor allem in den Klassen 3 bis 5 höher ist als in der Klasse 1, auch wenn der Großteil der Probandinnen noch Werte im Normbereich aufweist. Ähnlich wie im vorigen Abschnitt ist dies wiederum ein Hinweis darauf, dass die OGTT-Klasseneinteilung eine genauere Risikobeurteilung hinsichtlich metabolischer Langzeitfolgen ermöglicht. Frauen aus den höheren OGTT-Klassen zeigen Werte, die näher an den diagnostischen Grenzwerten des metabolischen Syndroms liegen als die Werte der niedrigeren OGTT-Klassen, unabhängig von einer GDM-Diagnose.

Nur die Hälfte der Frauen mit metabolischem Syndrom hatte in der Studien-Schwangerschaft einen GDM. Würden nur die GDM-Patientinnen eine sorgfältige Nachsorge erhalten, würde man viele Frauen, die ebenfalls in den Jahren nach der Entbindung ein metabolisches Syndrom entwickeln, übersehen.

4.4 Ausblick

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten lediglich drei Probandinnen die letzte Studienvisite V4 zehn Jahre nach der Entbindung erreicht. Es wäre interessant in einigen Jahren eine erneute Auswertung durchzuführen, wenn mehr Probandinnen die Studie komplett absolviert haben werden. Dann können Aussagen über den längerfristigen Verlauf nach der Schwangerschaft getroffen werden, zum Beispiel hinsichtlich der Häufigkeit eines T2DM in den OGTT-Klassen. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt bei Frauen mit GDM mit den Jahren nach der Entbindung an (50). Um Aussagen darüber machen zu können, inwiefern dies für Frauen der höheren Klassen, die keinen GDM hatten, ebenfalls zutrifft, sind weitere Auswertungen der Kohorte nötig. Innerhalb der aktuell ausgewerteten PREG-Kohorte zeigt keine Frau Blutzuckerwerte, die die Grenzwerte für die Diagnose eines T2DM überschreiten.

Unsere Ergebnisse könnten relevant sein, um je nach kardiometabolischem Risikoprofil unterschiedliche Nachsorge-Regime festzulegen. Nach Abschluss der Studie kann man möglicherweise Aussagen darüber treffen, wie hoch das Risiko für die Entwicklung eines T2DM in den verschiedenen Klassen ist und die Frauen dementsprechend in unterschiedlichen Intervallen zu Nachkontrollen einbestellen. Außerdem könnte man Interventionsprogramme wie Ernährungsberatungen oder Sportprogramme etablieren, um eine Progression zum T2DM zu verhindern. Bedenken sollte man dabei, dass frühere Studien gezeigt haben, dass Frauen oft der empfohlenen Nachsorge nach der Schwangerschaft nicht nachgehen (110). Angegebene Gründe dafür waren zum Beispiel die Überzeugung, dass der GDM nach der Entbindung verschwinden würde oder die fehlende Zeit durch die Beschäftigung mit dem Neugeborenen (111).

4.5 Limitationen

Die initiale Fallzahlberechnung ergab für die Studie eine Stichprobengröße von 600 Frauen mit und 200 Frauen ohne GDM (75). Eine mögliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist daher die Stichprobengröße. Sowohl die Gesamtanzahl der Frauen der untersuchten Kohorte ($n = 206$) als auch das Verhältnis der Probandinnen mit versus ohne GDM in der Schwangerschaft (66 mit GDM, 139 ohne GDM) stimmen nicht mit den Vorgaben der Fallzahlberechnung überein.

Von den 206 Probandinnen hatten 66 in der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes, das entspricht einem Anteil von 32%, was deutlich über der Prävalenz des GDM in Deutschland liegt (siehe 1.1.3.1). Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Zwischenauswertung der Studie handelt, wird die anfangs festgelegte Fallzahl und das Verhältnis von GDM- zu Nicht-GDM-Probandinnen nicht beachtet. Stattdessen werden die Daten aller bisher eingeschlossenen Probandinnen ausgewertet. Für bessere Studienergebnisse würde sich eine erneute Auswertung in einigen Jahren anbieten, wenn mehr Frauen an der Studie teilgenommen haben und die Anzahl und das Verhältnis der Probandinnen näher an der berechneten Fallzahl liegt. Außerdem können dann Angaben über den langfristigen Verlauf gemacht werden.

Innerhalb der untersuchten Kohorte ist die Verteilung in die 5 Klassen nicht gleichmäßig, was eine Limitation der Studie sein könnte. In den Klassen 2 und 4 befinden sich jeweils ungefähr doppelt so viele Probandinnen wie in den Klassen 1, 3 und 5. Da die Einteilung in die OGTT-Klassen anhand der Blutzuckerwerte im OGTT der Basisvisite, also erst nach Einschluss in die Studie, vorgenommen wird, kann auf die Verteilung in die OGTT-Klassen kein Einfluss genommen werden.

Nicht bei jeder Probandin findet jede Visite statt. In der vorliegenden Arbeit wurde von allen bisher eingeschlossenen Probandinnen die jeweils erste Nachfolgeuntersuchung in die Analyse eingeschlossen. Es war aber innerhalb der Klassen unterschiedlich, bei wie vielen Probandinnen dies nicht die Visite V1 ein Jahr postpartal war. Möglicherweise wäre es sinnvoll, eine separate Auswertung der einzelnen Studienvisiten vorzunehmen, sobald die Studie lange

genug läuft, dass auch für die späteren Visiten eine ausreichende Datenmenge untersucht werden kann. Da Komplikationen wie die Manifestation eines Typ-2 Diabetes mellitus mit zunehmender Zeit nach der Schwangerschaft zunehmen (siehe 1.1.7.1), könnte dies ein verzerrender Faktor in der Betrachtung der metabolischen Parameter sein.

In dieser Analyse wurde ein Hauptaugenmerk auf die Betrachtung der metabolischen Unterschiede zwischen den Klassen gelegt. Dabei wurden die Werte der Nachuntersuchung nicht mit den Werten der Basisvisite in der Schwangerschaft verglichen. Da der Stoffwechsel in der Schwangerschaft einigen Veränderungen unterliegt (vergleiche 1.1.2.1), wurde bewusst darauf verzichtet.

5 Zusammenfassung

Gestationsdiabetes mellitus gehört zu den häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft. In der PREG-Studie werden Frauen in der Schwangerschaft sowie ein, zwei, fünf und zehn Jahre nach der Entbindung untersucht. Bei jeder Visite werden anthropometrische Messungen und ein OGTT durchgeführt. Mittels einer Web-basierten Applikation werden die Frauen anhand ihres Blutzucker-Verlaufs beim OGTT der Basisvisite V0 in fünf Klassen eingeteilt. Eine genauere Untersuchung dieser Klassen zeigt steigende Blutzuckerwerte von der Klasse 1 zur Klasse 5, eine Insulinhypersekretion in der Klasse 3 zum Zeitpunkt 30 Minuten im OGTT, eine abnehmende Insulinsensitivität von der Klasse 1 zur Klasse 5, sowie einen steigenden Anteil von Probandinnen mit Gestationsdiabetes in den höheren Klassen.

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, inwiefern auch *nach* der Schwangerschaft noch metabolische Unterschiede zwischen den OGTT-Klassen, wie sie *in* der Schwangerschaft eingeteilt wurden, bestehen. Dabei konzentriert sich diese Auswertung auf die erste Nachuntersuchung der Frauen, welche bei einem Großteil der ausgewerteten Kohorte ungefähr ein Jahr postpartal stattfand. Der Fokus wurde auf den BMI, die Körperfettverteilung und -masse, den Blutzucker, die Insulinsensitivität, die Blutfettwerte, die Entzündungswerte und das kardiovaskuläre Risiko gelegt. Die Prävalenz des GDMs steigt von der Klasse 1 zur Klasse 5 an. In Letzterer hatten alle Frauen in der Schwangerschaft die Diagnose GDM erhalten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass auch nach der Schwangerschaft Unterschiede zwischen den OGTT-Klassen bestehen. Das schlechteste kardiometabolische Risikoprofil zeigt die Klasse 5 mit den höchsten BMI-Werten, dem höchsten Taillenumfang und dem höchsten WHR, dem größten Körperfettanteil, den höchsten Blutzuckerwerten, der schlechtesten Insulinsensitivität, dem schlechtesten Lipidprofil und dem höchsten kardiovaskulären Risiko. Die Klasse 4 zeigt meist die zweitschlechtesten Werte. Das günstigste metabolische Profil weisen die Klassen 1 und 2 auf. Falls sich in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede zeigen, liegen diese stets

zwischen den Klassen 4 oder 5 und der Klasse 1, nie aber zwischen den Klassen 2 oder 3 und der Klasse 1. Gleiches gilt für die Kovarianzanalyse, bei welcher der BMI als Kovariate in die Analyse mit einbezogen wurde (beim Sekretionsindex wurde der Matsuda-ISI als Kovariate betrachtet). Die Klassen 3 bis 5 haben im Vergleich zur Klasse 1 in der Regel ein erhöhtes Risiko für schlechtere Werte hinsichtlich des kardiometabolischen Risikos, beurteilt anhand der berechneten Odds Ratios im exakten Fisher-Test. Das gilt für den BMI, den Taillenumfang und das WHR, den Körperfettanteil und die Körperfettvolumina (VAT, SCAT), das Leberfett, die Blutzuckerwerte, die Insulinsensitivität, die Triglyceride und das Gesamtcholesterin, den CRP-Wert und den kardiovaskulären Risikoscore.

Im Vergleich mit anderen Untersuchungen, die ebenfalls eine Klassifizierung von OGTT-Verläufen vornahmen, zeigen sich Übereinstimmungen. In der Regel wird dort hinsichtlich des kardiometabolischen Risikoprofils ebenfalls von schlechteren Werten in den höheren Klassen berichtet.

In bisherigen Studien zur Nachuntersuchung von GDM-Patientinnen wurden meist Frauen mit versus ohne GDM verglichen, da bekannt ist, dass erstere ein erhöhtes Risiko für Stoffwechselerkrankungen wie T2DM haben. Die vorliegende Auswertung zeigt, dass Frauen durch die Klasseneinteilung anhand des Blutzuckerverlaufs genauer klassifiziert werden können. Dadurch können Frauen mit einem erhöhten Risiko für kardiometabolische Komplikationen (zum Beispiel Entwicklung eines T2DM oder eines metabolischen Syndroms) identifiziert werden, unabhängig davon, ob sie in der Schwangerschaft einen GDM hatten oder nicht. Auch werden Frauen mit einem ungünstigeren metabolischen Risikoprofil durch die Klasseneinteilung früher identifiziert, da ihre Werte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen meist noch im Normbereich liegen, und sie daher in bestehenden Routineuntersuchungen noch nicht als gefährdet eingeschätzt werden würden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um herauszufinden wie und wie oft man die Frauen der jeweiligen Klassen nachuntersuchen sollte oder inwiefern spezielle Grenzwerte bei den einzelnen Parametern je nach OGTT-Klasse einen Zusatznutzen hätten, um genannte Komplikationen vermeiden oder früh erkennen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Januar 2014;37(Supplement 1):S81–90.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. Januar 2024;47(Supplement 1):S20–42.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Herausgeber. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge: 2. Auflage. 2018;(2. Auflage).
4. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, u. a. Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Praxisempfehlung – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-008). *Diabetol*. 13. Mai 2020;16(4):362–72.
5. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. August 2003;19(4):259–70.
6. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes*. 25. Juli 2015;6(8):1065–72.
7. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. Dezember 1991;165(6):1667–72.
8. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. März 2014;31(3):273–81.
9. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. Juli 2007;30(Supplement 2):S112–9.
10. Homko C, Sivan E, Reece E, Boden G. Fuel Metabolism During Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 1999;17(2):119–25.
11. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, u. a. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Juli 2007;30(Supplement 2):S251–60.
12. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of

progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* Dezember 1996;12(4):275–85.

13. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 25. Mai 2010;53:2504–8.
14. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, u. a. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care.* Juli 2015;38(7):1383–92.
15. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor- α and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women With Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum. *Diabetes.* März 2008;57(3):606–13.
16. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* Dezember 2004;191(6):2120–4.
17. Lappe V, Greiner GG, Linnenkamp U, Viehmann A, Adamczewski H, Kalthener M, u. a. Gestational diabetes in Germany - prevalence, trend during the past decade and utilization of follow-up care: an observational study. *Sci Rep.* 27. September 2023;13:Art.-Nr. 16157.
18. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. Ergebnisse der Diabetes-Surveillance 2015-2024. Prävalenz Gestationsdiabetes - Erwachsene. Robert Koch-Inst. 2024;1–6.
19. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):600–10.
20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - Sixth edition [Internet]. 2013 [zitiert 2. November 2025]. Verfügbar unter: <https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/>
21. Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. The Prevalence of Gestational Diabetes - A Population-Based Analysis of a Nationwide Screening Program. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2017;114(24):412–8.
22. Tamayo T, Tamayo M, Rathmann W, Potthoff P. Prevalence of gestational diabetes and risk of complications before and after initiation of a general systematic two-step screening strategy in Germany (2012-2014). *Diabetes Res Clin Pract.* Mai 2016;115:1–8.

23. Djelmis J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, Pavlić Renar I, Ivanisevic M, Oreskovic S. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *Int J Gynaecol Obstet*. Dezember 2016;135(3):250–4.
24. Ekeroma AJ, Chandran GS, McCowan L, Ansell D, Eagleton C, Kenealy T. Impact of using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria in South Auckland: prevalence, interventions and outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Februar 2015;55(1):34–41.
25. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. März 2010;33(3):676–82.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE Guidel. 25. Februar 2015;1–41.
27. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus - management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Aust*. 20. Juli 1998;169(2):93–7.
28. Zhang F, Dong L, Zhang CP, Li B, Wen J, Gao W, u. a. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus in Chinese women from 1999 to 2008. *Diabet Med*. Juni 2011;28(6):652–7.
29. Huy C, Loerbroks A, Hornemann A, Röhrig S, Schneider S. Prevalence, Trend and Determining Factors of Gestational Diabetes in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2012;72(04):311–5.
30. Mwanri AW, Kinabo J, Ramaiya K, Feskens EJM. Gestational diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: systematic review and metaregression on prevalence and risk factors. *Trop Med Int Health*. August 2015;20(8):983–1002.
31. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. Februar 2004;21(2):103–13.
32. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Dezember 2011;51(6):499–504.
33. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*. Oktober 1998;179(4):1038–42.
34. Hahn S, Körber S, Gerber B, Stubert J. Prediction of recurrent gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 3. Januar 2023;307(3):689–97.

35. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1. April 2001;24(4):659–62.
36. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus - Position Statement. *Diabetes Care*. Januar 2004;27(Supplement 1):S88–90.
37. Lehmann R, Troendle A, Brändle M. Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes - Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). *Ther Umsch*. Oktober 2009;66:695–706.
38. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2013;47:630–6.
39. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. Januar 2021;44(Supplement 1):S200–10.
40. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 8. Mai 2008;358(19):2003–15.
41. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 21. Januar 2015;350:1–12.
42. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified Therapy for Gestational Diabetes Using High-Risk and Low-Risk Fetal Abdominal Circumference Growth to Select Strict Versus Relaxed Maternal Glycemic Targets. *Diabetes Care*. Juli 2007;30(Supplement 2):S200–5.
43. Bonomo M, Cetin I, Pisoni M, Faden D, Mion E, Taricco E, u. a. Flexible treatment of Gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab*. Juni 2004;30(3):237–43.
44. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, u. a. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 1. Oktober 2009;361(14):1339–48.
45. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Oktober 2002;25(10):1862–8.
46. Fadl HE, Östlund IKM, Magnuson AFK, Hanson USB. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*. April 2010;27(4):436–41.

47. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 8. Mai 2008;358(19):1991–2002.
48. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med.* Juni 2008;25(6):708–15.
49. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 13. Mai 2020;369:Art.-Nr. m1361.
50. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *Can Med Assoc J.* 29. Juli 2008;179(3):229–34.
51. Puhkala J, Raitanen J, Kolu P, Tuominen P, Husu P, Luoto R. Metabolic syndrome in Finnish women 7 years after a gestational diabetes prevention trial. *BMJ Open.* März 2017;7(3):Art.-Nr. e014565.
52. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* August 2008;31(8):1668–9.
53. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* Juni 2019;62(6):905–14.
54. Zhao E, Zhang Y, Zeng X, Liu B. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther.* 2015;9(4):274–81.
55. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* März 2012;28:252–7.
56. Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav.* 15. Dezember 2005;86(5):661–8.
57. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM. Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol.* Dezember 2012;24(6):376–81.
58. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Järvelin MR, u. a. Risks of Overweight and Abdominal Obesity at Age 16 Years Associated With Prenatal Exposures to Maternal Prepregnancy Overweight and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* Mai 2010;33(5):1115–21.

59. Landon MB, Rice MM, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, u. a. Mild Gestational Diabetes Mellitus and Long-Term Child Health. *Diabetes Care*. 1. März 2015;38(3):445–52.
60. Hulman A, Gujral UP, Narayan KVM, Pradeepa R, Mohan D, Anjana RM, u. a. Glucose patterns during the OGTT and risk of future diabetes in an urban Indian population: The CARRS study. *Diabetes Res Clin Pract*. April 2017;126:192–7.
61. Hulman A, Vistisen D, Glümer C, Bergman M, Witte DR, Færch K. Glucose patterns during an oral glucose tolerance test and associations with future diabetes, cardiovascular disease and all-cause mortality rate. *Diabetologia*. Januar 2018;61:101–7.
62. Crespo-Morfin PB, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdés P, Alfaro-Pastrana R, Bello-Chavolla OY, Cano-Castillo J, u. a. Identification of glucose and insulin patterns during A 5-H glucose tolerance test and association with cardiometabolic risk factors. *Rev Investig Clínica*. August 2022;74(4):193–201.
63. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, u. a. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 30. August 2020;21(17):Art.-Nr. 6275.
64. Cerf ME. Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Front Endocrinol*. 27. Mai 2013;4(Art.-Nr. 37):1–12.
65. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 9. April 2005;365(9467):1333–46.
66. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose Toxicity in beta-Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. *Diabetes*. 1. März 2003;52(3):581–7.
67. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, u. a. β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. Juni 2014;99(6):1983–92.
68. Lencioni C, Lupi R, Del Prato S. β -Cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 11. Oktober 2008;8:179–84.
69. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 1. Juni 2016;37(3):278–316.
70. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, u. a. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. März 2019;62(2):98–103.

71. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. Januar 2002;16(2):17–23.
72. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. Mai 2006;23(5):469–80.
73. Ramírez-Manent JI, Jover AM, Martínez CS, Tomás-Gil P, Martí-Llitas P, López-González ÁA. Waist Circumference Is an Essential Factor in Predicting Insulin Resistance and Early Detection of Metabolic Syndrome in Adults. *Nutrients*. 4. Januar 2023;15(2):Art.-Nr. 257.
74. Cho NH, Ahn CH, Moon JH, Kwak SH, Choi SH, Lim S, u. a. Metabolic syndrome independently predicts future diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. August 2016;95(35):1–7.
75. Fritsche L, Hummel J, Wagner R, Löffler D, Hartkopf J, Machann J, u. a. The German Gestational Diabetes Study (PREG), a prospective multicentre cohort study: rationale, methodology and design. *BMJ Open*. Februar 2022;12(2):Art.-Nr. e058268.
76. Fritsche A, Wagner R, Heni M, Kantartzis K, Machann J, Schick F, u. a. Different Effects of Lifestyle Intervention in High- and Low-Risk Prediabetes: Results of the Randomized Controlled Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS). *Diabetes*. Dezember 2021;70(12):2785–95.
77. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic - Report of a WHO Consultation. Genf, Schweiz: World Health Organization; 2000. 266 S. (WHO Technical Report Series).
78. Hulman A, Witte DR, Vistisen D, Balkau B, Dekker JM, Herder C, u. a. Pathophysiological Characteristics Underlying Different Glucose Response Curves: A Latent Class Trajectory Analysis From the Prospective EGIR-RISC Study. *Diabetes Care*. August 2018;41(8):1740–8.
79. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 25. November 1995;311:1401–5.
80. Machann J, Thamer C, Stefan N, Schwenzer NF, Kantartzis K, Häring HU, u. a. Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes. *Radiology*. November 2010;257(2):353–63.
81. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice

Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* Juni 2016;64(6):1388–402.

82. Machann J, Stefan N, Wagner R, Fritsche A, Bell JD, Witcher B, u. a. Normalized Indices Derived from Visceral Adipose Mass Assessed by Magnetic Resonance Imaging and Their Correlation with Markers for Insulin Resistance and Prediabetes. *Nutrients.* 11. Juli 2020;12(7):Art.-Nr. 2064.
83. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1. September 1999;22(9):1462–70.
84. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, u. a. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Arch Intern Med.* 11. August 2008;168(15):1609–16.
85. Wagner R, Fritsche L, Heni M, Fehlert E, Stefan N, Staiger H, u. a. A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation. *Acta Diabetol.* Dezember 2016;53:1037–44.
86. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J.* 30. September 2021;45(5):641–54.
87. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate Assessment of β -Cell Function: The Hyperbolic Correction. *DIABETES.* Februar 2002;51(Supplement 1):S212-220.
88. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 548: Weight Gain During Pregnancy. *Am Coll Obstet Gynecol.* Januar 2013;121(1):210–2.
89. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* Januar 2021;44(Supplement 1):S15–33.
90. Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, Cheong KC, Hiong TG, van der Graaf Y, u. a. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol.* September 2014;176(1):211–8.
91. Castro V. CVrisk: Compute Risk Scores for Cardiovascular Diseases [Internet]. 2023. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=CVrisk>; DOI: 10.32614/CRAN.package.CVrisk
92. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2023. Verfügbar unter: <https://www.R-project.org/>

93. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2025. Verfügbar unter: <https://www.R-project.org/>
94. Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D. dplyr: A Grammar of Data Manipulation [Internet]. 2023. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
95. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. Dezember 1965;52(3–4):591–611.
96. Yoshida K, Bartel A. tableone: Create „Table 1“ to Describe Baseline Characteristics with or without Propensity Score Weights [Internet]. 2022. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=tableone>; DOI: 10.32614/CRAN.package.tableone
97. Fisher RA. Statistical Methods for Research Workers. In: Kotz S, Johnson NL, Herausgeber. Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1992. S. 66–70. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_6
98. Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous Inference in General Parametric Models. *Biom J*. Juni 2008;50(3):346–63.
99. Montgomery DC, Herausgeber. Design and analysis of experiments. Eighth edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2013.
100. Fisher RA. The Design of Experiments. Edinburgh, Schottland: OLIVER AND BOYD LTD.; 1935.
101. Leng J, Shao P, Zhang C, Tian H, Zhang F, Zhang S, u. a. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus and Its Risk Factors in Chinese Pregnant Women: A Prospective Population-Based Study in Tianjin, China. *Barengo NC, Herausgeber. PLoS One*. 23. März 2015;10(3):Art.-Nr. e0121029.
102. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational Weight Gain and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. März 2010;115(3):597–604.
103. Cheung NW, Rhou YJJ, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, u. a. Postpartum dysglycaemia after early gestational diabetes: Follow-up of women in the TOBOGM randomised controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. Dezember 2024;218:Art.-Nr. 111929.
104. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. November 2001;4(6):499–502.
105. Jacobsen KH, Aalders J, Sølling K, Andersen MS, Snogdal LS, Christensen MH, u. a. Long-Term Metabolic Outcomes after Gestational Diabetes Mellitus (GDM): Results from the Odense GDM Follow-Up Study

(OGFUS). Yamagata K, Herausgeber. J Diabetes Res. 25. Juni 2022;2022:1–11.

106. Hulman A, Simmons RK, Vistisen D, Tabák AG, Dekker JM, Alsema M, u. a. Heterogeneity in glucose response curves during an oral glucose tolerance test and associated cardiometabolic risk. *Endocrine*. 2017;55:427–34.
107. Tura A, Morbiducci U, Sbrignadello S, Winhofer Y, Pacini G, Kautzky-Willer A. Shape of glucose, insulin, C-peptide curves during a 3-h oral glucose tolerance test: any relationship with the degree of glucose tolerance? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. April 2011;300(4):R941–8.
108. Tänczer T, Svébis MM, Domján B, Horváth VJ, Tabák AG. The Effect of Prior Gestational Diabetes on the Shape of the Glucose Response Curve during an Oral Glucose Tolerance Test 3 Years after Delivery. *J Diabetes Res*. 5. März 2020;2020(Art.-Nr. 4315806):1–8.
109. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci*. 4. Februar 2024;25(3):1–21.
110. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Anti F, Lapolla A. Adherence to a follow-up program after gestational diabetes. *Acta Diabetol*. 1. August 2020;57:1473–80.
111. Aziz S, Munim TF, Fatima SS. Post-partum follow-up of women with gestational diabetes mellitus: effectiveness, determinants, and barriers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Juni 2018;31(12):1607–12.

7 Anhänge

7.1 Ethikvotum

ERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

DUPIKAT

Medizinische Fakultät

UKT

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. O. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77651
Telefax: +49 7071 29-9955
E-Mail: ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Präsident:
Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Helling
218/2012BO2
Unter Protokollnummer

25. April 2012
Angefragt am

16. Mai 2012
Datum

Schwangerschaftsdiabetes, Frühplan Protokollversion 1.0 vom 24.04.2012
Einwilligungserklärung zur Studie
Datenschutzklärung zur Studie
Einverständnis DNA-Screening
Schreiben vom 24.04.2012

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Unterlagen zur o.g. Studie haben der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen zur Begutachtung vorgelegen. Vor einer berufsrechtlichen Beratung bietet die Ethik-Kommission um Klarstellungen und Ergänzungen im Frühplan sowie Ergänzungen der Informationstexte. Einzelheiten finden Sie im Folgenden aufgelistet.

Frühdplan:

1. Im Abschnitt 5.2 sollte klargestellt werden, was unter „verbessert OGTT“ zu verstehen sein soll.
2. Die Ausschlusskriterien sollten – soweit möglich – operationalisiert werden.
3. Es ist unklar, welche „Metabolite“ in Placenta, Nabelschnurblut und Fruchtwasser der Frauen, die in der Universitätsfrauenklinik einbinden, untersucht werden sollen.
4. Es ist unklar, welche Untersuchungen im Rahmen der DNA-Isolierung durchgeführt werden sollen.
5. Die Kommission geht davon aus, dass die Spiroergometrie unter Aufsicht und Verantwortung eines Arztes durchgeführt wird.
6. Die Angaben zur Gesamtdosis an Blut, die in den einzelnen Untersuchungsstufen eingenommen werden soll (Abschnitt 6.1, „oraler Glucoseoleranztest: 100 ml) und Abschnitt 6.1.1: 120 ml) sollen überprüft und aneinander angeglichen bzw. der Unterschied erläutert werden.

Informationstext:

1. Im Abschnitt „Spiroergometrie zur Bestimmung der körperlichen Fitness“ wird darauf hingewiesen, ein besonderes Risiko birgt diese Untersuchung (Seite 7), werden keine möglichen Komplikationen der Ergometrie erwähnt. Die Kommission weist darauf hin, dass Risiken bei

2
dieser Untersuchung bestehen und ein fehlender Hinweis darauf als Aufklärungsdefizit mit dem entsprechenden rechtlichen Folgen anzusehen wäre (siehe z.B. Journal für Kardiologie (Austrian Journal of Cardiology) 2008; 15 (Suppl A – Praxistippen Ergometrie), 3 - 17).

3. Es sollte darauf eingegangen werden, ob die einzelnen Nachuntersuchungstermine möglicherweise aus zwei unterschiedlichen Terminen bestehen, da zunächst Fragebogen ausgehandelt werden sowie ein Akzeptationstermin zur Dokumentation der körperlichen Aktivität vor dem Termin eine Woche lang getragten werden soll.
4. Im Text wird nicht auf die Asseverierung von Placenta, Fruchtwasser und Nabelschnurblut eingegangen.
5. Der Hinweis auf „probematerial“ (Seite 7, letzter Absatz) ist nicht ausreichend.
6. Falls für diese Studie ein Auftragsgeber existiert (Seite 8), müsste er mit Namen und Anschrift genannt werden.
7. Es wird darauf hingewiesen, dass Studien dieser Art von der zuständigen Ethik-Kommission nicht *zustimmend* bewertet, sondern gemäß der Berufsordnung für Ärzte beraten werden.
8. Der Hinweis darauf, die Untersuchungen, die Sie kostenlos bei Studienteilnehmern erhalten, koste normalerweise mehrere tausend Euro sollte gestrichen werden. Stattdessen sollte ausführlich darauf eingegangen werden, ob die Studienteilnehmerinnen durch die Teilnahme an der Studie einen persönlichen Vorteil bzw. Nachteil zu erwarten hat.
9. Es ist unklar, warum eine Patienteninformation vom Patienten und dem Früharzt unterzeichnet werden soll. Dies betrifft nur die Elternverständniserklärung, die separat verwendet werden soll.
10. Im Text muss auch darauf eingegangen werden, wo möglicherweise im Rahmen der Studie eintroumenes Probenmaterial gelagert werden soll. Proben muss mitgeliefert werden.
11. Die Speicherdauer sowohl von Daten als auch von Proben muss mitgeliefert werden.
12. Im Text der Elternverständniserklärung ist ausschließlich auf Blutproben eingegangen. Dies muss korrigiert werden, ebenso erfolgt gemäß Frühplan *osazidymistat*.
13. Für den Fall dass die einzelnen Dokumente (z.B. Datenschutzerklärung zur Studie oder DNA-Screening) separat verwendet werden sollen, sollten sie auf einem Belegbogen der durchführenden Abteilung mit Angabe der Namen der Prüfräzte, Anschrift und Telefonnummer gedruckt werden.

Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass sämtliche in der Studie verwendeten Medizindokumente (z.B. MRT biometrische Impedanzmessung u.a.) CE gekennzeichnet sind. In der Zweckbestimmung entsprechend verwendet und nur von Personen betrieben, angewendet und in Stand gehalten werden, die dafür die erforderliche Ausbildung oder Kenntnisse und Erfahrung besitzen.

Die Ethik-Kommission geht weiter davon aus, dass bei der Durchführung von MRT-Untersuchungen folgende Grundsätze beachtet werden:

1. Die Probandenauswahl und die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen durch einen Arzt.
2. Das Personal wird durch einen Arzt eingewiesen.
3. Bei Notfällen ist ein Arzt sofort verfügbar.
4. Es werden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, die mit der Mitteilung über unerwartete nachgewiesene morphologische Befunde einverstanden sind.
5. Die Hinweise des ACR-Guidance-Documents for safe MR Practices 2007, Canal, E. et al: American Journal of Roentgenology 2007; 188: 1 – 27 werden beachtet.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gern zur Verfügung.
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALGEMEINE HINWEISE ZUM VOTUM DER ETHIK-KOMMISSION

Mitglieder der Ethik-Kommission	Pharmakologie, Toxikologie
Privatdozent Dr.med. Margitta Albinus	Psychiatrie
Professor Dr.med. Henner Giedde	Innere Medizin
Professor Dr.med. Eise Heidemann	Neurochirurgie
Professor Dr.med. Jürgen Homberger	

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

BRUNNEN

3
Neurologie
Kinderheilkunde
Medizinorganisationsrecht, Hochschulrecht,
Medisches und tiermedizinisches Wirtschaftsrecht
Zahnheilkunde, Kinderchirurgie
Medizinische Ethik und Theoretische Medizin
Professor Dr. Dr. phil. Ursula Wessing
Professor Dr. Dr. phil. Norbert Schwemer
Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am
Universitätsklinikum Tübingen vertritt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien der Deklaration
von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen.
Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14A1871-14924/97, ge-
mäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-Z2471Z-ER-012-Ber und gemäß §
28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-Z2471Z-ER-013R registriert.
Die berufsethische und berufrechtliche Beratung gemäß §15 Abs. 1 Berufsordnung für Ärzte in
Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig.
Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzutei-
len; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen wür-
den.
Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die
medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prü-
fung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärz-
ten liegt.
Nach Abschluss der Studie bietet die Kommission um einen abschließenden Bericht.



Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Frau
PD Dr. med. Anita Hennige
Innere Medizin IV: Medizinische
Universitätsklinik
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring
Herrn Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

218/2012BO2
unser Projekt-Nummer

30. Mai 2012
eingegangen am

15. Juni 2012
Datum

Schwangerschaftsdiabetes.

Hier:

**Prüfplan Version 2.0 vom 21.05.2012 mit Aufklärungstext und Einwilligungserklärung,
Begleitschreiben vom 21.05.2012**

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen hat
über die von Ihnen geplante Studie beraten, das Ergebnis der Beratung wurde Ihnen mit
Schreiben vom 20.12.2012 mitgeteilt.

Mit den Änderungen oder Ergänzungen im Prüfplan, Aufklärungstext und den Einwilligungser-
klärungen wurden die Empfehlungen der Ethik-Kommission berücksichtigt.
Danach bestehen seitens der Ethik-Kommission gegen die Durchführung dieser Studie keine
Bedenken.

Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass die Hinweise zur MRT-Untersuchung im Schreiben
vom 16. Mai 2012 beachtet werden.

Für die Durchführung Ihrer Studie wünschen wir Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE ZUM VOTUM DER ETHIK-KOMMISSION SEITE 2

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geisweg 3 72076 Tübingen
Telefon: +49 7071 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt-ID: DE 146 899 074

Aufsichtsrat:
Hartmut Schrade
(Vorsitzender)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl-Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jens Luntz

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 800 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Erhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Güterstraße 47 72076 Tübingen

Herrn
Prof. Dr. med. Andreas Fritsche
Medizinische Universitätsklinik
Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Strasse 10
72076 Tübingen

Medizinische Fakultät
Ethik-Kommission
Prof. Dr. med. Karl Jasponek
Vorsitzender
Telefon: +49 7071 28 77961
Telefax: +49 7071 28 5955
E-Mail: ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Nachrichtlich
Herrn Prof. Dr. med. Andreas Birkenfeld,
Herrn Prof. Dr. med. Nether Stefan
2182012802
an dem folgenden Datum:
29.01.2022

09.03.2022

**Schwangerschaftsdiagnostik:
Schreiben v. 18.01.2022, Patienten-Informationenblatt V7 mit sicheren Änderungen, Infor-
mationsblatt für Kinder V3 mit sicheren Änderungen, Studienprotokoll V7 v. 20.01.2022
mit sicheren Änderungen**

Sehr geehrter Herr Professor Fritsche,

das Amendement zur o. g. Studie hat der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der
Erhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen zur Beratung vorgelegen.
Danach bestehen gegen die geplanten Erweiterungen der o. g. Studie seitens der Kommission
keine Bedenken.

Dabei geht die Ethik-Kommission davon aus, dass das für die Messung der Körperzusammensetzung verwendete Gerät CE-zertifiziert und für den hier vorgesehenen Verwendungszweck zugelassen ist.

Für die Weiterführung der Studie wünschen wir Ihnen viel Erfolg.
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luth
Stellvertretender Vorsitzender der Ethik-Kommission
Seite 2: Mitgliederliste, allgemeine Hinweise

Universitätsklinikum Tübingen
Anzahl der angeschriebenen Stellen
Chirurgische Universitätsklinik
Telefon 07071/28 0
Telefax 07071/28 0
E-Mail: ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de
ÜS: 07071/28 143 599 874

Auditorium
für Herrn J. Jasponek (Vorsitzender)
Vizepräsident Michael Günther (Mitglied)
Vizepräsidentin Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl-Dieter Berger-Schmidt
Stellv. Vorsitzende
Karin Fischer

Beleg- und Besprechungsraum Ethik-Kommission
Bld. 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415
Bld. 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425
Bld. 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435
Bld. 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445
Bld. 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000

Vorstand der Ethik-Kommission
Prof. Dr. med. Karl Jasponek
Prof. Dr. phil. Urban Wessing
Prof. Dr. med. Dieter Luth
(1. stellv. Vorsitzender)
(2. stellv. Vorsitzender)

Mitglieder der Ethik-Kommission
Prof. Dr. med. Bernd Hegerl
Prof. Dr. med. Jürgens Horvath
Prof. Dr. med. Jochen König
Prof. Dr. med. Holger Lorch
Prof. Dr. med. Peter Martin
Prof. Dr. med. Klaus Mehnert
Prof. Dr. med. Christian F. Poetz
Prof. Dr. med. Frank Storz
Dipl.-Ing. Frank Stegmann

Innere Medizin
Medizinische Ethik
Innere Medizin
Anästhesiologie
Neurologie
Psychiatrie
Psychologie, Psychotherapie
Neurologie
Biometrie
Klinische Pharmakologie
Pädiatrie
Juri
Medizinproduktehersteller

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Erhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vertritt entsprechend dem ICH-GCP-Artikel 17, Abs. 2 die Interessen der Teilnehmer an der Studie. Die Ethik-Kommission ist bei den Bundesoberbehörden registriert. Die Ethik-Kommission hat die Aufgabe, die Interessen der Teilnehmer an der Studie zu schützen und insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten beraten. Die berufliche und berufsethische Beratung gemäß § 15 Abs. 1 BerOÄ und § 15 Abs. 2 BerOÄ ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig. Änderungen im Protokoll und in der Phase der Umsetzung bilden wir der Kommission mitzuteilen, dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen und/oder aufmerksamer, dass die medizinische, ethische und rechtliche Bewertung der Studie für die Durchführung der Studie im Einklang mit dem Protokoll und allen an der Studie teilnehmenden Ärzten liegt. Die ethischen und rechtlichen Aspekte der Studie wurden nur kurzfristig geprüft. Das Votum der Ethik-Kommission ersetzt nicht die Konsultation der zuständigen Datenschutzbehörden. Die Einwilligung der Teilnehmer an der Studie ist ein wesentlicher Bestandteil der Studie und ist für die Durchführung der Studie erforderlich. Nach Abschluss der Studie bildet die Kommission um einen abschließenden Bericht.

7.2 Studienorte PREG-Studie

Table 1 Study sites PREG study

Site	Examinations
Tübingen Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases (IDM) at the Eberhard Karls University Tübingen	Pregnancy: OGTT, liver sonography Delivery: Birth outcome, cord blood, placenta Follow up mothers: OGTT, spiroergometry, whole body MRI, MRS Follow up offspring: Developmental tests, intelligence test, heart rate variability, fasted blood, urine, whole body MRI, MRS, continuous glucose measurement
Düsseldorf German Diabetes Center (DDZ), Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf	Pregnancy: OGTT Delivery: Birth outcome Follow up mothers: OGTT, spiroergometry, whole body MRI, MRS
Leipzig University of Leipzig Medical Center, IFB Adiposity Diseases, University of Leipzig,	Pregnancy: OGTT Delivery: Birth outcome Follow up mothers: OGTT, spiroergometry, whole body MRI, MRS
Dresden Department of Medicine, University of Dresden	Pregnancy: OGTT Delivery: Birth outcome Follow up mothers: OGTT, spiroergometry, abdominal MRI

7.3 Fragebogen zu den Kindern und dem Stillverhalten

Wenn Sie bereits ein Kind haben, wäre es gut, wenn Sie folgende Angaben machen könnten (bitte für jedes Kind ein extra Blatt):

Name der Mutter: _____

Name des Kindes: _____ Geschlecht: weibl männl

Geboren am: ____ . ____ . 20 ____ in: _____

Nahrungsergänzung in der Schwangerschaft:

Jodid Folsäure sonstige: _____

Wie lange? _____ Monate

Medikamente während der Schwangerschaft: nein ja, welche?

Gewicht der Mutter vor der Schwangerschaft: _____ kg

Gewicht der Mutter nach der Entbindung: _____ kg

Erhöhte Eiweißausscheidung in der Schwangerschaft: nein ja

Erhöhte Blutzuckerwerte in der Schwangerschaft: nein ja,
wann, wie und wo diagnostiziert? _____

Wie wurde behandelt? Ernährungsumstellung Insulin

Ab wann wurde behandelt? _____ SSW

Komplikationen in der Schwangerschaft/Geburt: : nein ja, welche?

Geburtsgewicht des Kindes: _____ g

Schwangerschaftswoche bei Geburt? _____ SSW.

Mehrlingsschwangerschaft nein ja

Wie lange wurde gestillt? voll: _____ Lebens-Monate, teilweise: _____ Lebens-Monate

Bislang zeitgerechte Entwicklung des Kindes? ja nein, wenn nein,
weshalb? _____

Ist das Kind übergewichtig? Wenn ja, wieviel wiegt es aktuell: _____ kg

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

Fragebogen Kinder Version 2 31.7.15

7.4 Laborwerte inklusive LOINC-Codes

Table 2 LOINC codes for routinely measured analytes

System	Analyte	Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC)	Assessed in Mother (M) Child (C)
Serum/Plasma	Glucose	23457-7	M/C
	Insulin	25447-4	M/C
	C-peptide	14633-2	M/C
	Proinsulin	27882-0	M/C
	Non-esterified fatty acids	1769-9	M/C
	Lipoproteins	60026-2	M/C
	Thrombocytes	777-3	M/C
	Erythrocytes	789-8	M/C
	Hematocrit	4544-3	M/C
	Hemoglobin	718-7	M/C
	Erythrocyte mean corpuscular hemoglobin (MCH)	785-6	M/C
	Erythrocyte mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	786-4	M/C
	Erythrocyte mean corpuscular volume (MCV)	787-2	M/C
	Albumin	61152-5	M
	Total protein	2885-2	M
Tiglycerides	2571-8	M/C	
Cholesterol	2093-3	M/C	
High density lipoprotein cholesterol (HDL-C)	2085-9	M/C	
Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)	2089-1	M/C	
Uric acid	3084-1	M	
Urea	3091-6	M	
Creatinine	2160-0	M	
Lipoprotein (a)	10835-7	M	
Apolipoprotein A1	1889-7	M	
Apolipoprotein B	1884-6	M	
Homocysteine	13965-9	M	
Aspartate aminotransferase	1920-8	M	
Gamma glutamyl transferase	2324-2	M	
Alanine aminotransferase	1742-6	M	
Bilirubin	17856-6	M/C	
Inductanate decarboxylase 65 Ab (GAD-65)	56546-8	M	
Potassium	2623-3	M	
Sodium	2624-1	M	
Calcium	2000-8	M	
Chloride	2075-0	M	
Phosphate	14879-1	M	
Magnesium	2601-3	M	

Frutkin L, et al. *BMJ Open* 2021; 15:e0058268. doi: 10.1136/bmjopen-2021-0058268

Table 3 Grading of hepatic steatosis

Grade	Ethogenicity	Sound attenuation	Vessels
I	+	(+)	Normal
II	++		Normal
III	+++		Ratified

System	Analyte	Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC)	Assessed in Mother (M) Child (C)
Urine	Iron	3934-6	M
	Transferrin	2498-4	M
	C reactive protein (CRP)	1988-5	M/C
	Interleukin-6 (IL6)	26881-3	M
	Hydrocortisol (SH)	3076-5	M
	Gripsoal	14675-3	M
	B human chorionic gonadotropin (β-HCG)	19160-9	M
	Protein	1471-7	M
	Erythrocytes	14600-8	M
	Leukocytes	14613-8	M
	Urobilinogen	13967-5	M
	Sialic acid binding protein (SABP)	11764-1	M/C
	Albumin	2161-8	M/C
	Creatinine	3992-4	M/C
	Urea	2888-6	M/C
Total protein	33023-2	M/C	
Leukocytes	50558-6	M/C	
Uric acid	50560-2	M/C	
pH			

Frutkin L, et al. *BMJ Open* 2021; 15:e0058268. doi: 10.1136/bmjopen-2021-0058268

7.5 Statistische Tabellen

7.5.1 Statistische Werte der Gesamtkohorte

Tabelle 20: Übersicht über die statistischen Werte der Gesamtkohorte der Nachuntersuchung, nicht aufgeschlüsselt nach den OGTT-Klassen.

Parameter	n (fehlende Werte)	Mittelwert (SD)	Median [IQR]	Minimum – Maximum
Alter [Jahre]	206	34,6 (5,1)	34 [31-38]	23-46
BMI [kg/m ²]	206	25,46 (5,9)	24 [21,1-28,3]	17,1-48,1
BMI-präSS [kg/m ²]	206	25,37 (5,5)	23,9 [21,4-28]	17,6-44,7
Taillenumfang [cm]	203 (3)	82 (13,8)	78 [71,75-89]	60-147
Hüftumfang [cm]	203 (3)	99,9 (13,1)	97,5 [90-106]	80-147,3
WHR [einheitslos]	203 (3)	0,82 (0,06)	0,82 [0,77-0,86]	0,67-1,05
GewVerl-nachSS [kg]	194 (12)	-13,3 (6,1)	(-12,9) [(-17)-(-9,4)]	(-34,4)-10,7
GewDiff-präSS [kg]	206	0,23 (5,4)	0 [(-2,7)-3]	(-22,7)-28,4
GWG [kg]	195 (11)	13,6 (4,9)	13,2 [10,2-17]	0-29
FFKM [kg]	198 (8)	44,8 (4,9)	44,6 [41,2-47,7]	32,9-61,5
%KF [%]	198 (8)	34,5 (10,2)	33,5 [26,4-42]	1-59
VAT [L]	167 (39)	1,8 (1,1)	1,6 [1-2,4]	0,5-7,7
VAT/Größe ³ [L/m ³]	167 (39)	0,4 (0,25)	0,3 [0,2-0,5]	0,1-1,6
SCAT [L]	167 (39)	10,1 (6)	8,7 [5,3-13]	1,4-32,2
IHL [%]	162 (44)	2,5 (3,3)	1,2 [0,7-2,6]	0,1-22,4

BZ0 [mg/dl]	206	4,9 (0,4)	4,9 [4,6-5,2]	3,6-6,1
BZ120 [mg/dl]	206	5,7 (1,4)	5,6 [4,9-6,2]	2,9-10,7
HbA1c [%]	206	5,4 (0,3)	5,4 [5,2-5,6]	3,2-6,3
HbA1c [mmol/mol Hb]	205 (1)	35,5 (3,5)	36 [33-37]	12-45
Matsuda-ISI [einheitslos]	206	15,7 (7,5)	15,1 [10,4-20]	2,7-39,1
IGI [einheitslos]	206	161,9 (239)	123,8 [75,5-186,7]	(-409)-2929
DI [einheitslos]	206	2350,4 (4424,4)	1578,6 [1081-2344]	(-12.251)-54.904
SI [einheitslos]	206	39,7 (20,8)	34,1 [26,5-49]	11,8-152,4
TG [mg/dl]	206	88,5 (45)	74 [57-107]	30-420
CholG [mg/dl]	206	177,4 (37,6)	174 [155-195]	87-443
HDL [mg/dl]	206	55,5 (13,4)	54 [45-65]	28-99
LDL [mg/dl]	206	108,4 (37)	105 [87-123]	22-362
CRP [mg/dl]	206	0,28 (0,58)	0,07 [0,02-0,3]	0,01-4,11
FRS [%]	178 (28)	1,8 (0,8)	1,5 [1,1-2,1]	1-4,75

7.5.2 Normalverteilung – Ergebnisse des Shapiro-Tests

Tabelle 21: Ergebnisse des Shapiro-Tests hinsichtlich einer Normalverteilung der Parameter in normaler und logarithmierter Form.

Parameter	W-Wert	p-value (≥ 0.05)	Logarith- mierter Parameter	W-Wert	p-value (≥ 0.05)
Alter	0.98386	0.01857	log10_ Alter	0.98309	0.01422
BMI	0.90616	4.114e-10	log10_ BMI	0.95867	1.065e-05
BMI-präSS	0.90758	5.129e-10	log10_ BMI-präSS	0.95713	7.284e-06
BMI-Kat und BMI- präSS-Kat	nicht anwendbar, da ordinal				
Taillen-umfang	0.9142	1.816e-09	log10_ Taille	0.95811	1.072e-05
Hüftumfang	0.91699	2.871e-09	log10_ Hüfte	0.95272	2.977e-06
WHR	0.98909	0.125	-	-	-
GewVerl-nachSS	0.98293	0.01849	nicht möglich, da negative Zahlen enthalten		
GewDiff-präSS	0.92916	1.982e-08	nicht möglich, da negative Zahlen enthalten		
GWG	0.98858	0.1203	-	-	-
recGWG	nicht anwendbar, da ordinal				
FFKM	0.98116	0.009237	log10_ FFKM	0.99245	0.3994
%KF	0.98804	0.09493	-	-	-
VAT	0.86557	4.6e-11	log10_ VAT	0.98702	0.1249
VAT/Größe ³	0.87271	1.042e-10	log10_ VAT/Größe ³	0.98991	0.2824
SCAT	0.89585	1.843e-09	log10_ SCAT	0.98698	0.1237
IHL	0.63009	< 2.2e-16	log10_ IHL	0.98324	0.04744

BZ0	0.99308	0.447	-	-	-
BZ120	0.92155	5.094e-09	log10_ BZ120	0.98312	0.01435
HbA1c [%]	0.90901	6.419e-10	log10_ HbA1c	0.84043	8.943e-14
HbA1c [mmol/mol Hb]	0.91255	1.211e-09	log10_ HbA1c	0.75755	< 2.2e-16
GluKat und Prädiabetes	nicht anwendbar, da ordinal				
Matsuda-ISI	0.96852	0.0001451	log10_ Matsuda-ISI	0.96956	0.0001957
IGI	0.37923	< 2.2e-16	log10_ IGI	0.96835	0.0001444
DI	0.32862	< 2.2e-16	log10_ DI	0.94702	7.461e-07
SI	0.87431	4.754e-12	log10_ SI	0.99479	0.6983
TG	0.80193	1.894e-15	log10_ TG	0.97893	0.003483
CholG	0.88337	1.553e-11	log10_ CholG	0.97249	0.000461
HDL	0.97959	0.004335	log10_ HDL	0.99494	0.7224
LDL	0.87751	7.175e-12	log10_ LDL	0.91576	1.911e-09
CRP	0.48465	< 2.2e-16	log10_ CRP	0.94717	7.304e-07
FRS	0.84413	1.639e-12	log10_ FRS	0.91462	1.144e-08

7.5.3 Varianzanalyse (ANOVA)

Tabelle 22: Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA).

Parameter	p ANOVA	Kl. 2 vs. 1	Kl. 3 vs. 1	Kl. 4 vs. 1	Kl. 5 vs. 1
Alter	0.45	-	-	-	-
BMI (log)	0.005 **	0.71	0.32	0.51	0.10
BMI-präSS (log)	0.007 **	0.96	0.40	0.26	0.04 *
Taillenumfang (log)	0.004 **	0.95	0.21	0.33	0.04 *
Hüftumfang (log)	0.03 *	0.61	0.51	1	0.28
WHR	0.007 **	0.87	0.32	0.01 **	0.04 *
GewVerl-nachSS	0.30	-	-	-	-
GewDiff-präSS	0.13	-	-	-	-
GWG	0.01 *	1	0.14	0.70	0.39
FFKM (log)	0.006 **	0.62	0.31	0.45	0.54
%KF	0.04 *	0.81	0.53	0.48	0.42
VAT (log)	< 0.001 ***	0.90	0.30	0.004 **	0.14
VAT/Größe ³ (log)	< 0.001 ***	0.95	0.38	0.003 **	0.18
SCAT (log)	< 0.001 ***	0.84	0.32	0.03 *	0.06
IHL (log)	< 0.001 ***	1	0.11	0.04 *	<0.001 ***
BZ0	0.004 **	1	0.24	0.08	0.01 *
BZ120 (log)	< 0.001 ***	0.92	0.86	0.002 **	0.007 **
HbA1c [%]	0.02 *	1	0.43	0.18	0.02 *
HbA1c [mmol/mol Hb]	0.01 *	1	0.44	0.13	0.01 *
Matsuda-ISI (log)	< 0.001 ***	1	0.05	0.02 *	<0.001 ***
IGI (log)	0.008 **	0.55	1	0.01 *	0.07
DI (log)	< 0.001 ***	0.69	0.15	< 0.001 ***	< 0.001 ***
SI (log)	0.05	0.93	0.18	0.98	0.68
TG (log)	0.001 **	0.90	0.98	0.68	0.005 **
CholG (log)	0.01 *	0.26	0.91	0.71	0.03 *
HDL (log)	0.007 **	0.15	1	0.98	0.35
LDL (log)	< 0.001 ***	0.74	0.30	0.60	0.01 **
CRP (log)	0.048 *	1	0.14	0.13	0.25
FRS (log)	< 0.001 ***	0.98	0.49	0.09	0.001 **

7.5.4 Kovarianzanalyse (ANCOVA)

Tabelle 23: Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA).

Parameter	Varianz gleich? (p > 0.05)	p ANCOVA	Kl. 2 vs. 1	Kl. 3 vs. 1	Kl. 4 vs. 1	Kl. 5 vs. 1
Alter	ja (p = 0.71)	0.54	-	-	-	-
BMI (log)	--- (danach wird adjustiert) ---					
BMI-präSS (log)	ja (p = 0.61)	0.28	-	-	-	-
Taillen-umfang (log)	ja (p = 0.46)	0.65	-	-	-	-
Hüftumfang (log)	ja (p = 0.76)	0.18	-	-	-	-
WHR	ja (p = 0.96)	0.07	0.58	0.67	0.02 *	0.19
GewVerl-nachSS	ja (p = 0.51)	0.63	-	-	-	-
GewDiff-präSS	ja (p = 0.17)	0.22	-	-	-	-
GWG	ja (p = 0.81)	0.01 *	1	0.13	0.73	0.44
FFKM (log)	ja (p = 0.57)	0.02 *	0.84	0.81	0.11	0.99
%KF	ja (p = 0.26)	0.48	-	-	-	-
VAT (log)	nein (p = 0.04)	0.01 *	1	0.79	0.01 *	0.86
VAT/Größe ³ (log)	ja (p = 0.05)	0.005 **	0.99	0.91	0.006 **	0.94
SCAT (log)	ja (p = 0.80)	0.06	0.99	0.84	0.04*	0.44
IHL (log)	nein (p = 0.01)	0.02 *	0.76	0.20	0.17	0.005 **
BZ0	ja (p = 0.85)	0.08	0.98	0.49	0.16	0.06

BZ120 (log)	ja (p = 0.09)	< 0.001 ***	0.87	0.94	0.003 **	0.02 *
HbA1c [%]	ja (p = 0.20)	0.07	0.99	0.57	0.25	0.04 *
HbA1c [mmol/mol Hb]	ja (p = 0.21)	0.04 *	0.98	0.56	0.18	0.03 *
Matsuda-ISI (log)	ja (p = 0.15)	< 0.001 ***	0.83	0.19	0.03 *	<0.001 ***
IGI (log)	ja (p = 0.56)	< 0.001 ***	0.77	0.86	0.001 **	0.004 **
DI (log)	nein (p = 0.03)	< 0.001 ***	0.66	0.18	<0.001 ***	<0.001 ***
SI (log) ⁺	ja (p = 0.10)	< 0.001 ***	0.73	1	0.004 **	0.01 *
TG (log)	ja (p = 0.06)	0.03 *	0.99	1	0.92	0.03 *
CholG (log)	ja (p = 0.93)	0.01 *	0.28	0.93	0.68	0.02 *
HDL (log)	ja (p = 0.22)	0.21	-	-	-	-
LDL (log)	ja (p = 0.20)	< 0.001 ***	0.62	0.18	0.74	0.03 *
CRP (log)	ja (p = 0.60)	0.45	-	-	-	-
FRS (log)	ja (p = 0.22)	0.005 **	1	0.81	0.17	0.008 **

⁺ Alle Parameter wurden nach BMI adjustiert, außer der Sekretionsindex, welcher nach Matsuda-ISI adjustiert wurde.

7.5.5 Odds Ratio – Ergebnisse des exakten Fisher-Tests

Tabelle 24: Übersicht über die verwendeten Grenzwerte oder Terzilgrenzen zur Berechnung des Odds Ratios der einzelnen Parameter und Begründung, warum dieser Grenzwert gewählt wurde.

Parameter	verwendeter Grenzwert
BMI und BMI-präSS	Grenzwert $< / \geq 25 \text{ kg/m}^2$. → Werte oberhalb dieses Grenzwertes gelten als Übergewicht (77).
Taillenumfang	Grenzwert $< / \geq 80 \text{ cm}$. → Werte oberhalb dieses Grenzwertes werden als übergewichtig bezeichnet (79).
WHR	Grenzwert $< / \geq 0,8$. → Werte oberhalb dieses Grenzwertes werden als übergewichtig bezeichnet (79).
GWG	Terzilgrenzen $\leq 11 \text{ kg}$ und $\geq 15,8 \text{ kg}$. → Damit die Anzahl der Probandinnen im unteren und oberen Terzil gleich ist, wurden die Terzilgrenzen wie angegeben gewählt. Somit befinden sich in beiden Terzilen 67 Frauen anstatt 65, was bei insgesamt 195 Werten eigentlich die korrekte Anzahl pro Terzil wäre.
%KF	Terzilgrenzen $\leq 29,3 \%$ und $\geq 39 \%$. → Damit die Anzahl der Probandinnen im unteren und oberen Terzil gleich ist, wurde die untere Terzilgrenze von $> 39,167 \%$ auf $> 39 \%$ angepasst. Somit befinden sich in beiden Terzilen 67 Frauen, anstatt 66, was bei insgesamt 198 Werten eigentlich die korrekte Anzahl pro Terzil wäre.
VAT	Terzilgrenzen $\leq 1,1533 \text{ L}$ und $\geq 1,9867 \text{ L}$. *
VAT/Größe ³	Terzilgrenzen $< 0,2417 \text{ L/m}^3$ und $> 0,45 \text{ L/m}^3$. *
SCAT	Terzilgrenzen $< 6,53 \text{ L}$ und $> 11,67 \text{ L}$. *
IHL	Terzilgrenzen $< 0,84 \%$ und $> 2,1 \%$. * → Da nur wenige Probandinnen einen Leberfettgehalt im pathologischen Bereich $\geq 5,6 \%$ (81) aufweisen, ist der Fisher-Test bei diesem Grenzwert nicht anwendbar, daher wurden die Terzilgrenzen zur Berechnung des Odds Ratios angewendet.
BZ0	Terzilgrenzen $< 4,74 \text{ mmol/L}$ und $\geq 5,06 \text{ mmol/L}$. → Es befinden sich im unteren Terzil 69 und im oberen Terzil 70 Frauen. Aufgrund des mehrfachen Vorkommens einiger Werte, war es nicht möglich, einen Grenzwert zu finden, bei dem sich im oberen und unteren Terzil genau gleich viele Probandinnen befinden.
BZ120	Terzilgrenzen $< 5,12 \text{ mmol/L}$ und $> 5,943 \text{ mmol/L}$.

	→ Es befinden sich im unteren Terzil 71 und im oberen Terzil 69 Frauen. Aufgrund des mehrfachen Vorkommens einiger Werte, war es nicht möglich, einen Grenzwert zu finden, bei dem sich im oberen und unteren Terzil genau gleich viele Probandinnen befinden.
HbA1c	angepasste Terzilgrenzen < 33 mmol/mol Hb und > 38 mmol/mol Hb. → Es befinden sich im unteren Terzil 34 und im oberen Terzil 33 Frauen. Aufgrund des mehrfachen Vorkommens einiger Werte, war es nicht möglich, einen Grenzwert zu finden, bei dem sich im oberen und unteren Terzil genau gleich viele Probandinnen befinden. Für die genannten Grenzwerte unterschied sich die Anzahl nur um 1, das war die bestmögliche Annäherung an gleiche Terzilgrößen.
Matsuda-ISI	Terzilgrenzen $\leq 11,449$ und $\geq 18,288$. *
IGI	Terzilgrenzen < 90,91 und > 162,64. *
DI	Terzilgrenzen < 1262 und > 1926. *
SI	Terzilgrenzen < 29,37 und > 43,11. *
TG	Terzilgrenzen ≤ 64 mg/dl und ≥ 97 mg/dl. → Es befinden sich jeweils 70 Probandinnen im unteren und oberen Terzil. Dies überschreitet die korrekte Terzilanzahl um eins, war aber der bestmögliche Grenzwert, um eine gleiche Anzahl der Probandinnen im unteren und oberen Terzil zu erhalten.
CholG	Grenzwert < / ≥ 200 mg/dl. Terzilgrenzen < 160,33 mg/dl und > 187,67 mg/dl. *
HDL	Grenzwert < / ≥ 50 mg/dl. → Dieser Grenzwert geht bei Frauen als Kriterium in die Diagnose des metabolischen Syndroms ein.
LDL	Terzilgrenzen ≤ 93 mg/dl und ≥ 116 mg/dl. → Es befinden sich jeweils 70 im unteren und oberen Terzil. Dies überschreitet die korrekte Terzilanzahl um 1, war aber der bestmögliche Grenzwert, um eine gleiche Anzahl der Probandinnen im unteren und oberen Terzil zu erhalten.
CRP	Terzilgrenzen $\leq 0,03$ mg/dl $\geq 0,17$ mg/dl. → Es befinden sich 71 Frauen im unteren Terzil und 70 Frauen im oberen Terzil. Aufgrund des mehrfachen Vorkommens einiger Werte, war es nicht möglich, einen Grenzwert zu finden, bei dem sich im oberen und unteren Terzil genau gleich viele Probandinnen befinden.
FRS	Terzilgrenzen < 1,2 % und > 1,92 %. *

* Bei entsprechendem Grenzwert liegt eine korrekte Anzahl an Probandinnen pro Terzil vor (entspricht einem Drittel der Gesamtanzahl dieses Parameters).

7.5.5.1 BMI

Einteilung nach Grenzwert zum Übergewicht – Omnibus p-Wert: **0.03566**

Tabelle 25: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den BMI, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht.

OGTT-Klasse	BMI \geq 25 kg/m ²	BMI < 25 kg/m ²	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	15	8	0.01	4.370637	1.272314; 16.324891
4	29	31	0.09	2.225991	0.8482751; 6.1711591
3	16	14	0.07	2.698255	0.8743744; 8.7368750
2	21	38	0.65	1.322334	0.4918449; 3.7174718
1	10	24			

7.5.5.2 BMI vor der Schwangerschaft

Einteilung nach Grenzwert zum Übergewicht – Omnibus p-value = **0.005748**

Tabelle 26: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den BMI vor der Schwangerschaft, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht.

OGTT-Klasse	BMI-präSS \geq 25 kg/m ²	BMI-präSS < 25 kg/m ²	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	14	9	0.01	4.199813	1.217755; 15.639537
4	32	28	0.02	3.135307	1.174743; 8.990153
3	16	14	0.04	3.114631	0.9931374; 10.3687052
2	18	41	0.81	1.216939	0.4363985; 3.5758329
1	9	25			

7.5.5.3 Taillenumfang

Einteilung nach Grenzwert zum Übergewicht – Omnibus p-Wert: **0.005961**

Tabelle 27: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Taillenumfang, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht.

OGTT-Klasse	Taille \geq 80 cm	Taille < 80 cm	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	15	8	0.01	4.190699	1.21470; 15.70431
4	30	29	0.08	2.356924	0.8916462; 6.5814636
3	20	10	0.006	4.478947	1.415864; 15.271856
2	21	37	0.65	1.301623	0.4808396; 3.6801370
1	10	23			

7.5.5.4 Taillen-Hüft-Verhältnis

Einteilung nach Grenzwert zum Übergewicht – Omnibus p-value = **0.02313**

Tabelle 28: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das Taillen-Hüft-Verhältnis, eingeteilt nach Grenzwert zum Übergewicht.

OGTT-Klasse	WHR \geq 0,8	WHR < 0,8	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	19	4	0.005157	6.223193	1.587311; 30.878271
4	40	19	0.0268	2.822632	1.084418; 7.570135
3	18	12	0.2101	2.012415	0.6667213; 6.2770038
2	32	26	0.2801	1.66081	0.6478414; 4.3436399
1	14	19			

7.5.5.5 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.07853**

Tabelle 29: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Mehr GWG (≥ 15,8 kg)	Weniger GWG (≤ 11,0 kg)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	5	10	0.1756	0.3184731	0.06030397; 1.48672461
4	17	24	0.1805	0.4419142	0.1275672; 1.4481592
3	14	5	0.5106	1.69971	0.372546; 8.469255
2	18	20	0.4146	0.5594448	0.1601533; 1.8589115
1	13	8			
total	67	67			

7.5.5.6 Körperfettanteil

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.09939**

Tabelle 30: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Körperfettanteil, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Mehr %KF (≥ 39,0 %)	Weniger %KF (≤ 29,3%)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	11	6	0.17	3.236078	0.6778804; 17.3172384
4	20	13	0.14	2.760487	0.72140; 11.57577
3	14	10	0.2082	2.506533	0.6022971; 11.3861586
2	16	27	1	1.084961	0.2955166; 4.3025693
1	6	11			
total	67	67			

7.5.5.7 Viszerales Körperfett

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.0001971**

Tabelle 31: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das viszerale Körperfett, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Mehr VAT (≥ 1,9867 L)	Weniger VAT (≤ 1,1533 L)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	7	5	0.25	2.951427	0.5089085; 19.3602743
4	24	6	< 0.01 (0.003)	8.293623	1.841974; 44.489418
3	11	9	0.19	2.613851	0.5654884; 13.5592054
2	9	25	0.75	0.7957923	0.1834667; 3.7549588
1	5	11			
total	56	56			

7.5.5.8 VAT/Größe³

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **3.639e-05**

Tabelle 32: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Quotienten VAT/Größe³, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Mehr VAT/Größe ³ (> 0,45 L/m ³)	Weniger VAT/Größe ³ (< 0,2417 L/m ³)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	8	3	0.05424	5.449558	0.8450069; 46.7376011
4	25	6	0.001389	8.634669	1.924245; 46.141353
3	9	10	0.4906	1.941376	0.4081677; 10.1583938
2	9	26	0.7415	0.7657403	0.1769998; 3.6036398
1	5	11			
total	56	56			

7.5.5.9 Subkutanes Körperfett

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.0003516**

Tabelle 33: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das subkutane Körperfett, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Mehr SCAT (> 11,67 L)	Weniger SCAT (< 6,53 L)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	7	2	0.04054	7.519972	1.032446; 95.266551
4	23	8	0.003384	6.422119	1.654458; 28.476373
3	10	7	0.1038	3.219745	0.7115182; 16.1483232
2	10	25	1	0.9345103	0.2424379; 3.8370112
1	6	14			
total	56	56			

7.5.5.10 Intrahepatisches Fett

Einteilung nach Grenzwert für pathologischen Fettgehalt – Omnibus p-value = **0.001429**

Tabelle 34: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den intrahepatischen Fettgehalt, eingeteilt nach Grenzwert für pathologischen Fettgehalt.

OGTT-Klasse	IHL ≥ 5,6 %	IHL < 5,6 %	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	6	10	0.002	Inf.	2.335459; Inf.
4	4	42	0.29	Inf.	0.3624808; Inf.
3	5	18	0.02	Inf.	1.098983; Inf.
2	3	49	0.55	Inf.	0.1979602; Inf.
1	0	25			

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.0004411**

Tabelle 35: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den intrahepatischen Fettgehalt, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Mehr IHL (> 2,1 %)	Weniger IHL (< 0,84 %)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	10	3	0.007	10.84774	1.548031; 110.418160
4	24	15	0.01	5.667946	1.227782; 36.820353
3	10	4	0.02	8.328277	1.28780; 74.44434
2	7	21	1	1.2165	0.2188601; 8.7371559
1	3	11			
total	54	54			

7.5.5.11 Nüchtern-Blutzuckerwert

Einteilung nach Grenzwert prädiabetisch/normal – Omnibus p-value = 0.9147

Tabelle 36: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Nüchtern-Blutzucker, eingeteilt nach dem Grenzwert zum Prädiabetes.

OGTT-Klasse	BZ0 prädiabetisch ($\geq 5,6$ mmol/L)	BZ0 normal ($< 5,6$ mmol/L)	Odds Ratio	p-value
5	1	22	1.489053	1
4	3	57	1.727518	1
3	1	29	1.135629	1
2	1	58	0.5726353	1
1	1	33		

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.01353**

Tabelle 37: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Nüchtern-Blutzucker, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Höherer BZ0 ($\geq 5,06$ mmol/L)	Niedrigerer BZ0 ($< 4,74$ mmol/L)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	15	5	0.02	5.025609	1.173214; 25.081220
4	23	16	0.11	2.476785	0.7584671; 8.5942938
3	10	7	0.21	2.439757	0.5719803; 11.1685183
2	14	27	1	0.9088163	0.2725916; 3.1399366
1	8	14			
total	70	69			

7.5.5.12 2-Stunden-Blutzuckerwert

Einteilung nach Grenzwert prädiabetisch/normal – Omnibus p-value = **0.01296**

Tabelle 38: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den 2-Stunden-Blutzucker, eingeteilt nach dem Grenzwert zum Prädiabetes.

OGTT-Klasse	BZ120 prädiabetisch (≥ 7,8 mmol/L)	BZ120 normal (< 7,8 mmol/L)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	3	20	0.29	4.813014	0.3585721; 267.1174152
4	10	50	0.052	6.503825	0.8527717; 294.5458060
3	1	29	1	1.135629	0.01402638; 91.92924479
2	1	58	1	0.5726353	0.007135414; 46.002406843
1	1	33			

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **2.275e-05**

Tabelle 39: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den 2-Stunden-Blutzucker, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Höherer BZ120 (> 5,943 mmol/L)	Niedrigerer BZ120 (< 5,12 mmol/L)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	13	5	< 0.01 (0.003)	9.631928	1.905857; 62.102630
4	30	10	< 0.01 (7.528e-05)	11.40034	2.83528; 58.27924
3	8	13	0.31	2.407572	0.5034363; 13.5306270
2	14	27	0.37	2.050628	0.5187944; 10.0517405
1	4	16			
total	69	71			

7.5.5.13 HbA1c (mmol/mol Hb)

Einteilung nach Grenzwert prädiabetisch/normal – Omnibus p-value = 0.5038

Tabelle 40: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den HbA1c, eingeteilt nach Grenzwert zum Prädiabetes.

OGTT-Klasse	HbA1c ≥ 39 mmol/mol Hb	HbA1c < 39 mmol/mol Hb	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	6	17	0.14	3.560462	0.6604058; 24.8177496
4	11	49	0.25	2.300966	0.5477663; 13.8538285
3	4	26	0.70	1.578206	0.2427253; 11.7640902
2	9	49	0.52	1.885711	0.4265271; 11.6610848
1	3	31			

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.03039**

Tabelle 41: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den HbA1c, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Höherer HbA1c (> 38 mmol/mol Hb)	Niedrigerer HbA1c (< 33 mmol/mol Hb)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	6	0	0.00905	Inf.	1.662794; Inf.
4	11	8	0.1424	3.505763	0.592194; 27.269412
3	4	3	0.3322	3.292712	0.3308011; 40.3045649
2	9	15	0.7091	1.579192	0.2765734; 11.6538550
1	3	8			
total	33	34			

7.5.5.14 Matsuda-ISI

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **6.332e-05**

Tabelle 42: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Matsuda-ISI, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	Matsuda-ISI niedriger (\leq 11,449)	Matsuda-ISI höher (\geq 18,288)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	16	2	0.0006	15.73828	2.503755; 184.473835
4	24	19	0.10 (0.1018)	2.692162	0.7753215; 10.3756864
3	14	9	0.07	3.268927	0.7976947; 14.8489885
2	9	26	0.75	0.754109	0.1885178; 3.1678646
1	6	13			
total	69	69			

7.5.5.15 Insulinogener Index

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.0105**

Tabelle 43: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Insulinogenen Index, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	IGI niedriger (< 90,91)	IGI höher (> 162,64)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	10	6	0.1914	2.633438	0.5899677; 12.8436696
4	28	13	0.03083	3.424365	1.024974; 12.220358
3	5	15	0.5055	0.5498672	0.1111286; 2.4850566
2	18	22	0.7859	1.323371	0.4005831; 4.5687472
1	8	13			
total	69	69			

7.5.5.16 Dispositionindex

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **4.454e-10**

Tabelle 44: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Dispositionsindex, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	DI niedriger (< 1262)	DI höher (> 1926)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	17	3	3.358e-06	42.88244	6.107659; 585.245941
4	32	8	2.145e-07	33.07582	6.11872; 350.29627
3	5	9	0.09692	4.751247	0.6267997; 59.2730848
2	13	31	0.1168	3.707459	0.7103444; 37.5843833
1	2	18			
total	69	69			

7.5.5.17 Sekretionsindex

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = 0.2725

Tabelle 45: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Sekretionsindex, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	SI höher (> 43,11)	SI niedriger (< 29,37)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	8	7	1	1.037876	0.2272522; 4.7937705
4	17	23	0.59	0.67639	0.2034848; 2.2132761
3	16	7	0.35	2.04291	0.514577; 8.575315
2	17	22	0.59	0.7066704	0.2117895; 2.3230264
1	11	10			
total	69	69			

7.5.5.18 Triglyceride

Einteilung nach Grenzwert des metabolischen Syndroms – Omnibus p-value = **0.0005371**

Tabelle 46: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für die Triglyceride, eingeteilt nach dem Grenzwert für die Diagnose des metabolischen Syndroms.

OGTT-Klasse	TG ≥ 150 mg/dl	TG < 150 mg/dl	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	6	17	0.003	Inf.	2.02899; Inf.
4	8	52	0.05 (0.047)	Inf.	1.029723; Inf.
3	1	29	0.47	Inf.	0.02905951; Inf.
2	1	58	1	Inf.	0.01479158; Inf.
1	0	34			

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.02572**

Tabelle 47: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für die Triglyceride, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	TG höher (≥ 97 mg/dl)	TG niedriger (≤ 64 mg/dl)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	14	4	0.01	5.823832	1.260618; 33.267315
4	25	18	0.005	4.083642	1.385825; 13.095705
3	9	10	0.13	2.644277	0.6857791; 10.6371959
2	14	24	1	1.020486	0.3033721; 3.5609101
1	8	14			
total	70	70			

7.5.5.19 HDL-Cholesterin

Einteilung nach Grenzwert des metabolischen Syndroms für Frauen – Omnibus

p-value = **0.004738**

Tabelle 48: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das HDL-Cholesterin, eingeteilt nach dem Grenzwert für Frauen für die Diagnose des metabolischen Syndroms.

OGTT-Klasse	HDL < 50 mg/dl	HDL ≥ 50 mg/dl	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	13	10	0.4242	1.632133	0.4995212; 5.4835198
4	19	41	0.2675	0.5904086	0.2261594; 1.5374639
3	10	20	0.4465	0.6379014	0.2012213; 1.9597172
2	10	49	0.007077	0.2627661	0.08812682; 0.74834623
1	15	19			

7.5.5.20 LDL-Cholesterin

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.0003876**

Tabelle 49: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das LDL-Cholesterin, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	LDL höher (≥ 116 mg/dl)	LDL niedriger (≤ 93 mg/dl)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	16	1	0.0004	26.73941	3.00928; 1327.62463
4	21	19	0.27	2.028079	0.5988108; 7.3756767
3	5	13	0.73	0.7206414	0.1400348; 3.4690087
2	21	24	0.43	1.612991	0.4863009; 5.7332348
1	7	13			
total	70	70			

7.5.5.21 CRP

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = 0.1158

Tabelle 50: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für das C-reaktive Protein, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	CRP höher (≥ 0,17 mg/dl)	CRP niedriger (≤ 0,03 mg/dl)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	10	5	0.1109	3.106296	0.7108344; 15.3523066
4	26	18	0.1377	2.282899	0.769900; 7.063486
3	11	9	0.3721	1.92666	0.5141246; 7.5151403
2	13	23	1	0.9058204	0.2828655; 2.9354312
1	10	16			
total	70	71			

7.5.5.22 Framingham Risk Score

Einteilung nach Terzilen – Omnibus p-value = **0.0001867**

Tabelle 51: Ergebnisse des exakten Fisher-Tests für den Framingham Risk Score, eingeteilt nach Terzilgrenzen.

OGTT-Klasse	FRS höher (> 1,92 %)	FRS niedriger (< 1,20 %)	p-value	Odds Ratio	95% KI
5	13	1	0.002281	21.20904	2.222075; 1094.259910
4	21	14	0.1401	2.695265	0.7146044; 11.1372988
3	10	8	0.31	2.236584	0.4863383; 11.1380736
2	9	25	0.532	0.665545	0.1608945; 2.8655666
1	6	11			
total	59	59			

7.5.6 Weitere Tabellen

7.5.6.1 Anteil Probandinnen mit IHL-Werten > 5,6%

Tabelle 52: Anteil Probandinnen mit IHL-Werten > 5,6%.

	Kl. 1	Kl. 2	Kl. 3	Kl. 4	Kl. 5	Insg.
Anzahl Probandinnen mit IHL > 5,6% (% anteilig der jeweiligen Klasse)	0 (0%)	3 (5,1%)	5 (16,7%)	4 (6,7%)	6 (26,1%)	18
Anzahl Probandinnen insg.	34	59	30	60	23	206

7.5.6.2 Anteil Probandinnen mit HbA1c-Werten im prädiabetischen Bereich

Tabelle 53: Anteil Probandinnen mit HbA1c-Werten im prädiabetischen Bereich.

	Kl. 1	Kl. 2	Kl. 3	Kl. 4	Kl. 5	Insg.
Anzahl Probandinnen mit HbA1c \geq 39 mmol/mol Hb (% der jeweiligen Klasse)	3 (8,8%)	9 (15,5%)	4 (13,3%)	11 (18,3%)	6 (26,1%)	33
Anzahl Probandinnen insg.	34	58	30	60	23	205

7.5.6.3 Anteil Probandinnen mit Triglyceriden \geq 150 mg/dl bzw. LDL-Werten im oberen Terzil

Tabelle 54: Anteil Probandinnen mit Triglyceriden \geq 150 mg/dl bzw. LDL-Werten im oberen Terzil.

	Kl. 1	Kl. 2	Kl. 3	Kl. 4	Kl. 5	Insg.
Anzahl Probandinnen mit TG \geq 150 (% der jeweiligen Kl.)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)	8 (13,3%)	6 (26,1%)	16
Anzahl Probandinnen mit LDL im oberen Terzil (% der jeweiligen Kl.)	7 (20,6%)	21 (35,6%)	5 (16,7%)	21 (35%)	16 (69,6%)	70
Anzahl Probandinnen insg.	34	59	30	60	23	206

7.5.6.4 Anteil Probandinnen mit FRS-Werten im oberen Terzil

Tabelle 55: Anteil Probandinnen mit FRS-Werten im oberen Terzil.

	Kl. 1	Kl. 2	Kl. 3	Kl. 4	Kl. 5	Insg.
Anzahl Probandinnen mit FRS > 1.92	6 (22,2%)	9 (17%)	10 (38,5%)	21 (42%)	13 (59,1%)	59
Anzahl Probandinnen insg.	27	53	26	50	22	178

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Stefan durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Andreas Fritsche (Medizinische Klinik IV, Universität Tübingen). Die Konzeption der Studie im Rahmen des vorliegenden Projektes erfolgte durch Herrn Univ.-Prof. Norbert Stefan und Frau Dr. Louise Fritsche.

Die Messungen im Rahmen der Studienvisiten wurden durch die Mitarbeiter der Studienzentrale Diabetologie der Medizinischen Klinik Abteilung IV des Universitätsklinikums Tübingen und nach Einarbeitung durch mich durchgeführt. Ich habe eigenständig Visiten von ProbandInnen betreut, anthropometrische Messungen und Blutentnahmen durchgeführt, Blutglukose-Werte gemessen und mich um die Vollständigkeit der Probandenunterlagen und Betreuung der ProbandInnen bei der jeweiligen Visite gekümmert.

Die Dateneingabe der Studienparameter erfolgte zum einen durch die Mitarbeiter der Studienzentrale Diabetologie und wurde zum anderen automatisiert aus dem Laborprogramm der Medizinischen Klinik übernommen. Die Vervollständigung des Datensatzes, das Nachschauen fehlender Werte im Laborprogramm und in den Akten der Probanden und das Ergänzen im Datensatz dieser Auswertung erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Frau Dr. Louise Fritsche und dem Absolvieren mehrerer entsprechender Kurse am Helmholtz Zentrum München unter der Leitung von Herrn Elmar Spiegel durch mich. Die Generierung der Codes erfolgte durch mich. Bei Unklarheiten oder Fehlermeldungen wurde zur Eruiierung fehlerhafter Codes *ChatGPT (OpenAI), Version 5.1* und *Le Chat (Mistral AI, Version November 2024)* verwendet. Der Output der KI-Tools wurde von mir sorgfältig analysiert und in R überprüft. Die weitere Interpretation der Ergebnisse erfolgte ausschließlich durch mich. KI-generierte Inhalte wurden von mir nicht wörtlich übernommen. Die Abbildungen wurden mit *R Version 4.3.1 und 4.5.1* und mit *Microsoft® PowerPoint® für Microsoft 365 MSO (Version 2510, Build 16.0.19328.20190)* erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

9 Danksagung

Bedanken möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Stefan, für die gute Betreuung, die Unterstützung, die Absprachen und Erklärungen. Einen herzlichen Dank an Frau Dr. Fritsche, die mir das Projekt vermittelt hat und für meine Einarbeitung in das Projekt verantwortlich war. Danke, dass ich mit meinen Fragen zu Dir kommen durfte!

Vielen Dank ebenfalls an Frau Löffler vom Team der Studienzentrale für die Beantwortung meiner Fragen, die Betreuung während meiner Zeit in der Studienzentrale und die Hilfe beim Umgang mit den Daten. Ein genereller Dank geht an das ganze Team der Studienzentrale für die Einarbeitung und Unterstützung während meiner Zeit bei Euch!

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Probandinnen für die Teilnahme an der Studie, die ein solches Forschungsprojekt erst möglich macht!

Ein besonderer Dank geht an Herrn Spiegel vom Helmholtz-Zentrum in München für die tollen Kurse zum R-Programm! Vielen Dank ebenfalls an Frau Dr. Feng vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (IKEAB) für die Statistikberatung.

Ein letzter Dank geht an meine Familie und Freunde für jegliche Art der Unterstützung und Ermunterung vom Anfang bis zum Abschluss des Projekts!