AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. HABIL. BERND GERBER

REZIDIV EINES GESTATIONSDIABETES MELLITUS: IDENTIFIKATION VON RISIKOFAKTOREN UND OUTCOMEANALYSE FÜR MUTTER UND KIND

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

STEPHAN HAHN | GEB. AM 04.01.1990 IN FRANKENBERG/SA.

ROSTOCK | 14.08.2024

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005814

DOKTORARBEIT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Universität Rostock Traditio et Innovatio

Universitätsmedizin Rostock

DEKAN	PROF. DR. MED. UNIV. EMIL C. REISINGER
ERSTGUTACHTER:	PROF. DR. MED. JOHANNES STUBERT
EINRICHTUNG:	UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK UND POLIKLINIK AM KLINIKUM SÜDSTADT ROSTOCK
ZWEITGUTACHTER:	PROF. DR. HOLGER WILLENBERG
EINRICHTUNG:	UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN SEKTION ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN
DRITTGUTACHTER:	PD. DR. MED. OLIVER GRAUPNER
EINRICHTUNG:	KLINIKUM RECHTS DER ISAR DER TU MÜNCHEN KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE

EINREICHUNG:	2024
VERTEIDIGUNG	2026

DOKTORARBEIT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS 1

1.2 PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS 1

1.3 SCREENING UND DIAGNOSESTELLUNG DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS 3

1.4 RISIKOFAKTOREN UND PRÄVENTION DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIVS 4

1.5 THERAPIE DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS 5

1.6 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT 5

II. METHODEN 7

2.1 PATIENTINNEN UND STUDIENDESIGN 7

2.2 DATENERHEBUNG 8

2.3 ERHOBENE PARAMETER 8

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG 10

III. ERGEBNISSE 12

3.1 VERGLEICH DER SUBGRUPPEN 12

3.1.1 CHARAKTERISTIKA DER INDEXSCHWANGERSCHAFT 12

3.1.2 CHARAKTERISTIKA DER FOLGESCHWANGERSCHAFT 14

3.1.3 OUTCOME DER FOLGESCHWANGERSCHAFT 16

3.2 GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIVRATE UND RISIKOFAKTOREN 18

3.3 PRÄDIKTIVE RISIKOMODELLE FÜR EIN GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIV 20

3.3.1 RISIKOMODELLE 20

3.3.2 TESTGÜTEKRITERIEN DER RISIKOMODELLE 23

3.4 OUTCOME DER SCHWANGERSCHAFT MIT GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIV 24

IV. DISKUSSION 26

4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 26

4.2 BEWERTUNG DER GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIVRATE 27

4.3 BEWERTUNG DER RISIKOFAKTOREN 29

4.4 BEWERTUNG DER RISIKOMODELLE 32

4.5 BEWERTUNG DES OUTCOMES 34
4.6 LIMITATION DER STUDIE UND AUSBLICK 36
V. ZUSAMMENFASSUNG 39
VI. LITERATURVERZEICHNIS 41
VII. ANHANG 47
7.1 CURRICULUM VITAE 47
7.2 PUBLIKATIONSLISTE 48
7.3 THESEN 49
7.4 DANKSAGUNG 50
7.5 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 51

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Physiologische Regulation des maternalen und fetalen Blutzuckerspiegels. 2
Abbildung 2: Pathophysiologie des Gestationsdiabetes mellitus (GDM). 3
Abbildung 3: Flussdiagramm - Untersuchte Kohorte mit Einteilung in Subgruppen und Ausschlusskriterien. 7
Abbildung 4: Outcome der Folgeschwangerschaft - Neonatales Geburtsgewicht. 18
Abbildung 5: Risikofaktoren eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidivs. 19
Abbildung 6: Receiver Operating Characteristic (ROC)- Kurven der Risikomodelle. 22
Abbildung 7: Einfluss des Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidivs auf das Outcome der Folgeschwangerschaft.....25

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Diagnosestellung des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) anhand der Blutzuckergrenzwerte nach einem 75 g Glucosetoleranztest (oGTT). 4
Tabelle 2: Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) zur maternalen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in Abhängigkeit des prägraviden Body Mass Index (BMI). 9
Tabelle 3: Vergleich der maternalen Charakteristika in Bezug auf die Indexschwangerschaft. 13
Tabelle 4: Vergleich der neonatalen Charakteristika in Bezug auf die Indexschwangerschaft. 14
Tabelle 5: Vergleich der maternalen Charakteristika in Bezug auf die Folgeschwangerschaft. 15
Tabelle 6: Vergleich der neonatalen Charakteristika in Bezug auf die Folgeschwangerschaft. 16
Tabelle 7: Outcome der Folgeschwangerschaft. 17
Tabelle 8: Prädiktive Risikomodelle eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidivs. 21
Tabelle 9: Vergleich der prädiktiven Risikomodelle für ein Rezidiv eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) anhand von Testgütekriterien. 23
Tabelle 10: Risikoberechnung für Outcomeparameter nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidiv. 24

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aOR	adjustierte Odds Ratio
ART	assistierte reproduktive Techniken
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzuckerspiegel
et al.	et alia
GCT	Glucosechallengetest
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GLUT4	Glucosetransporter 4
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICD- 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	intrauterine Insemination
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IE	internationale Einheit
IOM	Institute of Medicine
k.A.	keine Angaben
95 % KI	95 % Konfidenzintervall
O24.4	ICD- 10 Code; Diabetes mellitus, während der Schwangerschaft auftretend
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OR	Odds Ratio
ROC	receiver operating characteristic
SD	Standardabweichnung
SSW	Schwangerschaftswoche
TAG	Triacylglycerin
UFK	Universitätsfrauenklinik
VZO	Verkehr zum optimalen Zeitpunkt

I. EINLEITUNG

1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine Glucosetoleranzstörung, die erstmals innerhalb einer bestehenden Schwangerschaft einsetzt und in der internationalen ICD- 10- Klassifikation mit O24.4 kodiert wird. Ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes ist klar vom GDM abzugrenzen.[1,2]

Die Prävalenz des GDM ist stark abhängig vom Vorhandensein von Risikofaktoren innerhalb der untersuchten Population, von angewandten Screeningstandards und von den Diagnosekriterien.[3] Dementsprechend finden sich im internationalen Vergleich starke Schwankungen. In Deutschland wurde 2018 bei etwa 50.000 Krankenhausgeburten ein GDM registriert, das entspricht einer Prävalenz von 6,8 %.[2]
Nach einer Schwangerschaft mit GDM ist das Risiko für ein GDM- Rezidiv in einer Folgeschwangerschaft deutlich erhöht. Die Prävalenz für ein solches Rezidiv wird in internationalen Reviews zwischen 30 % und 84 % beziffert.[4,5] Weltweit zeigt sich in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen.[6]

1.2 PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS

Physiologisch findet die Insulinsekretion in Abhängigkeit des Blutzuckerspiegels (BZ) in den β- Zellen des Pankreas statt. Am Insulinrezeptor der Zellmembran löst die Insulinbindung eine Signalkaskade aus, an deren Ende die intrazelluläre Aufnahme von Glucose über den Glucosetransporter 4 (GLUT4) steht. In der Folge sinkt die Plasmaglucosekonzentration (Abbildung 1).[7]
Innerhalb der Schwangerschaft kommt es zu zahlreichen physiologischen Veränderungen, welche auch die Blutzuckerregulation betreffen. In der Frühschwangerschaft steigt die Sensitivität des Insulins am Insulinrezeptor, in deren Folge vermehrt Glucose in die Zelle aufgenommen wird.[8] Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kommt es unter anderem durch den Anstieg von in der Plazenta produzierten Hormonen wie Estrogen, Progesteron, Leptin, Kortisol, Lactogen und Plazentawachstumshormon zur Ausbildung einer leichten Insulinresistenz.[9] Die durch die Bindung des Insulins am Insulinrezeptor initiierte zelluläre Glucoseaufnahme ist herabgesetzt, jedoch nur in geringem Maße. Da Glucose im Gegensatz zu Insulin plazentagängig ist, gelangt durch den erhöhten mütterlichen BZ vermehrt Glucose in den fetalen Kreislauf und steht nun dem Feten für dessen Wachstum zur Verfügung.[10] Die Glucose führt wiederum zur Insulinsekretion im Pankreas des Feten.

Die Genese des GDM beruht auf einer Kombination aus einer maternalen β- Zelldysfunktion und damit einhergehender inadäquater Insulinsekretion. Zum anderen kann eine Insulinresistenz am Insulinrezeptor und damit eine ungenügende intrazelluläre Glucoseaufnahme als Ursache gesehen werden (Abbildung 2).[11] Die durch Insulin ausgelöste intrazelluläre Aufnahme von Glucose ist bei Schwangeren mit GDM etwa um 54 % geringer als bei gesunden Schwangeren.[12] Das Überangebot von Glucose im Fetus führt zu Makrosomie und die anhaltende Stimulation der ß- Zellen erhöht das Risiko für das Neugeborene, ebenfalls an einem Diabetes mellitus im Laufe seines Lebens zu erkranken.[13]

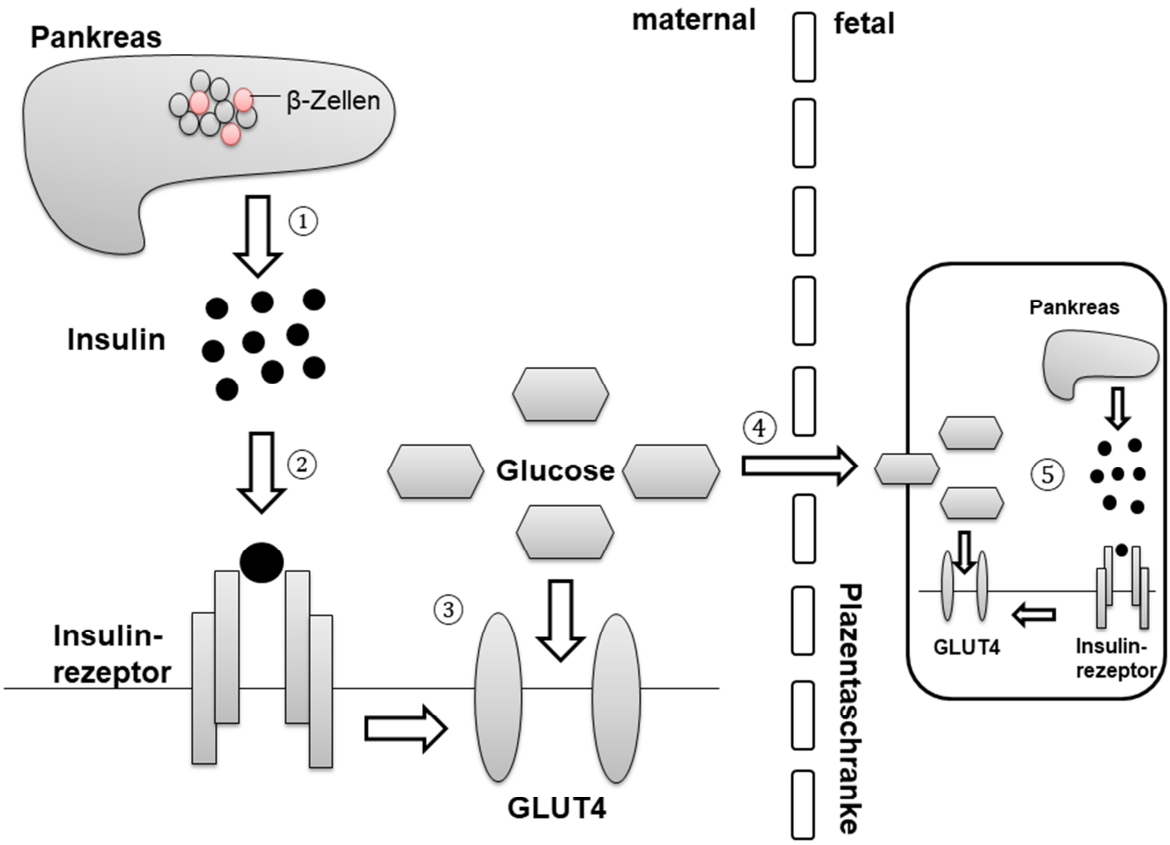


Abbildung 1: Physiologische Regulation des maternalen und fetalen Blutzuckerspiegels (BZ).

① Insulinfreisetzung aus den β- Zellen des Pankreas in Abhängigkeit des BZ. ② Insulin bindet an den Insulinrezeptor in deren Folge eine Signalkaskade ausgelöst wird und ③ es zur intrazellulären Aufnahme von Glucose durch den Glucosetransporter 4 (GLUT4) kommt. ④ Die maternale, plazentagängige Glucose gelangt in den fetalen Kreislauf. ⑤ In den fetalen β- Zellen des Pankreas kommt es ebenfalls in Abhängigkeit des BZ zur Insulinfreisetzung, in deren Folge es zur intrazellulären Aufnahme der Glucose kommt.

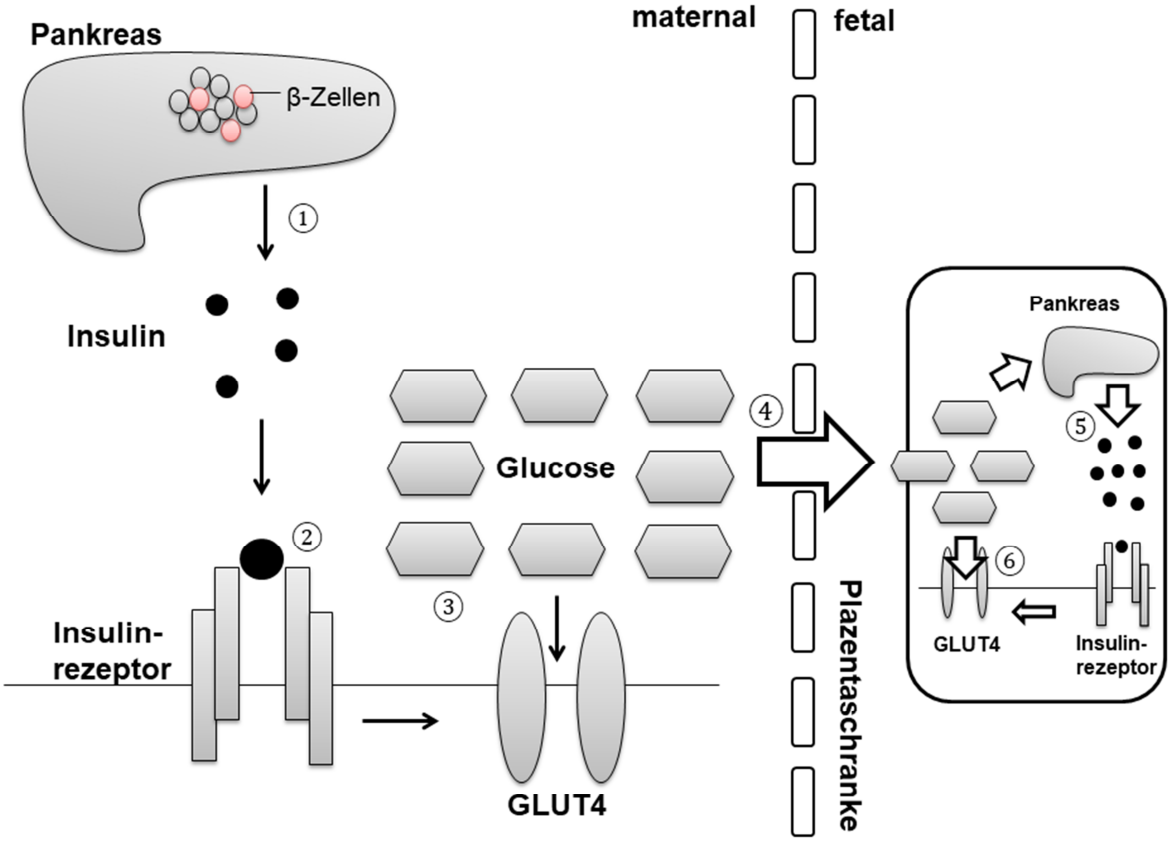


Abbildung 2: Pathophysiologie des Gestationsdiabetes mellitus (GDM).

① Infolge einer maternalen β- Zelldysfunktion kommt es zur verminderten Sekretion von Insulin im Pankreas. ② Durch eine Insulinresistenz am Insulinrezeptor führt die Bindung des Insulins am Insulinrezeptor nur in ungenügendem Maße zur Aktivierung einer Signalkaskade. ③ Durch die inadäquate Glucoseaufnahme über den Glucosetransporter 4 (GLUT4) kommt es zum erhöhten Blutzuckerspiegel (BZ). ④ Die plazentagängige Glucose gelangt in gesteigertem Maße in den fetalen Kreislauf und führt ⑤ zur vermehrten Insulinsekretion aus den fetalen β- Zellen des Pankreas. ⑥ In dessen Folge kommt es zur vermehrten intrazellulären Glucoseaufnahme im Feten.

1.3 SCREENING UND DIAGNOSESTELLUNG DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS

Seit März 2012 enthält die Deutsche Mutterschaftsrichtlinie die Empfehlung zum zweistufigen Screening auf einen GDM.[14] Demnach soll bei allen Schwangeren zwischen 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswochen (SSW) zunächst ein 50 g Glucosesuchtest (Glucosechallengetest; GCT) durchgeführt werden. Dieser ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme und Tageszeit durchzuführen. Eine Stunde nach oraler Aufnahme der Glucoselösung erfolgt eine venöse Blutentnahme. Ein BZ von ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l) gilt als positives Screeningergebnis[15,16] und erfordert einen anschließenden 75 g oralen Glucosetoleranztest (oGTT).[17] Lediglich bei einem BZ > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) kann direkt

die Diagnose eines GDM gestellt und auf den 75 g oGTT verzichtet werden.[17] Die Durchführung des 75 g oGTT erfolgt unter standardisierten Bedingungen im Nüchternzustand. Direkt vor dem Trinken der 75 g Glucoselösung wird der Nüchternblutzuckerwert ermittelt, ebenso der BZ nach einer und nach zwei Stunden. Die Diagnose eines GDM wird abhängig vom Blutzuckerwert nach venöser Blutentnahme entsprechend den Kriterien der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)- Konsensus- Empfehlungen gestellt[18], wenn mindestens einer der gemessenen Werte den Grenzwert überschreitet (Tabelle 1).[17,19]
Dieses zweistufige Vorgehen ist nicht unumstritten, vor allem der 50 g GCT steht in der Kritik. Es konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität dieser Screeningmethode stark vom zeitlichen Abstand zur vorausgegangenen Mahlzeit[20–22] und der Tageszeit[23,24] abhängig ist. Beide Faktoren finden bei der Durchführung keine Berücksichtigung.

Eindeutig vom GDM abzugrenzen ist ein in der Schwangerschaft festgestellter Diabetes mellitus. Dem epidemischen Anstieg von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter ist bei der Diagnosestellung Rechnung zu tragen.[25–27] Demzufolge erfordern Nüchternblutzuckerwerte ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) eine Zweitmessung am folgenden Tag. Bei bestätigtem Wert ist von einem in der Schwangerschaft festgestelltem Diabetes auszugehen und eine Differenzierung in Typ 1 oder Typ 2 Diabetes vorzunehmen. Gleiches gilt für einen 2 Stunden 75 g oGTT- Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und/ oder ein HbA1c > 6,5 %.[17]

Tabelle 1: Diagnosestellung des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) anhand der Blutzuckergrenzwerte nach einem 75 g Glucosetoleranztest (oGTT).

Entsprechend den Empfehlungen der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG).[18]

Zeitpunkt	Blutzuckergrenzwerte nach den IADPSG-Empfehlungen	
Nüchtern	≥ 92 mg/dl	≥ 5,1 mmol/l
Nach 1 Stunde	≥ 180 mg/dl	≥ 10,0 mmol/l
Nach 2 Stunden	≥ 153 mg/dl	≥ 8,5 mmol/l

1.4 RISIKOFAKTOREN UND PRÄVENTION DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIVS

Das Auftreten eines GDM- Rezidivs scheint multifaktoriell bedingt. Als Risikofaktoren gelten Schwangere mit einem höheren Alter, erhöhtes Körpergewicht, starke Gewichtszunahme zwischen zwei Schwangerschaften, die Notwendigkeit einer Insulintherapie in einer

vorausgegangenen Schwangerschaft mit GDM, Multiparität und eine Makrosomie des Neugeborenen in einer vorherigen Schwangerschaft.[28]

Insbesondere Übergewicht und Adipositas zählen zu den starken Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv und sind im Gegensatz zu den anderen beeinflussbar.[28] Dieser Ansatzpunkt führte zu zahlreichen Interventionsstudien mit dem Ziel der Lebensstiländerung, Steigerung der körperlichen Bewegung und Veränderungen im Ernährungsverhalten, die in der Frühschwangerschaft durchgeführt wurden. Es konnten positive Ergebnisse zur Gewichtsreduktion gezeigt werden. Auf die Inzidenz des GDM hatten diese Interventionen jedoch keinen signifikanten Effekt.[29–35]

Dagegen konnte gezeigt werden, dass eine präkonzeptionelle Gewichtsreduktion das GDM-Risiko signifikant reduzierte.[36–38]

1.5 THERAPIE DES GESTATIONSDIABETES MELLITUS

Nach der Diagnosestellung eines GDM sollte unverzüglich mit der Basistherapie, bestehend aus einer Lebensstilmodifikation mit gesunder Ernährung, ausreichender körperlicher Aktivität und Blutzuckerselbstmessung, begonnen werden. Die Indikation zur Insulintherapie ist vom Erfolg der Basistherapie abhängig, welcher anhand der Ergebnisse einer zweiwöchigen Blutzuckerselbstmessung nach Beginn der Basistherapie evaluiert wird. Befinden sich mehr als 50 % der ermittelten Messungen oberhalb des Referenzbereichs, sollte mit der Insulintherapie begonnen werden. Empfohlen wird eine intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT).[39]

In Deutschland besitzen orale Antidiabetika aktuell noch keine Zulassung für die Behandlung des GDM.[17]

1.6 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Obwohl Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes als Risikokohorte für das erneute Auftreten eines GDM angesehen werden müssen und Früherkennung sowie Lebensstilintervention hier besonders bedeutsam und vielversprechend erscheinen, gibt es diesbezüglich nur wenige Untersuchungen mit zum Teil erheblich voneinander abweichenden Ergebnissen. Selbst zur Rezidivhäufigkeit können derzeit keine sicheren Aussagen getroffen werden.

Der Zeitraum zwischen zwei Schwangerschaften stellt darüber hinaus ein potenzielles Interventionsfenster dar, während dessen das Rezidivrisiko aktiv moduliert werden kann. So zeigten eine Reihe von Studien, dass postkonzeptionelle Interventionen zur Reduktion des Körpergewichts die Prävalenz des GDM- Rezidivs nicht beeinflussten.[29–35] Eine

Gewichtsreduktion vor Beginn der Schwangerschaft scheint hingegen mit geringeren Rezidivraten assoziiert zu sein.[36–38]

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine retrospektive Analyse von Frauen mit GDM und nachfolgend erneuter Schwangerschaft durchzuführen. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die GDM- Rezidivrate am untersuchten Patientinnenkollektiv?

2. Lassen sich Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv identifizieren?

3. Lässt sich hieraus ein prädiktives Risikomodell entwickeln?

4. Welchen Einfluss hat die Schwangerschaft mit GDM auf das geburtshilfliche und neonatale Outcome, beziehungsweise gibt es Unterschiede zu Frauen ohne GDM?

II. METHODEN

2.1 PATIENTINNEN UND STUDIENDESIGN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse an der Universitätsfrauenklinik (UFK) und Poliklinik Rostock am Klinikum Südstadt. Im Zeitraum zwischen Januar 2014 und Dezember 2020 wurden alle Frauen mit diagnostiziertem GDM anhand des ICD- 10 Codes O24.4 ausgewählt, die im genannten Zeitraum mindestens eine weitere Schwangerschaft (Folgeschwangerschaft) hatten. Eingeschlossen wurden lediglich Frauen, die auch an der UFK Rostock entbunden wurden. Ausschlusskriterien waren Mehrlingsschwangerschaft, ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, Stoffwechselstörungen, beziehungsweise Therapien mit Beeinflussung des BZ (z.B. Langzeittherapie mit systemisch wirkenden Kortikosteroiden), Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten. Es wurden 167 Frauen identifiziert, von denen 159 in die Studie eingeschlossen wurden. Dieser Fallgruppe wurde eine Kontrollgruppe von 318 Frauen ohne GDM zugeordnet. Diese Frauen hatten im oben genannten Zeitraum ebenfalls zwei Schwangerschaften und wurden anhand des mütterlichen Alters im Verhältnis 2:1 zu den Patientinnen der Fallgruppe gematcht. Dabei entstanden Altersabweichung von +/- 2 Jahren. Die untersuchte Kohorte unterteilt sich damit in die Subgruppen GDM mit Rezidiv (n = 115), GDM ohne Rezidiv (n = 44) und die Fälle der Kontrollgruppe (n = 318) (Abbildung 3).

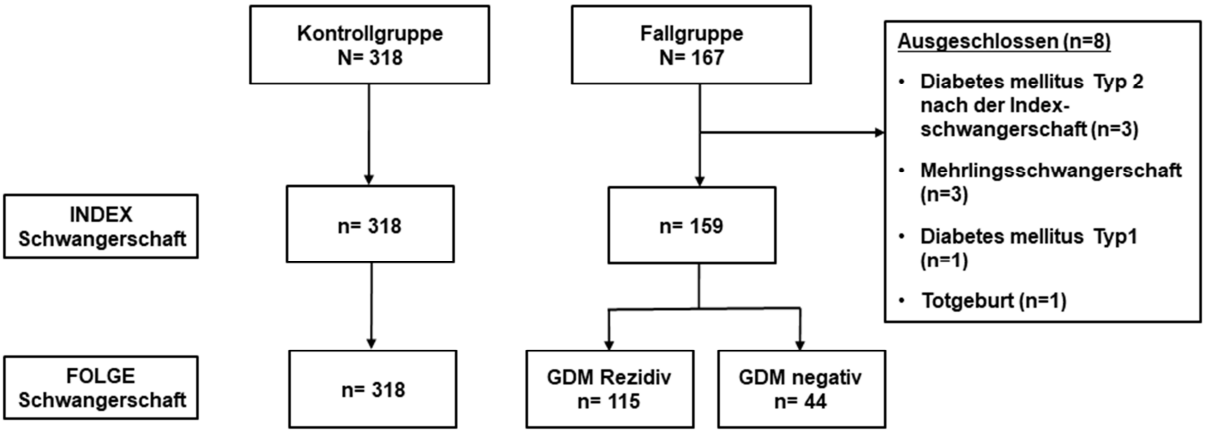


Abbildung 3: Flussdiagramm - Untersuchte Kohorte mit Einteilung in Subgruppen und Ausschlusskriterien.

2.2 DATENERHEBUNG

Die Rohdaten entstammten aus den elektronischen Datenverarbeitungsprogrammen der UFK Rostock. Dazu zählten das klinikinterne Krankenhausinformationssystem ClinicCentre (i-Solutions Health GmbH, Mannheim, Deutschland) und für den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf das Programm KIM-PDM (Version 5.10.0.8, Nexus/DIS GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland). Ein Teil der Daten stammte direkt aus den Patientenakten und aus den digitalisierten Befundberichten der Intensivschwangerschaftsberatung.
Zur Berücksichtigung der Datenschutzbestimmungen wurden die Patientinnendaten in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

2.3 ERHOBENE PARAMETER

Zu den erfassten Daten zählten maternale Informationen wie Alter, Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften (Gravidität) und Geburten (Parität) und Rauchen.
Weiterhin wurden Angaben zur Schwangerschaft und zur Entbindung erhoben. Dies beinhaltete schwangerschaftsrelevante Morbiditäten wie hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, vorzeitige Wehentätigkeit, Schulterdystokie, Dammriss Grad 3 (mit Verletzung des M. sphincter ani) und postpartale Hämorrhagien (definiert als Blutverlust von > 1000 ml). Hinsichtlich des Geburtsmodus wurde zwischen vaginaler Geburt und Kaiserschnittentbindung unterschieden.
Die im KIM-PDM Programm dokumentierten maternalen Gewichts- und Größenangaben wurden genutzt, um den Gewichtsverlauf innerhalb der Schwangerschaft und zwischen Index- und Folgeschwangerschaft zu ermitteln. Ferner wurde der prägravide Body Mass Index (BMI) in kg/m^2 bestimmt. Die Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft entspricht der Differenz zwischen prägravidem Gewicht und dem Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt. Die Beurteilung der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft erfolgte auf Basis der Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM).[40] Eine Überschreitung der vom prägaviden BMI abhängigen maximal empfohlenen Gewichtszunahme wurde als exzessive Gewichtszunahme gewertet (Tabelle 2). Die Gewichtsänderung zwischen den Schwangerschaften stellt sich als Differenz zwischen der Gewichtsangabe am Ende der Indexschwangerschaft und dem Gewicht vor Beginn der Folgeschwangerschaft dar.
Im Speziellen wurden Informationen und Risikofaktoren zum GDM erfasst.
Eine positive Familienanamnese wurde definiert als das Vorliegen eines Diabetes Typ 1 oder Typ 2 oder GDM bei Verwandten ersten Grades. Mit Hinblick auf die Therapie des GDM wurde zwischen allein diätetisch behandeltem oder zusätzlich insulinpflichtigem Diabetes unterschieden. Im Fall einer Insulintherapie wurde die Höhe der täglichen Insulinmenge in

internationalen Einheiten (IE) am Ende der Schwangerschaft erhoben. Die zur Diagnostik durchgeführten Werte des 50 g GCT sowie des 75 g oGTT wurden ebenfalls erfasst, waren aber so unvollständig, dass sie nicht weiter ausgewertet wurden.
Das Intervall zwischen den Schwangerschaften wurde definiert als Zeitraum zwischen der Geburt der Indexschwangerschaft und Beginn der Folgeschwangerschaft.
Unter assistierten reproduktiven Techniken (ART) wurden neben der In-vitro-Fertilisation und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) auch die Methoden der intrauterinen Insemination (IUI) sowie des Verkehrs zum optimalen Zeitpunkt (VZO) in Kombination mit hormoneller Stimulation und Zyklusmonitoring zusammengefasst.

Des Weiteren wurden neonatale Angaben und Outcomeparameter wie Geschlecht, Gestationsalter bei Geburt, Gewicht und Körperlänge erhoben. Die Angaben der neonatalen Geburtsgewichtsperzentilen basierten auf den Daten nach Voigt et al..[41] Zur Beurteilung der neonatalen Anpassung wurde der APGAR Score nach 5 Minuten erfasst und ein Cut off < 7 als Kriterium einer gestörten Anpassung gewählt. Der arterielle Nabelschnur pH- Wert wurde erfasst und Werte < 7,2 als relevante Azidose definiert. Der niedrigste BZ innerhalb der ersten 12 Lebensstunden wurde dokumentiert und die Rate an neonatalen Hypoglykämien mit einem BZ < 2,0 mmol/l berechnet. Weiterhin wurde die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung definiert als stationäre Aufnahme auf die Neugeborenen- Intensivstation. Die Frühgeburt war definiert als Geburt vor 37+0 SSW.

Tabelle 2: Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) zur maternalen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in Abhängigkeit des prägraviden Body Mass Index (BMI).

Prägravider BMI (kg/m^2)	Absolute Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft (kg)
< 18,5 (Untergewicht)	12,5 - 18
18,5 - 24,9 (Normalgewicht)	11,5 - 16
25,0 - 29,9 (Übergewicht)	7 - 11,5
≥ 30 (Adipositas)	5 - 9

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die statistische Auswertung und das Erstellen von Tabellen und Grafiken wurden die Programme IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Inc. Chicago, IL, USA) und Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation Redmond, WA, USA) genutzt. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Shapiro- Wilk Test und Q- Q Plot Analyse überprüft.

Für die deskriptive Statistik wurden für normalverteilte, metrische Daten der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Für nicht normalverteilte, metrische Daten wurde der Median mit dazugehörigen Interquartilsbereich angegeben. Nominal- und ordinalskalierte Daten wurden durch absolute (n) und relative Häufigkeiten (%) beschrieben.

Für den Gruppenvergleich normalverteilter, metrischer Daten wurde der Student's t- Test genutzt, für nicht normalverteilte, metrische Parameter kam der U- Test nach Mann- Whitney zum Einsatz. Bei nominal- und ordinalskalierten Daten wurde eine Kontingenztafelanalyse mittels Chi- Quadrat- Test nach Pearson und Exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Die Testung auf Gruppenunterschiede bei nicht normalverteilten Daten und mehr als zwei Gruppen erfolgte mittels Kruskal- Wallis Test und Post- hoc- Analysen mittels Bonferroni Korrektur.

Für die deskriptive und schließende Statistik wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich trennender Variablen untersucht.
Um die Effektstärke einzelner Risikofaktoren für das Auftreten eines GDM- Rezidivs darzustellen, wurde die Odds Ratio (OR) einschließlich 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) berechnet. Signifikante Risikofaktoren ($p < 0,05$) wurden anschließend in einem binär logistischen Regressionsmodell unter Angabe der adjustierten Odds Ratio (aOR) mit 95 % KI analysiert. Ziel war es, ein prädiktives Modell zu finden, welches die potenziellen Risikofaktoren für das Auftreten eines GDM- Rezidivs unter Berücksichtigung ihrer Abhängigkeiten einschloss. In diesem Kontext wurden sequenziell die Risikofaktoren positive Familienanamnese, prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft, prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft, Vorliegen einer Insulintherapie (Indexschwangerschaft), exzessive Gewichtszunahme innerhalb der Indexschwangerschaft, Gewichtszunahme zwischen den Schwangerschaften ≥ 1,5 kg, maternales Alter ≥ 30. Lebensjahr (Folgeschwangerschaft), neonatales Geburtsgewicht ≥ 90. Perzentile (Indexschwangerschaft) und Intervall zwischen den Schwangerschaften ≤ 12 Monate eingeschlossen. Faktoren, die das Regressionsmodell nicht verbesserten, wurden wieder aus dem Modell ausgeschlossen. Belassen wurden lediglich erklärende Faktoren, die auch

im multiplen Regressionsmodell für das Auftreten eines GDM- Rezidivs signifikant prädiktiv waren.
Für die Abschätzung der Testgüte wurde für die im Regressionsmodell ermittelten Wahrscheinlichkeiten im Rahmen einer ROC- Analyse (receiver operating characteristic) eine AUC (area under the curve) berechnet.
Abschließend wurden für die verschiedenen Risikomodelle anhand von Vierfeldertafeln folgende Testgütekriterien berechnet: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, positive und negative Likelihood- Ratio.

Forest Plots wurden für eine übersichtliche vergleichende Darstellung mehrerer ORs genutzt, Boxplot Diagramme für metrische Variablen erstellt. Die Grenzen des Boxplots stellen die 25. und 75. Perzentile dar, der Median unterteilt die Box und die Linien (Whiskers) ziehen zum Minimum und Maximum.

Generell wurde ein p- Wert $< 0,05$ als signifikant gewertet.

III. ERGEBNISSE

3.1 VERGLEICH DER SUBGRUPPEN

3.1.1 CHARAKTERISTIKA DER INDEXSCHWANGERSCHAFT

Die vergleichende Analyse der mütterlichen Parameter der Indexschwangerschaft ist in Tabelle 3 dargestellt.

Für den Subgruppenvergleich der Fallgruppe, also jene Frauen mit GDM- Rezidiv und Frauen die kein GDM- Rezidiv in der Folgeschwangerschaft aufwiesen, konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Diabeteserkrankung innerhalb der Verwandtschaft bei Frauen mit GDM- Rezidiv signifikant häufiger war. Diese Frauen zeigten bereits in der Indexschwangerschaft einen signifikant höheren prägraviden BMI und erhielten häufiger eine Insulintherapie im Vergleich zu den Frauen, welche während der Folgeschwangerschaft kein GDM- Rezidiv entwickelten.

Im direkten Vergleich zwischen den Frauen der Kontrollgruppe und denjenigen Frauen der Fallgruppe, die kein GDM- Rezidiv entwickelten, war der prägravide BMI bei den Frauen ohne GDM- Rezidiv im Median noch immer signifikant höher.

Interessanterweise bestanden zwischen allen Subgruppen keine Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme während der Indexschwangerschaft, sowohl absolut als auch relativ im Hinblick auf die BMI- abhängige exzessive Gewichtszunahme. Im Trend war die absolute Gewichtszunahme in der Kohorte der Frauen mit GDM- Rezidiv sogar am niedrigsten.

Frauen mit GDM- Rezidiv zeigten in der Tendenz eine höhere Rate an Kaiserschnittgeburten, obwohl die kindlichen Parameter wie das Geburtsgewicht beziehungsweise die Geburtsgewichtsperzentile im Median keine Gruppenunterschiede erkennen ließen (Tabelle 4).

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab es hinsichtlich des Alters, der Gravidität sowie der Parität zum Zeitpunkt der Indexschwangerschaft.

War eine Insulintherapie notwendig, unterschieden sich die maximalen Insulindosen zwischen den Gruppen nicht.

Tabelle 3: Vergleich der maternalen Charakteristika in Bezug auf die Indexschwangerschaft.

Dargestellt sind ausschließlich die Parameter der Indexschwangerschaft. Es erfolgte ein Vergleich der Frauen mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) während der Indexschwangerschaft in Abhängigkeit des Auftretens eines GDM- Rezidivs in der Folgeschwangerschaft. Weiterhin Vergleich der Frauen ohne GDM- Rezidiv mit der GDM-negativen Kontrollgruppe. Angabe von Median [25. und 75. Perzentile] oder als Häufigkeit n (%). BMI= Body Mass Index, IE= Internationale Einheit, k.A.= keine Angaben.

	INDEXSCHWANGERSCHAFT				
	Fallgruppe			**Kontrollgruppe**	
	GDM- Rezidiv N= 115	**kein GDM-Rezidiv N= 44**	**p-Wert**	**N= 318**	**p-Wert***
Alter (Jahre)	30 [26 - 32]	30,5 [27.3 - 33]	0,251[b]	30 [27 - 32]	0,378[b]
Gravidität (n)	2 [1 - 3]	2 [1 - 2.8]	0,615[b]	2 [1 - 3]	0,441[b]
Parität (n)	1 [1 - 2]	1 [1 - 2]	0,813[b]	1 [1 - 2]	0,826[b]
Positive Familien-anamnese, n (%)	34 (29,6)	3 (6,8)	**0,016[c]**	k.A.	
Rauchen, n (%)	15 (13,0)	4 (9,1)	0,492[c]	k.A.	
Komorbidität					
Keine, n (%)	108 (93,9)	43 (97,7)	1,0[d]	310 (97,5)	0,843[d]
Hypertonus, n (%)	1 (0,9)	0		2 (0,6)	
Präeklampsie, n (%)	4 (3,5)	1 (2,3)		5 (1,6)	
HELLP Syndrom, n (%)	2 (1,7)	0		1 (0,3)	
BMI prägravide (kg/m²)	29,5 [24,5 - 34,8]	25,3 [22,4 - 31,4]	**0,017[b]**	23,2 [20,8 - 25,9]	**0,001[b]**
Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft (kg)	12 [7 - 17]	13,5 [8,25 - 18,75]	0,155[b]	14 [11 - 19]	0,358[b]
Exzessive Gewichtszunahme, n (%)	54 (47,0)	22 (50,0)	0,731[c]	144 (45,3)	0,581[c]
Sectio caesarea, n (%)	38 (33,0)	8 (18,2)	0,064[c]	66 (20,8)	0,692[c]
Insulintherapie, n (%)	75 (65,2)	20 (45,5)	**0,023[c]**	entfällt	
Insulindosis (IE)	20 [14 - 34]	20 [18 - 26]	0,906[b]	entfällt	

*[b] Mann- Whitney U Test, [c] Chi- Quadrattest, [d] Exakter Test nach Fisher. * Vergleich Kontrollgruppe und Subgruppe **ohne** GDM- Rezidiv*

Tabelle 4: Vergleich der neonatalen Charakteristika in Bezug auf die Indexschwangerschaft.

Dargestellt sind ausschließlich die Parameter der Indexschwangerschaft. Es erfolgte ein Vergleich der Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) während der Indexschwangerschaft in Abhängigkeit des Auftretens eines GDM- Rezidivs in der Folgeschwangerschaft. Weiterhin Vergleich der Neugeborenen von Müttern ohne GDM- Rezidiv mit der GDM- negativen Kontrollgruppe. Angabe von Median [25. und 75. Perzentile], # Mittelwerte mit ± Standardfehler des Mittelwerts oder als Häufigkeit n (%). SSW= Schwangerschaftswoche, k.A.= keine Angaben.

INDEXSCHWANGERSCHAFT					
	Fallgruppe			**Kontrollgruppe**	
	GDM- Rezidiv N= 115	**kein GDM-Rezidiv N= 44**	**p-Wert**	**N= 318**	**p-Wert***
Geschlecht Männlich, n (%) Weiblich, n (%)	 58 (50,4) 57 (49,6)	 26 (59,1) 18 (40,9)	 0,328[c]	 165 (51,9) 153 (48,1)	 0,370[c]
Gestationsalter (SSW)	39 [38 - 40]	39 [38,3 - 40]	0,488[b]	39 [38 - 40]	0,698[b]
Gewicht (g)	3560 [3250 - 3830]	3435 [3158 - 3815]	0,304[b]	3440 [3068 - 3750]	0,557[b]
Gewichtsperzentile	59 [36 - 79]	43 [27 - 77,8]	0,204[b]	48 [25 - 74]	0,487[b]
Länge (cm)	51 [49 - 51]	50 [49; 51]	0,085[b]	50 [48 - 51]	0,564[b]
5'- APGAR Score	10 [9 - 10]	10 [9 - 10]	0,470[b]	10 [9 - 10]	0,640[b]
Minimaler Blutzucker-spiegel (mmol/l)	#2,94 ± 0,06	#2,98 ± 0,11	0,735[a]	k.A.	
Blutzuckerspiegel < 2 mmol/l, n (%)	4 (3,5)	3 (6,8)	0.358[c]		

*[a] Student's t- Test, [b] Mann- Whitney U Test und [c] Chi- Quadrat Test. * Vergleich der Kontrollgruppe und Subgruppe **ohne** GDM- Rezidiv.*

3.1.2 CHARAKTERISTIKA DER FOLGESCHWANGERSCHAFT

Die deskriptive Analyse der Folgeschwangerschaft ist für maternale Parameter in Tabelle 5 und für neonatale Charakteristika in Tabelle 6 dargestellt.

Frauen der Rezidivgruppe wiesen erneut einen signifikant höheren prägraviden BMI auf, wobei weder Unterschiede hinsichtlich der Gewichtsveränderung zwischen den Schwangerschaften noch des zeitlichen Intervalls zu beobachten waren. Das Gestationsalter bei Entbindung war bei den Frauen mit GDM- Rezidiv geringfügig, aber signifikant früher als bei denen ohne Rezidiv. Wiederum war die absolute Gewichtszunahme während der Schwangerschaft bei Frauen mit GDM- Rezidiv am niedrigsten.

Der Trend zugunsten einer höheren Sectiorate bei GDM- Rezidiv setzt sich auch in der Folgeschwangerschaft fort und spiegelt sich erwartungsgemäß auch in einer höheren Rate an Re-Sectiones wider. Auffällig ist, dass Frauen ohne GDM- Rezidiv im Vergleich zur Kontrollgruppe gänzlich ohne GDM nicht nur einen signifiaknt höheren prägraviden BMI aufwiesen, sondern auch häufiger hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

entwickelten. Allerdings waren die absoluten Zahlen in allen Gruppen sehr niedrig. Klinisch relevante Unterschiede bei den kindlichen Parametern waren nicht zu beobachten.

Tabelle 5: Vergleich der maternalen Charakteristika in Bezug auf die Folgeschwangerschaft.

Dargestellt sind ausschließlich die Parameter der Folgeschwangerschaft. Es erfolgte ein Vergleich der Frauen mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) innerhalb der Indexschwangerschaft in Abhängigkeit des Auftretens eines GDM- Rezidivs in der Folgeschwangerschaft. Weiterhin Vergleich der Frauen ohne GDM- Rezidiv mit der GDM-negativen Kontrollgruppe. Angabe von Median [25. und 75. Perzentile] oder als Häufigkeit n (%).

ART= assistierte reproduktive Techniken; BMI= Body Mass Index, IE= Internationale Einheit, k.A.= keine Angaben.

FOLGESCHWANGERSCHAFT					
	Fallgruppe			**Kontrollgruppe**	
	GDM- Rezidiv N= 115	**kein GDM-Rezidiv N= 44**	**p-Wert**	**N= 318**	**p-Wert***
Alter (Jahre)	32 [29 - 35]	33 [30 - 36]	0,292[b]	33 [30 - 35]	0,433[b]
ART, n (%)	0	0		4 (1.3)	
Gravida (n)	3 [2 - 4]	3 [2- 4]	0,166[b]	3 [2 - 4]	0,130[b]
Para (n)	2 [2 - 3]	2 [2- 3]	0,696[b]	2 [2 - 3]	0,313[b]
Intervall zwischen den Schwangerschaften (Monaten)	22 [11 - 29]	21,5 [11,3- 27,8]	0,810[b]	21 [12 - 30]	0,605[b]
Gewichtsänderung zwischen den Schwangerschaften (kg)	3 [-1 - 8]	1 [-3 - 7)	0,228[b]	2 [-1 - 6]	0,555[b]
Komorbiditäten Keine, n (%) Hypertonus, n (%) Präeklampsie, n (%) HELLP Syndrom, n (%)	 110 (95,7) 4 (3,5) 1 (0,9) 0	 41 (93,2) 2 (4,5) 0 1 (2,3)	0,371[d]	 314 (98,7) 0 3 (0,9) 1 (0,3)	**0.016[d]**
BMI prägravide (kg/m²)	31,1 [25,6 - 36,6]	26,6 [22 - 34,4]	**0,009[b]**	23,7 [21,3 - 27,6]	**0,006[b]**
Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft (kg)	10 [6 - 14]	12,5 [8 - 16,8]	**0,041[b]**	13,5 [10 - 18]	0,127[b]
Exzessive Gewichtszunahme, n (%)	40 (34,8)	18 (40,9)	0,473[c]	141 (44,3)	0,667[c]
Sectiorate, n (%) Re-Sectio, n (%)	45 (39,1) 31 (27,0)	10 (22,7) 6 (13,6)	0,052[c] 0,076[c]	62 (19,5) 38 (11,9)	0,615[c] 0,749[c]
Insulintherapie, n (%) **Diätetisch, n (%)**	80 (69,6) 35 (30,4)	entfällt		entfällt	
Insulinmenge (IE)	34 [20 - 48]	entfällt		entfällt	

*[b] Mann- Whitney U Test und [c] Chi- Quadrattest, [d] Exakter Test nach Fisher. * Vergleich der Kontrollgruppe und Subgruppe **ohne** GDM- Rezidiv.*

Tabelle 6: Vergleich der neonatalen Charakteristika in Bezug auf die Folgeschwangerschaft.

Dargestellt sind ausschließlich die Parameter der Folgeschwangerschaft. Es erfolgte ein Vergleich der Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidiv und jener Neugeborenen, deren Mütter kein GDM- Rezidiv in der Folgeschwangerschaft hatten. Weiterhin Vergleich der Neugeborenen von Müttern ohne GDM- Rezidiv mit der GDM- negativen Kontrollgruppe. Angabe von Median [25. und 75. Perzentile] oder als Häufigkeit n (%). SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angaben.

FOLGESCHWANGERSCHAFT					
	Fallgruppe			Kontrollgruppe	
	GDM- Rezidiv N= 115	kein GDM-Rezidiv N= 44	p-Wert	N=318	p-Wert*
Geschlecht			0,837[c]		0,198[c]
Männlich, n (%)	70 (60,9)	26 (59,1)		155 (48,7)	
Weiblich, n (%)	45 (39.1)	18 (40.9)		163 (51,3)	
Gestationsalter (SSW)	39 [38 - 39]	39 [38 - 40]	**0,012[b]**	39 [38 - 40]	0,967[b]
Gewicht (g)	3720 [3420 - 3990]	3635 [3220 - 3965]	0,267[b]	3560 [3200 - 3870]	0,489[b]
Gewichtsperzentile	74 [49 - 91]	67,5 [35 - 83,3]	0,096[b]	58 [33,8 - 79,3]	0,550[b]
Länge (cm)	51 [49 - 52]	51 [49.3 - 52.8]	0,369[b]	50 [49 - 52]	**0,027[b]**
5'- APGAR Score	10 [9 - 10]	10 [9 - 10]	0,603[b]	10 [9 - 10]	0,299[b]
Minimaler Blutzucker-spiegel (mmol/l)	2,9 [2.5 - 3.3]	k.A.		k.A.	
Blutzuckerspiegel < 2mmol/l, n (%)	9 (7,8)				

*[b] Mann- Whitney U Test und [c] Chi- Quadrat Test. * Vergleich der Kontrollgruppe und Subgruppe **ohne** GDM-Rezidiv.*

3.1.3 OUTCOME DER FOLGESCHWANGERSCHAFT

Nach einer Schwangerschaft mit einem GDM- Rezidiv zeigten Frauen eine signifikant höhere Sectiorate. Deren Neugeborene waren bei Geburt schwerer (Abbildung 4), häufiger oberhalb der 90. Geburtsgewichtsperzentile und mussten häufiger postnatal auf neonataler Intensivstation behandelt werden im Vergleich zu gesunden Frauen der Kontrollgruppe. Für das Gestationsalter konnte ebenfalls ein sehr geringer signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Frauen der GDM- Rezidivgruppe zeigten ein geringeres Gestationsalter. Für Entbindungen vor der 37. SSW wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Ebenfalls ohne Gruppenunterschied blieben die Outcomeparameter arterieller Nabelschnur pH- Wert, geburtshilfliche Komplikationen und 5 Minuten APGAR Score < 7 (Tabelle 7).

Tabelle 7: Outcome der Folgeschwangerschaft.

Vergleich der Frauen mit Rezidiv eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) und gesunden Frauen der Kontrollgruppe. Die Tabelle enthält ausschließlich Daten der Folgeschwangerschaft. Angabe von Median [25. und 75. Perzentile] oder als Häufigkeit n (%). SSW = Schwangerschaftswoche.

FOLGESCHWANGERSCHAFT			
	Fallgruppe GDM- Rezidiv N= 115	**Kontrollgruppe N= 318**	**p- Wert**
Sectiorate, n (%)	45 (39,1)	62 (19,5)	**<0,001[b]**
Re-Sectio, n (%)	31 (27,0)	38 (11,9)	**<0,001[b]**
Neonatale Intensivstation, n (%)	14 (12,2)	19 (6,0)	**0,032[b]**
Geburtsgewicht (g)	3720 [3420 - 3990]	3560 [3200 - 3870]	**0,013[d]**
≥ 90. Gewichtsperzentile, n (%)	32 (27,8)	35 (11,0)	**<0,001[b]**
5'- APGAR Score < 7, n (%)	4 (3,5)	3 (0,9)	0,067[b]
Arterieller Nabelschnur- pH	7,29 [7,22 - 7,34]	7,28 [7,23 - 7,34]	0,830[d]
Geburtshilfliche Komplikationen			
Schulterdystokie, n (%)	1	0	0,256[c]
Dammriss 3. Grades, n (%)	0	0	
Postpartale Hämorrhagie, n (%)	0	3	
Gestationsalter (SSW)	39 [38 - 39]	39 [38 - 40]	**<0,001[d]**
< 37. SSW	3 (2,6)	25 (7,9)	0,050[b]

[b] Chi- Quadrat Test, [c] Exakter Test nach Fisher, [d] Bonferroni Korrektur.

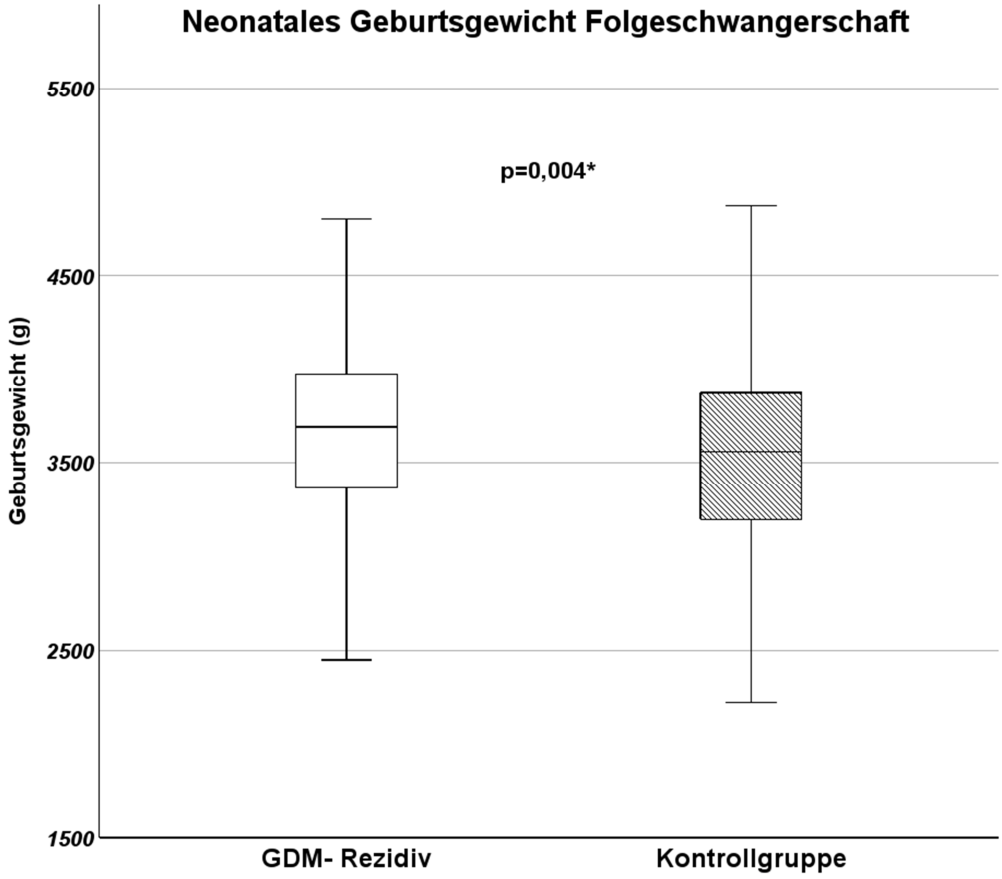


Abbildung 4: Outcome der Folgeschwangerschaft - Neonatales Geburtsgewicht.

*Vergleich der neonatalen Geburtsgewichte von Frauen mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidiv (n= 115) und gesunden Frauen der Kontrollgruppe (n= 318). * p- Wert des Mann- Whitney U Tests.*

3.2 GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIVRATE UND RISIKOFAKTOREN

Von 159 Frauen mit einem GDM in der Indexschwangerschaft entwickelten 115 (72,3 %) ein Rezidiv während der Folgeschwangerschaft.

Als Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv konnten eine positive Familienanamnese (OR 4,3 [1,2 - 15,4], p=0,016), ein prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft (OR 2,8 [1,3 - 6,2], p=0,007), ein prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft (OR 2,7 [1,3 - 5,8], p=0,007) und eine Insulintherapie während der Indexschwangerschaft (OR 2,3 [1,1 - 4,6], p=0,023) identifiziert werden.

Als nicht signifikant erwiesen sich ein prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft (OR 2,0 [1,0 - 4,1], p=0,063), eine Zunahme des Ausgangsgewichts zwischen Index- und Folgeschwangerschaft ≥ 1,5 kg (OR 1,5 [0,7 - 3,0], p=0,275), eine Insulintherapie mit mehr als 27 IE (Indexschwangerschaft) (OR 2,8 [0,5 - 13,8], p=0,220), ein neonatales Geburtsgewicht ≥ 90. Perzentile (Indexschwangerschaft) (OR 0,9 [0,4 - 1,8], p=0,724), ein maternales Alter ab dem 30. Lebensjahr zum Zeitpunkt der

Folgeschwangerschaft (OR 0,9 [0,4 - 1,8], p=0,724) sowie ein kurzes Schwangerschaftsintervall von weniger als 12 Monaten (OR 0,7 [0,4 - 1,6], p=0,439) (Abbildung 5).

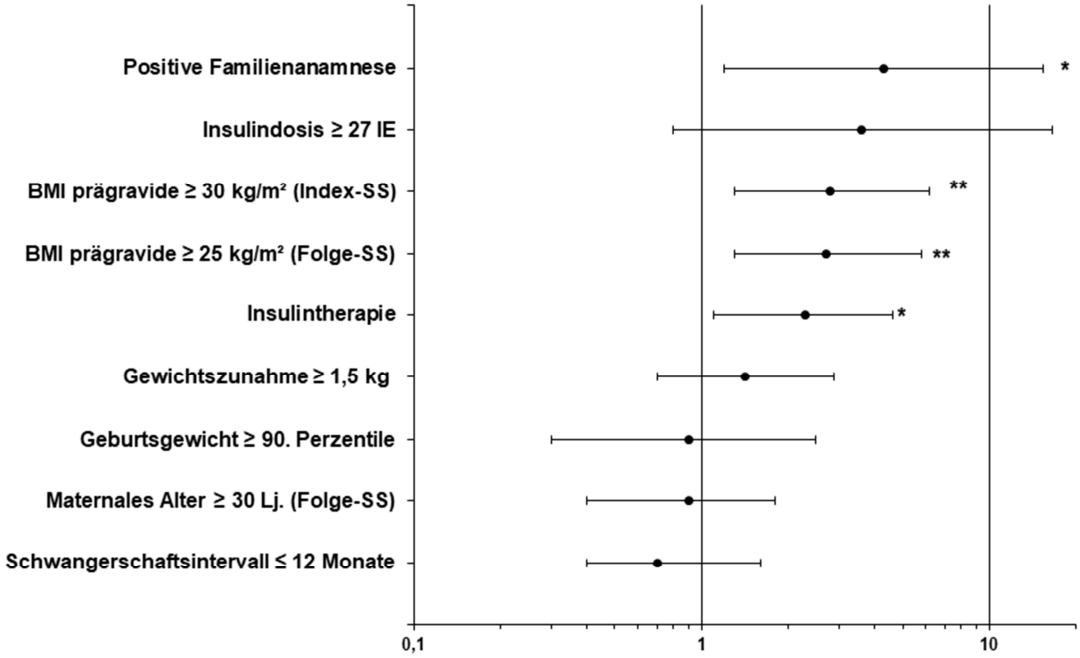


Abbildung 5: Risikofaktoren eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidivs.

*Forest Plot univariater logistischer Regressionsanalysen mit Darstellung der Odds Ratio (schwarzer Punkt) und dem 95 % Konfidenzintervall. BMI= Body Mass Index, IE= Internationale Einheit, Lj.= Lebensjahr, SS= Schwangerschaft, * p < 0,05, ** p < 0,01*

3.3 PRÄDIKTIVE RISIKOMODELLE FÜR EIN GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIV

3.3.1 RISIKOMODELLE

Aufbauend auf den ermittelten Risikofaktoren positive Familienanamnese, prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft, prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft und Insulintherapie während der Indexschwangerschaft konnten mittels multipler logistischer Regressionsanalysen drei prädiktive Risikomodelle für ein GDM-Rezidiv identifiziert werden (Tabelle 8):

- **Erstes Modell** (OR 10,6 [1,4 - 81,5], p=0,024) mit den Risikofaktoren
    - positive Familienanamnese und
    - prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft

- **Zweites Modell** (OR 8,5 [1,1 - 65,6], p=0,040) mit den Risikofaktoren
    - positive Familienanamnese und
    - prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft

- **Drittes Modell** (OR 2,4 [1,0 - 6,0], p=0,055) mit den Risikofaktoren
    - Insulintherapie während der Indexschwangerschaft und
    - prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft

Durch die Hinzunahme weiterer Risikofaktoren wie Insulintherapie während der Indexschwangerschaft, exzessive Gewichtszunahme während der Indexschwangerschaft, Gewichtszunahme zwischen Index- und Folgeschwangerschaft ≥ 1,5 kg, maternales Alter ≥ 30. Lebensjahr, neonatales Geburtsgewicht ≥ 90. Perzentile und Schwangerschaftsintervall ≤ 12 Monate wurden die Risikomodelle nicht verbessert. Somit ergaben sich keine prädiktiven Modelle mit drei oder mehr Risikofaktoren.

Bei Hinzunahme des Risikofaktors positive Familienanamnese zum dritten Modell zeigte die Insulintherapie keinen signifikanten Einfluss auf ein GDM- Rezidiv, während die positive Familienanamnese diesen signifikanten Einfluss behielt.

Die aus den Regressionsanalysen berechneten Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines GDM- Rezidivs wurden zum Vergleich der prädiktiven Eigenschaften einer ROC-Analyse mit Berechnung der AUC- Werte unterzogen (Abbildung 6). Korrespondierend zu den ORs zeigten die Modelle 1 und 2 die besten Ergebnisse.

Tabelle 8: Prädiktive Risikomodelle eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidivs.

Darstellung von adjustierten Odds Ratio (aOR) und 95 % Konfidenzintervall [95 % KI] durch schrittweise Kombination von Risikofaktoren in multiplen Regressionsanalysen. Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) durch Receiver Operating Characteristic (ROC)- Analysen und der Odds Ratio (OR) für das jeweilige Gesamtmodell.

***(A.)** Risikomodell- 1, **(B.)** Risikomodell- 2, **(C.)** Risikomodell- 3. BMI= Body Mass Index.*

A. Risikomodell- 1

Risikofaktoren	**aOR [95 % KI]**	**p- Wert**	**AUC [95 % KI]**	**p- Wert**
Positive Familienanamnese BMI ≥ 25 kg/m^2 (Folgeschwangerschaft)	4,3 [1,2 - 15,7] 3,3 [1,3 - 8,4]	**0,027** **0,013**	0,690 [0,583 - 0,797]	**0,001**
Gesamtmodell OR	10,6 [1,4 - 81,5], p=0,024			

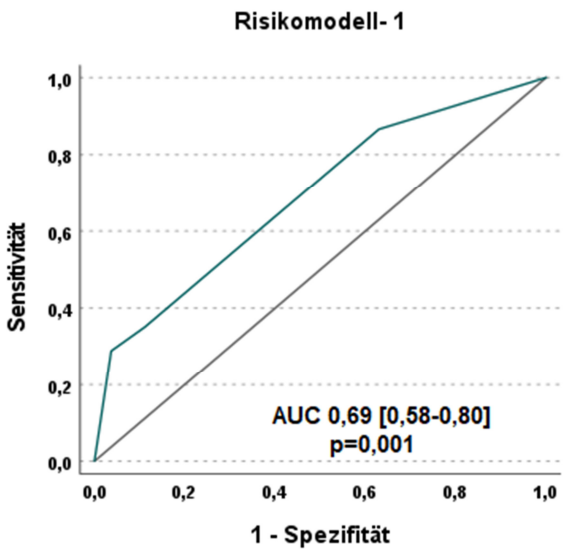
B. Risikomodell- 2

Risikofaktoren	**aOR [95 % KI]**	**p- Wert**	**AUC [95 % KI]**	**p- Wert**
Positive Familienanamnese BMI ≥ 30 kg/m^2 (Indexschwangerschaft)	3,8 [1,1 - 13,9] 3,0 [1,1 - 8,1]	**0,041** **0,035**	0,692 [0,587 - 0,798]	**0,000**
Gesamtmodell OR	8,5 [1,1 - 65,6], p=0,040			

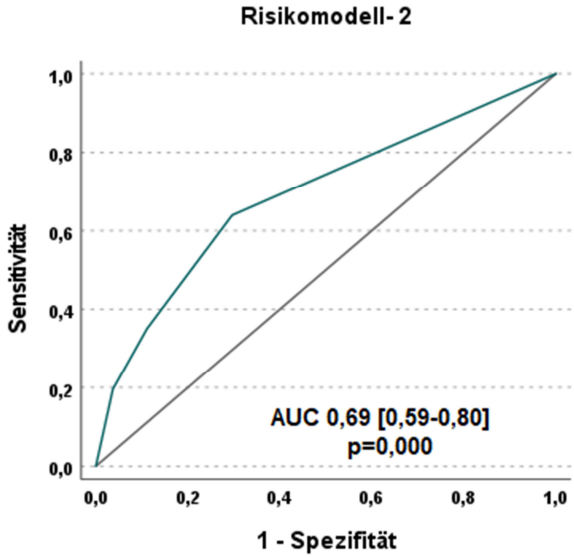
C. Risikomodell- 3

Risikofaktoren	**aOR [95 % KI]**	**p- Wert**	**AUC [95 % KI]**	**p- Wert**
Insulintherapie BMI ≥ 30 kg/m^2 (Indexschwangerschaft)	2,2 [1,1 - 4,5] 2,8 [1,3 - 6,0]	**0,036** **0,011**	0,670 [0,574 - 0,767]	**0,001**
Gesamtmodell OR	2,4 [1,0 - 6,0], p=0,055			

A.



B.



C.

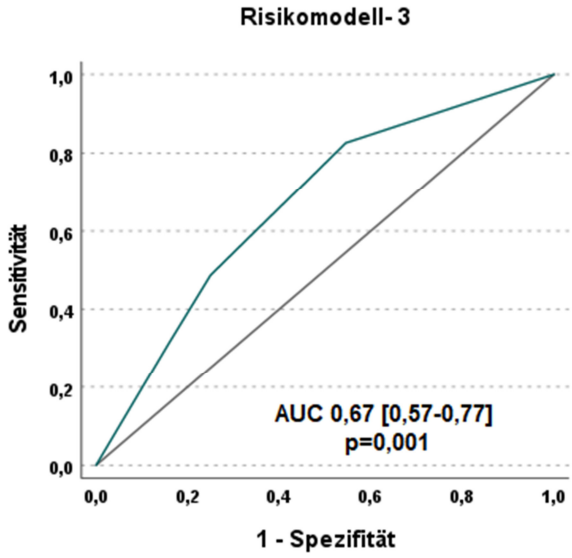


Abbildung 6: Receiver Operating Characteristic (ROC)- Kurven der Risikomodelle.

Mit area under the curve (AUC) und 95 % Konfidenzintervall [95 % KI].

(A.) *Risikomodell- 1: positive Familienanamnese und prägravider Body Mass Index (BMI) ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft.* ***(B.)*** *Risikomodell- 2: positive Familienanamnese und prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft.* ***(C.)*** *Risikomodell- 3: Insulintherapie während der Indexschwangerschaft und prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft.*

3.3.2 TESTGÜTEKRITERIEN DER RISIKOMODELLE

Wie in Tabelle 9 veranschaulicht weisen alle Modelle eine niedrige Sensitivität und hierzu korrespondierend niedrige negative Vorhersagewerte auf. Die Spezifität ist hingegen hoch und infolge der hohen Prävalenz auch die Wahrscheinlichkeit, dass bei positivem Testergebnis das Ereignis eines GDM- Rezidivs auftritt. Trotzdem liegen die positiven Likelihood Ratios der Modelle 1 und 2 lediglich in einem moderaten Bereich. Die negativen Likelihood Ratios sind für eine praktische Anwendung unzureichend. Modell 3 ist den ersten beiden Modellen deutlich unterlegen.

Tabelle 9: Vergleich der prädiktiven Risikomodelle für ein Rezidiv eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) anhand von Testgütekriterien.

Testgütekriterien	**Risikomodell- 1** ● Familienanamnese ● BMI ≥ 25 kg/m^2 (Folge-SS)	**Risikomodell- 2** ● Familienanamnese ● BMI ≥ 30 kg/m^2 (Index-SS)	**Risikomodell- 3** ● Insulintherapie ● BMI ≥ 30 kg/m^2 (Index-SS)
Sensitivität (%)	28,9	16,5	31,3
Spezifität (%)	96,3	97,7	84,1
Positiver Vorhersagewert (%)	96,6	95,0	83,7
Negativer Vorhersagewert (%)	27,4	30,9	31,9
Falsch Positive Rate (%)	3,7	2,3	15,9
Falsch Negative Rate (%)	71,1	83,5	68,7
Likelihood Ratio + [95 % KI]	7,8 [1,1 - 54,7]	7,3 [1,0 - 52,7]	2,0 [0,9 - 4,1]
Likelihood Ratio – [95 % KI]	0,7 [0,6 - 0,9]	0,9 [0,8 - 0,9]	0,8 [0,7 - 1,0]

SS= Schwangerschaft, BMI= Body Mass Index, 95 % KI= 95 % Konfidenzintervall.

3.4 OUTCOME DER SCHWANGERSCHAFT MIT GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIV

Univariate logistische Regressionsanalysen verdeutlichten die Assoziation eines GDM-Rezidivs mit einem schlechteren Outcome für Mütter und Neugeborene im Vergleich zu Gesunden der Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Kaiserschnittentbindung, ein Neugeborenes oberhalb der 90. Gewichtsperzentile zu entbinden und, dass das Neugeborene postnatal auf Intensivstation behandelt werden muss. Kein signifikanter Zusammenhang fand sich für das Risiko von Geburtskomplikationen, einen 5'- APGAR Score < 7 und Frühgeburtlichkeit (Tabelle 10 und Abbildung 7).

Tabelle 10: Risikoberechnung für Outcomeparameter nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidiv.

Univariate logistische Regressionsanalysen für GDM- Rezidiv versus Kontrollgruppe, dargestellt als Odds Ratio (OR) mit 95 % Konfidenzintervall [95 % KI]. SSW= Schwangerschaftswoche.

Outcomeparameter	% in GDM-Rezidivgruppe	% in Kontrollgruppe	OR [95 % KI]	p- Wert
5'- APGAR Score <7	3,5	0,9	3,7 [0,8 - 17,0]	0,087
Geburtsgewicht ≥ 90. Perzentile	27,8	11,0	**3,1 [1,8 - 5,3]**	**<0,001**
Sectio caesarea	39,1	19,5	**2,7 [1,7 - 4,2]**	**<0,001**
Neonatale Intensivstation	12,2	6,0	**2,2 [1,1 - 4,5]**	**0,035**
Geburtshilfliche Komplikationen	0,9	0,9	0,9 [0,1 - 8,9]	0,943
Geburt < 37. SSW	2,6	7,9	0,3 [0,1 - 1,1]	0,062

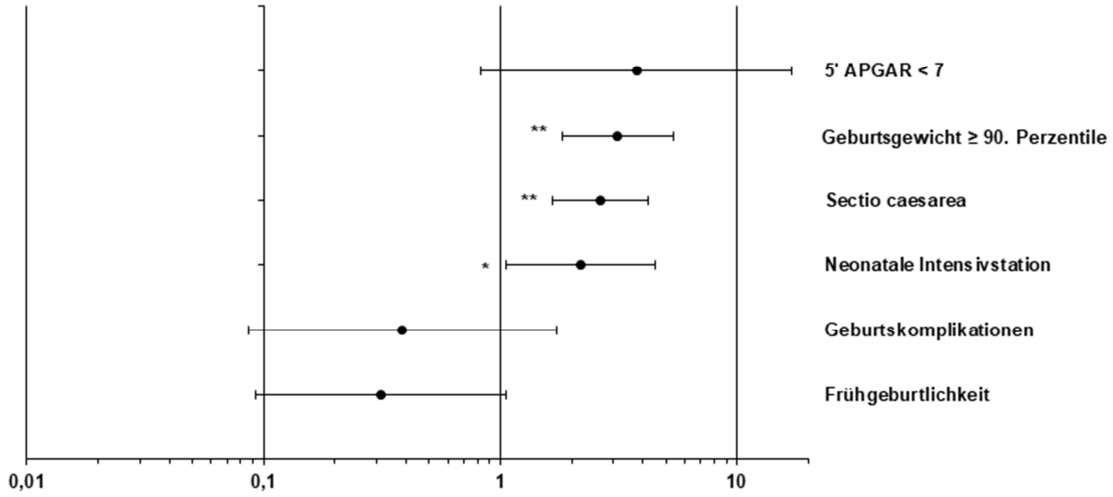


Abbildung 7: Einfluss des Gestationsdiabetes mellitus (GDM)- Rezidivs auf das Outcome der Folgeschwangerschaft.

*Forest Plot univariater Regressionsanalysen dargestellt mit Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall [95 % KI]. * p <0,05, ** p < 0,001*

IV. DISKUSSION

4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Nach einer Schwangerschaft mit GDM haben Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein GDM- Rezidiv in einer Folgeschwangerschaft.[4]
Aufbauend auf der Identifizierung von Risikofaktoren war es Ziel dieser Arbeit, ein prädiktives Risikomodell für ein GDM- Rezidiv zu entwickeln. Das Modell sollte es dem klinisch tätigen Gynäkologen ermöglichen, eine Risikoabschätzung bei Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM zu ermöglichen, sowohl bei bestehendem Kinderwunsch als auch bei erneuter Schwangerschaft.

Die Hauptaussagen sind folgende:

1. Die GDM- Rezidivrate des Patientenkollektivs betrug 72,3 %.
2. Als Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv konnten eine positive Familienanamnese, ein prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 (Indexschwangerschaft), ein prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 (Folgeschwangerschaft) sowie eine Insulintherapie während der Indexschwangerschaft identifiziert werden.
3. Das beste prädiktive Risikomodell beinhaltete die Prädiktoren positive Familienanamnese und prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft, mit moderaten Testgütekriterien.
4. Das Outcome der Frauen und Neugeborenen nach einer Schwangerschaft mit GDM war im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe schlechter.

4.2 BEWERTUNG DER GESTATIONSDIABETES MELLITUS- REZIDIVRATE

Nach einer Schwangerschaft mit GDM entwickelten 72,3 % der Frauen ein Rezidiv in der Folgeschwangerschaft. Damit befindet sich die Rezidivrate der vorliegenden Arbeit im oberen Bereich, verglichen mit den Angaben, die in den Reviews von Bottalico et al.[5] (GDM-Rezidivrate zwischen 35,5 % und 70 %) und Kim et al.[4] (GDM- Rezidivrate zwischen 30 % und 84 %) berichtet wurden.

Ein Grund für die hohe Rate an Rezidiven könnte ein westlicher Lebens- und Ernährungsstil sein, welcher mit Bewegungsmangel, Übergewicht und Adipositas assoziiert ist. Ein Hinweis dafür fand sich auch in den vorliegenden Daten. Ein Vergleich der prägraviden BMI- Werte zwischen der vorliegenden Arbeit (30,4 kg/m^2) und der von Wang et al.[42] zeigten in einer chinesischen Kohorte niedrigere prägravide BMI- Werte (22,8 kg/m^2) und eine geringere Rezidivrate (55,0 %). Diese Hypothese wird entkräftet, betrachtet man die Studie von Sorbye et al.[43], die in Schweden und Norwegen durchgeführt wurde und eine vergleichbare ethnische Gruppe von Frauen inkludierte. Hier wurden deutlich niedrigere GDM-Rezidivraten (39,0 %) berichtet. Auch bei isolierter Betrachtung der Frauen mit einem BMI ≥ 25 kg/m^2 konnte lediglich eine gering höhere Rezidivrate von 43,6 % nachgewiesen werden.[43] Das Ausmaß des Übergewichts allein kann also nicht Ursache für die hohe Rezidivrate der vorliegenden Arbeit sein. Als Ursache für die niedrigere Rezidivrate von Sorbye et al.[43] lassen sich unterschiedliche Diagnosekriterien und die durchgeführten Screeningstrategien diskutieren. Im Gegensatz zu dem in der deutschen GDM- Leitlinie[17] empfohlenen zweistufigen Screening mittels GCT und oGTT, fand im Studienzeitraum in Norwegen als auch in den meisten Landesteilen Schwedens nur bei Vorliegen von Risikofaktoren ein selektives Screening mittels oGTT statt. Gleichzeitig waren in beiden Ländern die Grenzwerte für die Nüchternblutzuckerwerte höher (Norwegen ≥ 7,0 mmol/l[43] vs. Schweden ≥ 6,1 mmol/l[43] vs. Deutschland ≥ 5,1 mmol/l[17]). Beides macht eine Untererfassung von GDM- Rezidiven wahrscheinlich.

Schwartz et al.[28] sahen eine mögliche Ursache für unterschiedlich hohe GDM- Rezidivraten ebenfalls in den Diagnosekriterien, die sich in den letzten Jahrzehnten geändert haben, was die Vergleichbarkeit zwischen den Studien deutlich erschwert. Mit Einführung der IADPSG-Diagnosekriterien[18] kam es zum starken Anstieg der GDM- Fallzahlen. Dies verdeutlicht nochmals den Einfluss der GDM- Diagnosekriterien auf die Prävalenz des GDM- Rezidivs. Heute sind die Diagnosekriterien streng definiert und inkludieren mehr Patientinnen.[45] An der UFK Rostock orientiert man sich bei der Diagnosestellung an der aktuellen AWMF S3 Leitlinie[17] und darin werden die IADPSG Kriterien[18] empfohlen. Jedoch war es aufgrund des

retrospektiven Designs und der Auswahl der Patientinnen mittels ICD- 10 Kodierung nicht möglich, Ungenauigkeiten bei der Diagnosestellung und Kodierung auszuschließen.

In westlich geprägten Industrienationen nimmt das durchschnittliche Alter von Erstgebärenden seit Jahrzehnten kontinuierlich zu.[46] Dieser auch in Deutschland vorherrschende Trend legt die Vermutung nahe, dass auch die Frauen der Fallgruppe ein hohes Alter bei der Geburt hatten und dass das maternale Alter damit als Risikofaktor einen Einfluss auf die nachgewiesene Rezidivrate nahm. Das maternale Alter konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Zum anderen war das mütterliche Alter der Index- und Folgeschwangerschaft mit dem vergleichbar, welches in Studien mit geringeren Rezidivraten beschrieben wurde.[42,47] Daher ist es unwahrscheinlich, dass das maternale Alter einen großen Einfluss auf die hohe Rezidivrate der vorliegenden Arbeit hatte.

Nach einer Schwangerschaft mit GDM haben betroffene Frauen ein 7,4- bis 8,9- fach erhöhtes relatives Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln.[48,49] Nach Auswertung eines deutschen GDM- Registers manifestiert sich postpartal in 2 % der Fälle ein Diabetes mellitus, bei 37 % der untersuchten Frauen zeigte sich postpartal eine prädiabetische Stoffwechsellage.[50] Aus diesem Grund sollte nach einer Schwangerschaft mit GDM postpartum ein 75 g oGTT durchgeführt werden.[17,51] In der vorliegenden Arbeit war es nicht möglich zu überprüfen, ob dieser Test durchgeführt wurde. Allerdings ist davon auszugehen, dass diese Untersuchung nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen erfolgte.
Die Auswertung internationaler Studien untermauern diese These. Moses et al. zeigten für eine Australische Kohorte, dass nur 62 % der Frauen nach einem GDM an einem Diabestesscreening teilnahmen. Davon erhielten lediglich 56 % einen oGTT, bei den Anderen wurde lediglich ein Nüchternblutzuckerwert beziehungsweise ein HbA1c- Wert bestimmt[52]. In diesem Zusammenhang zeigten Kerimoğlu et al. für eine türkische Kohorte einen Anteil von 48 %, welche nachuntersucht wurden. Nur 12,8 % davon erhielten einen oGTT[53]. Eine Auswertung deutscher Daten zeigt, dass etwa 40 % der Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM an einem postpartalen Diabetesscreening teilnehmen.[50]
Unter den Schwangeren mit GDM- Rezidiv könnten also auch Frauen mit einem nicht diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 enthalten sein. Auch dies könnte eine mögliche Erklärung für die hohe Rezidivrate darstellen.

4.3 BEWERTUNG DER RISIKOFAKTOREN

In der vorliegenden Arbeit konnte die Bedeutung des prägraviden BMI als Risikofaktor hervorgehoben werden. Frauen der GDM- Rezidivgruppe zeigten hier mit 29,5 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft und 31,1 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft im Median signifikant höhere Werte als Frauen der Fallgruppe, die kein GDM in der Folgeschwangerschaft entwickelten (25,3 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft und 26,6 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft). Die Schwangeren der gesunden Kontrollgruppe blieben bei Betrachtung der BMI- Medianwerte im Bereich des Normalgewichts (Indexschwangerschaft 23,2 kg/m^2 und 23,7 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft).

Mittels Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass ein prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 der Indexschwangerschaft als Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv zu werten ist (OR 2,8 [1,3 - 6,2], p=0,007). Interessant scheint in diesem Zusammenhang, dass ein mildes Übergewicht zu Beginn der Indexschwangerschaft (BMI ≥ 25 kg/m^2) noch als nicht signifikanter Risikofaktor zu werten war (OR 2,0 [1,0 - 4,1], p=0,066). Zu Beginn der Folgeschwangerschaft jedoch Signifikanz erlangte (prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2, OR 2,7 [1,3 - 5,8], p=0,007). Es kann somit die Vermutung geäußert werden, dass sich nach einer Schwangerschaft mit GDM der Einfluss des Gewichts als Risikofaktor verschärft.

Im Kontrast zu dieser Erkenntnis stehen Publikationen die keinen Einfluss des prägraviden BMI auf ein GDM- Rezidiv nachweisen konnten.[54,55] Wang et al.[55] untersuchte in diesem Zusammenhang jedoch ausschließlich Frauen mit diätetisch behandeltem GDM in der Indexschwangerschaft. Da der Anteil an Frauen mit insulinpflichtigem GDM in der vorliegenden Arbeit für die Folgeschwangerschaft bei 69,6 % lag, lässt sich schlussfolgern, dass der GDM in der vorliegenden Arbeit schwerwiegender war. Kwak et al[47], Sorbye et al[43] und Wang et al.[42] unterstrichen dagegen den starken Einfluss des prägraviden BMI als Risikofaktor und bestätigen damit die hier vorliegenden Ergebnisse. Als Ursache kann wiederum ein anhaltender ungesunder Lebensstil, der zu Übergewicht und Adipositas führt, vermutet werden.

Im Gegensatz zu zahlreich veröffentlichten Studien[43,54–56] konnte in der vorliegenden Arbeit die Gewichtszunahme zwischen der Index- und Folgeschwangerschaft nicht als Risikofaktor identifiziert werden (Gewichtszunahme ≥ 1,5 kg, OR 1,5 [0,7 - 3,0], p=0,275). Bei Betrachtung der deskriptiven Daten zeigte sich aber ein Hinweis, der diese Hypothese unterstützt. So war ein Anstieg des prägraviden BMI- Median von der Index- zur Folgeschwangerschaft zu beobachten. Dies galt sowohl für Frauen der Fallgruppe mit GDM-Rezidiv (von 29,5 kg/m^2 [24,5 - 34,8] auf 31,1 kg/m^2 [25,6 - 36,6]) als auch für jene der

Fallgruppe ohne GDM- Rezidiv (von 25,3 kg/m^2 [22,4 - 31,4] auf 26,6 kg/m^2 [22,0 - 34,4]), und im geringerem Maße für die Kontrollgruppe (von 23,2 kg/m^2 [20,8 - 25,9] auf 23,7 kg/m^2 [21,3 - 27,6]). Der Anstieg der BMI- Einheiten war somit in der GDM- Rezidivgruppe mit 1,6 kg/m^2 tatsächlich am größten (versus 1,3 kg/m^2 in der Fallgruppe ohne Rezidiv versus 0,5 kg/m^2 in der Kontrollgruppe).

Eine mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz der Gewichtszunahme zwischen den Schwangerschaften lieferten Sorbye et al.[43] und Ehrlich et al.[54], die der Veränderung ganzer BMI- Einheiten eine große Bedeutung zuschrieben. Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass nach einer Schwangerschaft mit GDM eine Verringerung des Gewichts um mehr als 2 BMI- Einheiten das Risiko für ein GDM- Rezidiv um 20 % senkt und eine Erhöhung um 4 BMI- Einheiten das Risiko um 42 % erhöht.[43] Vergleicht man die Gewichtsänderungen mit den vorliegenden Daten, stellt man jedoch fest, dass in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise geringe Änderungen der BMI- Einheiten zwischen den Schwangerschaften zu verzeichnen waren, was den genannten Effekt verschleiern und in der vorliegenden Arbeit zu einer fehlenden Signifikanz führen könnte.

In Übereinstimmung mit Chuang et al.[57] konnte gezeigt werden, dass die Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft und die damit im Zusammenhang stehende exzessive Gewichtszunahme keinen Einfluss auf das erneute Auftreten eines GDM hatte. Im Kontrast zu diesen Ergebnissen konnte Yin et al.[58] nachweisen, dass entsprechend der Empfehlungen des IOM[40] eine exzessive Gewichtszunahme im ersten Trimester der Schwangerschaft als Risikofaktor und eine insuffiziente Gewichtszunahme als protektiver Faktor zu werten ist.[58] Die Arbeiten unterscheiden sich jedoch von der vorliegenden zum einen darin, dass die Gewichtszunahmen für jedes Schwangerschaftstrimester einzeln analysiert wurden. Zum anderen lag der Fokus der zitierten Studien nicht auf dem Vorliegen eines GDM- Rezidivs, sondern auf der Prävalenz eines GDM im Allgemeinen.

Es kann die Hypothese geäußert werden, dass Frauen, mit diagnostiziertem GDM aufgrund der regelmäßigen gynäkologischen Konsultation besser gewichtskontrolliert waren, Beratung zu Ernährung und Lebensstil erhielten und so zumindest während der Schwangerschaft nur moderate Gewichtszunahmen verzeichneten. Diese These wird bei Betrachtung der Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft anhand der deskriptiven Gruppenvergleiche gestützt. Für die Folgeschwangerschaft ließ sich nachweisen, dass Frauen der GDM- Rezidivgruppe im Median eine signifikant niedrigere Gewichtszunahme (10 kg [6 - 14]) innerhalb der Schwangerschaft aufwiesen im Vergleich zu den Frauen der Fallgruppe ohne Rezidiv (12,5 kg [8 - 16,8]) und den Frauen der Kontrollgruppe (13,5 kg [10 - 18]).

In zahlreichen Studien[59–61] konnte gezeigt werden, dass eine positive Familienanamnese mit einer beliebigen Form des Diabetes mellitus ein Risikofaktor für ein GDM darstellt. In Anlehnung an Wang et al.[55] und Kim et al.[51] konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass dies auch für ein GDM- Rezidiv galt (OR 4,3 [1,2 - 15,4], p=0,016). Der positiven Familienanamnese als Risikofaktor können genetische und nicht genetischen Ursachen wie erlernte Verhaltensweisen und Lebensstilführung zu Grunde liegen.[60,61] Im Gegensatz dazu fanden sich auch Studien, die keinen Einfluss der positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer Schwangerschaft mit GDM nachweisen konnten.[42,47]

In bereits veröffentlichten retrospektiven Studien[47,62] konnte nachgewiesen werden, dass Schwangere mit GDM- Rezidiv während der Indexschwangerschaft häufiger mit Insulin behandelt wurden als Frauen ohne Rezidiv. Diese Erkenntnis deckt sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit, in der die Insulintherapie als Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv identifiziert werden konnte (OR 2,3 [1,1 - 4,6], p=0,023). Schwartz et al.[28] bestätigten diesen Zusammenhang in ihrem Review, in dem 6 von 6 Studien eine Insulintherapie als Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv nachweisen konnten. Diesbezüglich konnte jedoch kein Nachweis erbracht werden, dass eine bestimmte tägliche Insulinmenge als Risikofaktor zu werten ist.

Ob das neonatale Geburtsgewicht ab der 90. Perzentile in der Indexschwangerschaft als Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv zu bewerten ist, fanden sich in der aktuellen Literatur inhomogene Ergebnisse. Einige Studien zeigen eindeutig einen Zusammenhang, andere konnten diese Ergebnisse nicht reproduzieren.[28] In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls kein Zusammenhang nachgewiesen werden (OR 0,9 [0,4 - 1,8], p=0,724).

4.4 BEWERTUNG DER RISIKOMODELLE

In einer Vielzahl an Publikationen konnten Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv ermittelt werden, aber es fanden sich keine Arbeiten zu einem prädiktiven Risikomodell für ein GDM-Rezidiv. Donovan et al.[63] und Zheng et al.[64] entwickelten jeweils ein prädiktives Risikomodell für eine Schwangerschaft mit GDM, jedoch für erstgebärende Frauen. Diese Modelle enthielten unter anderem die Prädiktoren positive Familienanamnese und prägravider BMI, was die Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse untermauert. Weitere Parameter dieser Modelle waren das mütterliche Alter, ethnische Zugehörigkeit und die laborchemischen Parameter des Nüchternblutzuckers und der Triacylglycerinspiegel (TAG- Spiegel) im Blut.[63,64]

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels multipler Regressionsanalysen prädiktive Modelle entwickelt, mit dem Ziel, nach einer Schwangerschaft mit GDM das Rezidivrisiko für eine Folgeschwangerschaft zu ermitteln. Bei den hier vorliegenden Prädiktoren sind vor allem die Bedeutung der positiven Familienanamnese und des prägraviden BMI hervorzuheben, die sich in allen untersuchen Modellen wiederfanden.

Der Einfluss der Insulintherapie auf das Auftreten eines GDM- Rezidivs könnte eine Scheinabhängigkeit darstellen, das Vorliegen einer positiven Familienanamnese scheint hier als Confounder zu wirken. Leider konnte für keines der Modelle ein dritter Prädiktor mit aufgenommen werden.

Im Modell eins konnte gezeigt werden, dass das gleichzeitiges Vorliegen einer positiven Familienanamnese und das Vorhandensein eines prägraviden BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft die größte Vorhersagekraft für ein GDM- Rezidiv (OR 10,6 [1,4 - 81,5], p=0,024) unter den entwickelten Modellen aufwies. Im Modell zwei wurden die Prädiktoren positive Familienanamnese und prägravider BMI ≥ 30 kg/m^2 zusammengefasst. Dieses Modell zeigte eine OR von 8,5 [1,1 - 65,6], p=0,040. Das dritte Modell, bestehend aus stattgehabter Insulintherapie und prägravidem BMI ≥ 30 kg/m^2, konnte keinen signifikanten Hinweis für ein GDM- Rezidiv liefern (OR 2,4 [1,0 - 6,0], p=0,055).

Für die generierten Modelle wurden Testgütekriterien entwickelt, dabei zeigten alle Modelle eine niedrige Sensitivität, für das Modell 1: 28,9 %, Modell 2: 16,5 % und Modell 3: 31,3 %. Die Hinzunahme eines dritten Prädiktors führte in keinem Modell zu einer Verbesserung, sondern verschlechterte die Sensitivität zusätzlich.

Die Risikomodelle eins und zwei generierten eine sehr gute Spezifität (96,3 % versus 97,7 %) und damit einhergehend niedrige Falsch- positiv- Raten. Mit einem positiven Ergebnis dieser Modelle kann also durchaus von einem hohen Risiko für ein GDM- Rezidiv ausgegangen werden. Die hohen positiven Vorhersagewerte dieser Modelle (Modell 1: 96,6 %; Modell 2: 95,0 %) scheinen auf den ersten Blick die Bedeutung eines positiven Modellergebnisses zu unterstreichen. Es ist aber zu beachten, dass die Vorhersagewerte von der Prävalenz des GDM- Rezidivs abhängig sind. Da die GDM- Rezidivrate der vorliegenden Arbeit mit 72,3 % sehr hoch ist, handelt es sich also um eine Hochrisikogruppe, in der die Vorhersagewerte generiert wurden. Die Vorhersagekraft scheint in diesem Fall überschätzt.

Generiert eines der Modelle ein negatives Ergebnis, so lässt sich über das Risiko eines GDM- Rezidivs keine fundierte Aussage treffen. Dies zeigt sich anhand der hohen Raten der falsch Negativen (Modell 1: 71,1 % versus Modell 2: 83,5 %). Diese verdeutlichen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen, die ein negatives Modellergebnis aufwiesen, dennoch ein GDM- Rezidiv erlitten. Ursächlich hierfür sind die schlechten Sensitivitäten.

In der Gesamtbewertung der prädiktiven Risikomodelle muss festgestellt werden, dass die Bedeutung auf dem Vorliegen von positiven Modellergebnissen liegt, wobei das Modell eins für diese Annahme den anderen Modellen eindeutig überlegen war. Die genannten Modelle unterlagen jedoch in keiner Weise einem Validierungsprozess. In einem solchen Verfahren, in dem die Modelle innerhalb einer großen Kohorte getestet werden, dürfte mit einer weiteren Verschlechterung der Testgütekriterien zu rechnen sein.

Positiv zu sehen ist, dass alle Modelle für den klinisch tätigen Gynäkologen leicht zu erfassende Prädiktoren enthalten, die bereits in der Frühschwangerschaft genutzt werden können und auf deren Grundlage ein risikoadaptiertes GDM- Screening möglich wird.

In diesem Zusammenhang konnten Hillier et al.[65] zeigen, dass vor allem Frauen mit einem prägraviden BMI ≥ 30 kg/m^2 von einem GDM- Frühscreening im ersten Trimester profitierten. Schwangere mit einer Adipositas per magna erhielten nach einem positiven GDM- Screening in der Frühschwangerschaft gezielte Schulungen zur Ernährungs- und Gewichtsanpassung und konnten damit in Bezug auf das Outcome der Schwangerschaft profitieren. Diese Frauen zeigten eine niedrigere Sectiorate und das Gewicht der Neugeborenen war bei Geburt seltener über der 90. Gewichtsperzentile[65].

4.5 BEWERTUNG DES OUTCOMES

In zahlreichen Publikationen konnte gezeigt werden, dass Frauen und deren Neugeborene nach einer Schwangerschaft mit GDM ein schlechteres Outcome der Schwangerschaft zeigten im Vergleich zu gesunden Frauen. Betroffene Frauen litten häufiger an Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und wurden häufiger mittels Sectio caesarea entbunden.[55,66,67] Für das neonatale Outcome konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass betroffene Neugeborene bei Geburt häufiger eine Schulterdystokie, Nervenparesen, respiratorische Adaptationsstörungen und Hypoglykämien erlitten.[66–69]

In der vorliegenden Arbeit konnte der Nachweis erbracht werden, dass Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv signifikant häufiger mittels Kaiserschnitt entbunden wurden (OR 2,7 [1,7 - 4,2], p<0,001). Die Gründe für die Entscheidung zur Kaiserschnittentbindung sind bekanntermaßen vielfältig[70] und aufgrund des retrospektiven Designs war es in dieser Arbeit nicht möglich die medizinische Indikation zu analysieren.
Wang et al.[55] diskutierten, dass Frauen, die während einer Indexschwangerschaft mittels Kaiserschnitt entbunden wurden, in einer weiteren Folgeschwangerschaft eher geneigt sein könnten, erneut durch einen Kaiserschnitt zu entbinden. Gemäß der aktuell in Deutschland geltenden Leitlinie Sectio ceasarea kommt der Präferenz der Gebärenden bezüglich des Geburtsmodus, neben der Abwägung von Vorteilen und Risiken im Vergleich zur vaginalen Geburt, ebenfalls Bedeutung zu und sollte Berücksichtigung finden.[70] In der vorliegenden Arbeit konnten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Re- Sectiorate gezeigt werden. So wurde bei Frauen der GDM- Rezidivgruppe nach einem Kaiserschnitt häufiger ein Re-Kaiserschnitt in der Folgeschwangerschaft durchgeführt im Vergleich zu den Gesunden der Kontrollgruppe. Unabhängig von der Präferenz der Gebärenden erhöht eine Kaiserschnittentbindung in der Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit einer Re-Sectio [71]. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen vaginalen Geburt liegt lediglich zwischen 56 %[72] und und 80 %[73].
Adipositas in der Schwangerschaft besitzt einen starken und nachweislich unabhängigen Einfluss auf eine fetale Makrosomie[74], welche im Allgemeinen als Geburtsgewicht über 4000 g definiert ist.[75] Es lässt sich vermuten, dass die höheren neonatalen Geburtsgewichte der GDM- Rezidivgruppe einen Einfluss auf die höhere Sectiorate derselben Gruppe nahmen. Denn die Neugeborenen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schwerer und häufiger oberhalb der 90. Geburtsgewichtsperzentile (OR 3,1 [1,8 - 5,3], p<0,001). Einerseits nimmt dies Einfluss auf die individuelle Entscheidung für den geplanten Geburtsmodus, zum anderen kann eine Konversion des Geburtsmodus zur sekundären Sectio möglicherweise häufiger stattgefunden haben.

Auch neonatale Geburtsverletzungen wie Schulterdystokie, Nervenparesen und Frakturen stehen im direkten Zusammenhang mit makrosomen Neugeborenen.[68,76] Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv und einer geburtshilflichen Komplikation im Sinne einer Schulterdystokie gezeigt werden. Dahingehend muss berücksichtigt werden, dass Neugeborene nach einer Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv zwar höhere Geburtsgewichte aufwiesen und im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Mütter häufiger oberhalb der 90. Gewichtsperzentile waren, dies jedoch nicht mit einer Makrosomie gleichzusetzen ist. Diese ist bekanntlich durch das Geburtsgewicht > 4000 g definiert.[75] In der GDM- Rezidivgruppe lag das Geburtsgewicht im Median bei 3720 g [4320 - 3990] und lag damit unterhalb dieses Grenzwertes. Damit ist nachvollziehbar, weshalb trotz schwerer Neugeborener kein erhöhtes Risiko für Geburtsverletzungen nachgewiesen werden konnte.

Nach der Analyse von Frühgeburtlichkeit in den Gruppen konnte eine Entbindung vor der 37. SSW in der GDM- Rezidivgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht häufiger nachgewiesen werden (OR 0,3 [0,1 - 1,1], p=0,062). Es fand sich aber bei deskriptiver Betrachtung des Gestationsalters für die Folgeschwangerschaft ein Gruppenunterschied. Neugeborene der GDM- Rezidivgruppe zeigten ein gering, aber signifikant früheres Gestationsalter im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe (39. SSW [38 - 39] versus 39. SSW [38 - 40], p<0,001). In Zusammenschau mit der Erkenntnis, dass diese Neugeborenen häufiger Geburtsgewichte über der 90. Perzentile aufwiesen, lässt sich mutmaßen, dass den betroffenen Frauen eine möglichst frühzeitige Entbindung nach der 37. SSW aber noch vor Vollendung der 40. SSW nahegelegt und dies auch durch Geburtseinleitung beziehungsweise Kaiserschnittentbindung umgesetzt wurde.

Neonatale Hypoglykämien wurde in der Fallgruppe deskriptiv beschrieben. Für die Kontrollgruppe konnte für diesen Parameter aufgrund fehlender Werte jedoch keine Aussage getroffen werden. Bei Betrachtung des gehäuften postnatalen Aufenthalts von Neugeborenen der GDM- Rezidivgruppe auf neonataler Intensivstation im Vergleich zu Neugeborenen der Kontrollgruppe (OR 2,2 [1,1 - 4,5], p=0,035) ließe sich dies als mögliche Aufnahmeindikationen zur speziellen Überwachung und Therapie diskutieren. Insbesondere da für andere Indikationen zur Aufnahme wie neonatale Azidose, postnatale Anpassungsstörungen im Sinne eines APGAR Score < 7, Entbindung vor der 37. SSW und Geburtsverletzungen kein Nachweis erbracht werden konnte.

4.6 LIMITATION DER STUDIE UND AUSBLICK

Der retrospektiv untersuchte Zeitraum erstreckte sich über sechs Jahre und war vor allem durch die Änderung der Mutterschaftsrichtlinie im März 2012[14] limitiert. Zu diesem Zeitpunkt wurde in Deutschland das zweistufige GDM- Screening eingeführt, welches den 50 g GCT und 75 g oGTT beinhaltet.[14] Der Vergleich von Daten vor dieser Neuerung erschien bei unterschiedlichen Screeningverfahren nicht sinnvoll.

Mit mehr als 2500 Geburten pro Jahr gehört die UFK Rostock zu einem der größten deutschen Geburtszentren. Trotzdem konnten im Studienzeitraum von 2014 bis 2020 nur 159 Frauen mit einer GDM- Schwangerschaft und einer weiteren Folgeschwangerschaft identifiziert werden. Diese geringe Fallzahl erschwert das Vorliegen signifikanter Ergebnisse und schränkt die Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf die Grundgesamtheit deutlich ein. Um höhere Fallzahlen für zukünftige Untersuchungen zu generieren, scheint ein multizentrisches Vorgehen sinnvoll. Sorbye et al.[43] konnten deutlich mehr Daten (N=4.078) durch den Zugriff auf eine medizinische Geburtsdatenbank in Schweden und Norwegen generieren. Dabei wurden die Daten aus einem Zeitraum von 22 Jahren erfasst und analysiert. Die Arbeit von Wang et al.[42] ist dagegen mit der vorliegenden vergleichbar. Auch hier konnten retrospektiv in einem Zeitraum von fünf Jahren nur 142 Patientinnen mit einer GDM-Indexschwangerschaft und einer Folgeschwangerschaft eingeschlossen werden. Dies unterstreicht nochmals, dass die Fallzahl retrospektiver, monozentrischer Studien begrenzt ist.

Prospektiv angelegte Kohortenstudien werden im Vergleich zu retrospektiven Studien einer höheren Evidenzklasse zugeordnet und können besser Aussagen zu kausalen Zusammenhängen treffen.[77] Vergegenwärtigt man sich die in der vorliegenden retrospektiven Arbeit generierte niedrige Fallzahl, führt dies abermals vor Augen, dass prospektive Kohortenstudien eines multizentrischen Studiendesign bedürfen.

Darüber hinaus war die Qualität der Daten aufgrund unvollständiger beziehungsweise fehlender Angaben eingeschränkt. Insbesondere die Blutzuckerwerte des zweistufigen GDM-Screenings waren unvollständig, sodass eine Auswertung nicht möglich war. Auch für die täglich maximale Insulindosis fehlten 32,6 % der Werte.

Zudem wurde großteils, wie in der tägliche klinischen Routine üblich, lediglich bei den Neugeborenen der exponierten Gruppe postnatal Blutzuckerwerte gemessen, was zu zahlreichen Datenlücken führte. Ein Vergleich mit Neugeborenen aus der Kontrollgruppe beziehungsweise aus der Gruppe ohne GDM- Rezidiv konnte demzufolge nicht durchgeführt

werden. Somit lässt sich in der vorliegenden Arbeit für den Outcomeparameter postnatale Hypoglykämie des Neugeborenen nach einer Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv keine Aussage treffen.

Eine weitere Limitation ist, dass der Prädiktor positive Familienanamnese nur für die Fallgruppe ermittelt werden konnte, da dies in den vorliegenden Rohdaten nur im Falle einer Schwangerschaft mit GDM erfragt und dokumentiert wurde. Trotzdem fanden sich viele fehlende Werte innerhalb der Fallgruppe.

Die Indikationen zur Kaiserschnittentbindung sind vielfältig[70]. In der vorliegenden Studie war es nicht möglich diese nachzuvollziehen. Es besteht also die Möglichkeit, dass neben der Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv auch andere Umstände Einfluss auf die hohe Sectiorate nahmen.

Kritisch muss gesehen werden, dass es nicht möglich war laborchemische Ergebnisse in die Untersuchung mit einzubringen. Die Werte des zweistufigen GDM- Screenings (50 g GCT und 75 g oGTT) wurden ausschließlich für die Frauen der Fallgruppe dokumentiert. Es musste jedoch festgestellt werden, dass die Rate an fehlenden Werten derart hoch war, dass keine Auswertung erfolgen konnte. Auch was die Auswertung des postpartalen oGTT anging, konnte nicht überprüft werden, ob dieser Test durchgeführt wurde. Die Bedeutung dieser Werte ist sowohl für die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 nach einer GDM-Schwangerschaft als auch als prädiktiver Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv diskutiert worden. Weitere laborchemische Stoffwechselparameter wie HbA1c- Wert, Nüchterninsulinwert, TAG- Spiegel, Insulinsensitivität und C- Peptidplasmakonzentration konnten im Rahmen des retrospektiven Designs ebenfalls nicht erhoben werden. In diesem Zusammenhang konnten Kotzaeridi et al.[78] in ihrer Studie die Bedeutung von laborchemischen Parametern des Fett- und Glucosemetabolismus bereits in der 13. SSW als Prädiktor für ein GDM- Rezidiv hervorheben. Darin konnte retrospektiv gezeigt werden, dass Frauen noch vor der Diagnosestellung eines GDM- Rezidivs höhere, aber nicht pathologische Werte für Parameter wie Nüchternblutzuckerwerte, HbA1c, TAG- Spiegel, nüchtern C- Peptid und Nüchterninsulin hatten.[78] Diese Ergebnisse unterstreichen damit, dass der Weg zu einem GDM- Rezidiv metabolisch früh eingeschlagen wird und eine frühzeitige Risikoabschätzung unabdingbar erscheint, um den Patientinnen Beratung, Prävention und gegebenenfalls eine adäquate Therapie zukommen zu lassen.

Hinsichtlich der Datenqualität lässt sich zusammenfassen, dass in einem prospektiven Studiendesign Daten mit einem höheren Evidenzgrad erhoben und Datenlücken hinsichtlich GDM spezifischer Anamnese und Laboruntersuchungen geschlossen werden könnten.

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe wurde im genannten Studienzeitraum anhand des Alters durchgeführt. Damit konnten zwar Vergleiche hinsichtlich des Risikofaktors Alter zwischen den Subgruppen der Folgeschwangerschaft GDM- Rezidiv und ohne Rezidiv erfolgen, ein Vergleich mit der Kontrollgruppe war damit aber nicht möglich.

Für die ermittelten prädiktiven Risikomodelle konnten jeweils nur zwei Prädiktoren ermittelt werden. Der Versuch einen dritten Prädiktor einzubringen, führte zu keiner Verbesserung der Modellqualität. Potential könnte die Einbeziehung laborchemischer Parameter haben, welche bereits als Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv identifiziert wurden.[78]

Hinsichtlich der ermittelten Testgütekriterien muss kritisch angemerkt werden, dass die ermittelten Regressionsmodelle keiner unabhängigen Validierung unterlagen. In einem solchem Validierungsprozess dürften die ermittelten Modelle bezüglich ihrer Testgüte nochmals deutlich schlechter abschneiden.

Zukünftig scheint ein multizentrisch prospektives Vorgehen unter Einbeziehung klinischer und laborchemischer Parameter der Schlüssel zur erfolgreichen Entwicklung eines Risikoscores zu sein, um die Risikoabschätzung für ein GDM- Rezidiv deutlich zu verbessern.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund/Ziele

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine Glucosetoleranzstörung, die erstmals innerhalb einer bestehenden Schwangerschaft einsetzt. Weltweit ist die Prävalenz eines GDM steigend. Nach einer Schwangerschaft mit GDM haben Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein GDM- Rezidiv in einer Folgeschwangerschaft. Ein GDM ist mit einem schlechteren maternalen und neonatalen Outcome assoziiert. Ziel dieser Arbeit war es, Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv zu identifizieren und ein prädiktives Risikomodell zu entwickeln, um die Möglichkeiten der präkonzeptionellen Prävention für die Folgeschwangerschaft nutzen zu können.

Methoden

Mittels retrospektiver Kohortenanalyse wurden im Zeitraum zwischen 2014 und 2020 159 Frauen mit diagnostiziertem GDM anhand des ICD- 10 Codes O24.4 (Diabetes mellitus, während der Schwangerschaft auftretend) untersucht, welche im genannten Zeitraum mindestens eine weitere Schwangerschaft hatten. Dieser Fallgruppe wurde eine Kontrollgruppe von 318 Frauen ohne GDM zugeordnet. Die Frauen wurden anhand ihres Alters zum Zeitpunkt der Schwangerschaft gematcht.

Ergebnisse

Nach einer Schwangerschaft mit GDM entwickelten 72,3 % der Frauen ein Rezidiv in der Folgeschwangerschaft. Als Risikofaktoren für ein GDM- Rezidiv konnten eine positive Familienanamnese (OR 4,3 [1,2 - 15,4], p=0,016), ein prägravider Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m^2 in der Indexschwangerschaft (OR 2,8 [1,3 - 6,2], p=0,007), ein prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft (OR 2,7 [1,3 - 5,8], p=0,007) und eine Insulintherapie während der Indexschwangerschaft (OR 2,3 [1,1 - 4,6], p=0,023) identifiziert werden. Das beste prädiktive Risikomodell beinhaltete die Prädiktoren positive Familienanamnese und prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 in der Folgeschwangerschaft (OR 10,6 [1,4 - 81,5], p=0,024).

Schlussfolgerung

Übergewicht ist signifikant mit dem Risiko eines GDM- Rezidivs assoziiert. Es stellt einen starken, aber beeinflussbaren Risikofaktor dar und bietet damit Möglichkeiten der Prävention. Die vorliegende Arbeit konnte ein prädiktives Risikomodell hinsichtlich eines GDM- Rezidivs entwickeln. Für zukünftige Studien ist ein multizentrisches und prospektives

Vorgehen wünschenswert, um größere Fallzahlen zu generieren und durch Einbeziehung laborchemischer Parameter Risikomodelle mit mehr Variablen erstellen zu können.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Supplement_1):S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002

2. Reitzle L, Schmidt C, Heidemann C, et al. Gestational diabetes in Germany: Development of screening participation and prevalence. *J Health Monit*. 2021;6(2):3-18. doi:10.25646/8325

3. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol*. 2021;12:691033. doi:10.3389/fendo.2021.691033

4. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1314-1319. doi:10.2337/dc06-2517

5. Bottalico JN. Recurrent Gestational Diabetes: Risk Factors, Diagnosis, Management, and Implications. *Seminars in Perinatology*. 2007;31(3):176-184. doi:10.1053/j.semperi.2007.03.006

6. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):7. doi:10.1007/s11892-015-0699-x

7. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *IJMS*. 2018;19(11):3342. doi:10.3390/ijms19113342

8. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2003;19(4):259-270. doi:10.1002/dmrr.390

9. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(6 Pt 1):1667-1672. doi:10.1016/0002-9378(91)90012-g

10. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140(7):730-736.

11. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. 2001;86(2).

12. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-281. doi:10.1111/dme.12381

13. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and Macrosomia in the Fetus of the Diabetic Mother. *Diabetes Care*. 1994;17(7):640-648. doi:10.2337/diacare.17.7.640

14. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien): Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes vom

15.12.2011. Accessed August 17, 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2557/2011-12-15_Mu-RL_Screening_GDM_ZD.pdf

15. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2477-2486. doi:10.1056/NEJMoa042973

16. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339-1348. doi:10.1056/NEJMoa0902430

17. Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) – Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(12):1219-1231. doi:10.1055/a-0659-2596

18. 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*. 2010;33(3):676-682. doi:10.2337/dc09-1848

19. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943

20. Sermer M, Naylor CD, Farine D, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B33-42.

21. Lewis GF, McNally C, Blackman JD, Polonsky KS, Barron WM. Prior feeding Alters the Response to the 50-g Glucose Challenge Test in Pregnancy: The Staub-Traugott Effect revisited. *Diabetes Care*. 1993;16(12):1551-1556. doi:10.2337/diacare.16.12.1551

22. Çetin M, Çetin A. Time-dependent gestational diabetes screening values. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1997;56(3):257-261. doi:10.1016/S0020-7292(96)02831-7

23. Goldberg RJ, Ye C, Sermer M, et al. Circadian Variation in the Response to the Glucose Challenge Test in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1578-1584. doi:10.2337/dc11-2217

24. Kirkpatrick C, Schwers J, Désir D. Prenatal screening for gestational diabetes throughout office hours. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1988;27(4):299-306. doi:10.1016/0028-2243(88)90042-1

25. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, et al. Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996-2014. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):177.e1-177.e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.10.007

26. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1590-1596. doi:10.2337/dc13-2717

27. Jovanovič L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(7):707-716. doi:10.1002/dmrr.2656

28. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. Risk factors of gestational diabetes mellitus recurrence: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016;53(3):662-671. doi:10.1007/s12020-016-0922-9

29. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1378-1384. doi:10.3945/ajcn.111.033217

30. Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M, et al. Primary Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Large-for-Gestational-Age Newborns by Lifestyle Counseling: A Cluster-Randomized Controlled Trial. Ludwig D, ed. *PLoS Med*. 2011;8(5):e1001036. doi:10.1371/journal.pmed.1001036

31. Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(7). doi:10.1002/14651858.CD009021.pub2

32. Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006674. doi:10.1002/14651858.CD006674.pub2

33. Luoto RM, Kinnunen TI, Aittasalo M, et al. Prevention of gestational diabetes: design of a cluster-randomized controlled trial and one-year follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:39. doi:10.1186/1471-2393-10-39

34. Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Eggebø TM, Carlsen SM, Mørkved S. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):29-36. doi:10.1097/AOG.0b013e3182393f86

35. Callaway LK, Colditz PB, Byrne NM, et al. Prevention of gestational diabetes: feasibility issues for an exercise intervention in obese pregnant women. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1457-1459. doi:10.2337/dc09-2336

36. Pole JD, Dodds LA. Maternal outcomes associated with weight change between pregnancies. *Can J Public Health*. 1999;90(4):233-236. doi:10.1007/BF03404122

37. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9542):1164-1170. doi:10.1016/S0140-6736(06)69473-7

38. Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology*. 2004;15(6):733-737. doi:10.1097/01.ede.0000142151.16880.03

39. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Diagnosis, Therapy and Follow-Up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(07):395-405. doi:10.1055/s-0034-1366412

40. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. (Rasmussen KM, Yaktine AL, eds.). National Academies Press (US); 2009. Accessed July 21, 2022. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/

41. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk*. 2006;66(10):956-970. doi:10.1055/s-2006-924458

42. Wang YY, Liu Y, Li C, et al. Frequency and risk factors for recurrent gestational diabetes mellitus in primiparous women: a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19. doi:10.1186/s12902-019-0349-4

43. Sorbye L, Cnattingius S, Skjaerven R, et al. Interpregnancy weight change and recurrence of gestational diabetes mellitus: a population-based cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2020;127(13):1608-1616. doi:10.1111/1471-0528.16364

44. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(3):480-486. doi:10.1007/s00125-010-2005-4

45. Szmuilowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2019;48(3):479-493. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.001

46. Nabukera S, Wingate MS, Alexander GR, Salihu HM. First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med*. 2006;51(9):676-682.

47. Kwak SH, Kim HS, Choi SH, et al. Subsequent Pregnancy After Gestational Diabetes Mellitus: Frequency and risk factors for recurrence in Korean women. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1867-1871. doi:10.2337/dc08-0384

48. You H, Hu J, Liu Y, Luo B, Lei A. Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2021;154(1):62-77. doi:10.4103/ijmr.IJMR_852_18

49. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9677):1773-1779. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5

50. Adamczewski H. Diabetologische Versorgung von Frauen mit Gestationsdiabetes in Deutschland. *Diabetologie*. 2023;19(5):585-596. doi:10.1007/s11428-023-01071-y

51. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2014;31(3):292-301. doi:10.1111/dme.12382

52. Moses RG, Suthers R, van Gemert TE, Martin MB, Webb AJ. Gestational diabetes – Major problems with post-partum testing. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;61(4):536-539. doi:10.1111/ajo.13312

53. Kerimoğlu ÖS, Yalvaç S, Karcaaltıncaba D, Kandemir Ö, Altınbaş SK, Dede H. Early post-partum diabetes mellitus screening rates in patients with history of gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(6):613-616. doi:10.1007/s00404-009-1258-y

54. Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in Body Mass Index Between Pregnancies and the Risk of Gestational Diabetes in a Second Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1323-1330. doi:10.1097/AOG.0b013e31821aa358

55. Wang N, Lu W, Xu Y, et al. Recurrence of diet-treated gestational diabetes in primiparous women in northern Zhejiang, China: Epidemiology, risk factors and implications. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(8):1391-1396. doi:10.1111/jog.13688

56. Nohira T, Kim S, Nakai H, Okabe K, Nohira T, Yoneyama K. Recurrence of gestational diabetes mellitus: Rates and risk factors from initial GDM and one abnormal GTT value. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;71(1):75-81. doi:10.1016/j.diabres.2005.05.011

57. Chuang Y, Huang L, Lee W, Shaw SW, Chu F, Hung T. The association between weight gain at different stages of pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2022;13(2):359-366. doi:10.1111/jdi.13648

58. Yin A, Tian F, Wu X, et al. Excessive gestational weight gain in early pregnancy and insufficient gestational weight gain in middle pregnancy increased risk of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(9):1057-1063. doi:10.1097/CM9.0000000000001972

59. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2004;21(2):103-113. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x

60. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(6):775-787. doi:10.1017/S0007114510001741

61. Lewandowska M. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Risk for Declared Family History of Diabetes, in Combination with BMI Categories. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):6936. doi:10.3390/ijerph18136936

62. Egan AM, Enninga EAL, Alrahmani L, Weaver AL, Sarras MP, Ruano R. Recurrent Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review and Single-Center Experience. *J Clin Med*. 2021;10(4):569. doi:10.3390/jcm10040569

63. Donovan BM, Breheny PJ, Robinson JG, et al. Development and validation of a clinical model for preconception and early pregnancy risk prediction of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215173. doi:10.1371/journal.pone.0215173

64. Zheng T, Ye W, Wang X, et al. A simple model to predict risk of gestational diabetes mellitus from 8 to 20 weeks of gestation in Chinese women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:252. doi:10.1186/s12884-019-2374-8

65. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro C, Van Marter JL. Impact of earlier gestational diabetes screening for pregnant people with obesity on maternal and perinatal outcomes. *Journal of Perinatal Medicine*. 2022;50(8):1036-1044. doi:10.1515/jpm-2021-0581

66. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: The effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;47(4):307-312. doi:10.1111/j.1479-828X.2007.00743.x

67. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(5):467.e1-467.e6. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.032

68. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(3):199-203. doi:10.3109/14767050903550659

69. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381-392. doi:10.2337/dc18-2021

70. Louwen F, Wagner U, Abou-Dakn M, et al. Caesarean Section. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/084, June 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(8):896-921. doi:10.1055/a-1529-6141

71. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2477-2486. doi:10.1056/NEJMoa042973

72. Stone C, Halliday J, Lumley J, Brennecke S. Vaginal births after Caesarean (VBAC): a population study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2000;14(4):340-348. doi:10.1046/j.1365-3016.2000.00299.x

73. Cowan RK, Kinch R a. H, Ellis B, Anderson R. Trial of Labor Following Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 1994;83(6):933.

74. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004;191(3):964-968. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.052

75. Araujo Júnior E, Peixoto AB, Zamarian ACP, Elito Júnior J, Tonni G. Macrosomia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;38:83-96. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.08.003

76. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *The Lancet*. 2009;373(9677):1789-1797. doi:10.1016/S0140-6736(09)60515-8

77. Marx RG, Wilson SM, Swiontkowski MF. Updating the Assignment of Levels of Evidence. *JBJS*. 2015;97(1):1. doi:10.2106/JBJS.N.01112

78. Kotzaeridi G, Blätter J, Eppel D, et al. Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: To Assess Glucose Metabolism and Clinical Risk Factors at the Beginning of a Subsequent Pregnancy. *JCM*. 2021;10(20):4794. doi:10.3390/jcm10204794

VII. ANHANG

7.1 CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Vorname, Name:	Stephan Hahn
Geburtsdatum:	04.01.1990
Geburtsort:	Frankenberg/Sa.

Hochschulausbildung

2024	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Approbation
2023	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2019	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2016	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Rostock

Wissenschaftlicher Werdegang

2020	Beginn der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Rostock Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Johannes Stubert

Schulausbildung

2009	Abitur am Beruflichen Schulzentrum für Wirtschaft II in Chemnitz

7.2 PUBLIKATIONSLISTE

Volltextpublikation

Hahn S, Körber S, Gerber B, Stubert J.. Prediction of recurrent gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Archives of Gynecology and Obstetrics (2023) 307:689–697.

Vortrag:

Hahn S. Risikofaktoren für die Entwicklung eines erneuten Gestationsdiabetes in der Folgeschwangerschaft – eine retrospektive Kohortenanalyse. 30. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatal Medizin, 26.11.2021.

7.3 THESEN

1. Nach einer Schwangerschaft mit GDM ist das Risiko eines Rezidivs in einer Folgeschwangerschaft mit 72,3 % sehr hoch.
2. Eine positive Familienanamnese für jede Art eines Diabetes mellitus bei Verwandten ersten Grades stellt einen starken Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv dar (OR 4,3 [1,2 - 15,4], p=0,016).
3. Prägravides Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m^2) ist mit einem GDM- Rezidiv assoziiert (OR 2,7 [1,3 - 5,8], p=0,007).
4. Eine prägravide Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2) vor einer Schwangerschaft mit GDM erhöht auch in späteren Schwangerschaften das GDM- Rezidivrisiko (OR 2,8 [1,3 - 6,2], p=0,007).
5. Eine vorausgegangene Insulintherapie ist ein Risikofaktor für ein GDM- Rezidiv (OR 2,3 [1,1 - 4,6], p=0,023).
6. Die eingesetzte Insulindosis ist für die Abschätzung des GDM- Rezidivs nicht bedeutsam.
7. Die Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft, das neonatale Geburtsgewicht und das Intervall zwischen zwei Schwangerschaften waren nicht mit einem GDM- Rezidiv assoziiert.
8. Das neonatale Outcome nach einer Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv ist im Vergleich zu Gesunden schlechter. Die Neugeborenen befinden sich häufiger oberhalb der 90. Gewichtsperzentile (OR 3,1 [1,8 - 5,3], p<0,001) und müssen häufiger auf einer neonatalen Intensivstation behandelt werden (OR 2,2 [1,1 - 4,5], p=0,035).
9. Nach einer Schwangerschaft mit GDM- Rezidiv entbinden Frauen häufiger mittels Sectio caesarea im Vergleich zu Gesunden (OR 2,7 [1,7 - 4,2], p<0,001).
10. Das gleichzeitige Vorliegen der Prädiktoren positive Familienanamnese und prägravider BMI ≥ 25 kg/m^2 hat in der vorliegenden Kohorte die höchste Assoziation für ein GDM- Rezidiv (OR 10,6 [1,4 - 81,5], p=0,024).

7.4 DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Johannes Stubert für die Vergabe des Themas und das damit verbundene Vertrauen. Danke für die wirklich hervorragende Betreuung, die Ermutigung, die Ergebnisse auch wissenschaftlich zu veröffentlichen und die Erfahrungen die damit verbunden waren. Danke für die vielen konstruktiven Anregungen und die mitreißende Begeisterung für das Thema und die sehr gute Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Frank Weber, der mir mit seiner statistischen Expertise beratend zur Seite stand.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern Gerlinde und Frank Hahn, die immer an meine Ziele glauben und mich stets mit voller Kraft unterstützen. Danke für eure Unterstützung und die liebevolle Betreuung unserer Kinder.

Mein größter Dank aber gilt meiner Frau Dr. med. Heike Sieglitz für ihr Verständnis, ihre Motivation und ihren uneingeschränkten Rückhalt. Danke für die zahlreichen Inspirationen und Anmerkungen während der gesamten Promotion, ohne Dich wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

7.5 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock _____ _____

(Abgabedatum) (Vollständige Unterschrift)