

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt  
Diabetes Zentrum der Ludwig-Maximilian-Universität München

**Verbesserte Risikostratifizierung nach  
Schwangerschaftsdiabetes**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Kerstin Yü-Shiuan Martin

aus Herrenberg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. Andreas Lechner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény  
Prof. Dr. Franz Kainer  
PD Dr. Martin Füchtenbusch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) .....	1
1.1.1 Gestationsdiabetes (GDM).....	1
1.1.2 Zusammenhang von GDM und T2D.....	3
1.2 Aktuelle Risikoprädiktion nach einem GDM .....	4
1.2.1 Postpartaler oGTT .....	4
1.2.2 Bisherige Risikoprognosemodelle für Frauen nach einem GDM mit T2D Risiko	4
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>7</b>
3.1 Studiendesign .....	7
3.2 Studienkollektiv .....	7
3.3 Ablauf der PPS-Diab-Studie .....	8
3.4 Datenauswertung und statistische Methoden .....	16
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
4.1 Charakteristika des Studienkollektivs .....	18
4.2 Diagnose eines gestörten postpartalen Glukosestoffwechsels ausschließlich durch eine Nüchternblutabnahme .....	19
4.2.1 Deskriptive Ergebnisse der Nüchternblutabnahme.....	19
4.2.2 Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells der Nüchternblutabnahme ..	22
4.2.3 Gütekriterien der Nüchternblutabnahme als Prädiktion für T2D.....	24
4.3 Diagnose eines gestörten postpartalen Glukosestoffwechsels durch eine Gelegenheitsblutabnahme.....	26
4.3.1 Deskriptive Ergebnisse der Gelegenheitsblutabnahme .....	26

4.3.2 Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells der Gelegenheitsblutabnahme .....	29
4.3.3 Gütekriterien der Gelegenheitsblutabnahme als Prädiktion für T2D .....	31
4.4 Prädiktion postpartaler Follow-up oGTT .....	32
4.4.1 Deskriptive Ergebnisse des Follow-up oGTT .....	32
4.4.2 Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells des Follow-up oGTT .....	34
4.4.3 Gütekriterien des Follow-up oGTT als Prädiktion für T2D .....	37
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>38</b>
5.1 Einmalige Blutabnahme statt postpartalem oGTT.....	38
5.2 Verbesserung der Vorhersagequalität des postpartalen oGTT durch zusätzliche Parameter .....	39
5.3 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	42
<b>6 Schlussfolgerungen und Ausblick .....</b>	<b>43</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung und Lebenslauf.....</b>	<b>50</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>51</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzwerte für GDM bei 75-g-oGTT nach Praxisleitlinien der DDG .....	2
Tabelle 2: Beschreibung, Verarbeitung und Grund der Nüchternblutabnahme bei jeder Visite .....	10
Tabelle 3: Blutabnahme zu den Zeitpunkten 30,60, 90 und 120 Min bei oGTT .....	11
Tabelle 4: Richtwerte der DDG zur Einstufung von IFG, IGT und T2D .....	12
Tabelle 5: Beschreibung der Urinabnahme und Verarbeitung vor Testbeginn.....	14
Tabelle 6: Reihenfolge der ivGTT Nüchternblutabnahme.....	15
Tabelle 7: ivGTT Blutabnahme nach 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten .....	15
Tabelle 8: Baseline Charakteristika bei Nüchternblutabnahme normoglykäm (NGT) vs. gestörte Glukosetoleranz (IGT) bei Frauen nach GDM .....	20
Tabelle 9: Univariate logistische Regressionsmodelle Nüchternblutabnahme bei Frauen nach einem GDM.....	23
Tabelle 10: Multivariates logistisches Regressionsmodell Nüchternblutabnahme bei Frauen nach einem GDM.....	24
Tabelle 11: Vierfeldertafel Modell Nüchternblutabnahme pathologische Glukosetoleranz (PGT) vs. normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM .....	26
Tabelle 12: Baseline Charakteristika bei Gelegenheitsblutabnahme normoglykäm (NGT) vs. pathologische Glukosetoleranz (PGT); ausschließlich nahrungsabhängige Laborparameter .....	27
Tabelle 13: Univariate logistische Regressionsmodelle Gelegenheitsblutabnahme bei Frauen nach einem GDM.....	30
Tabelle 14: Multivariates logistisches Regressionsmodell Gelegenheitsblutabnahme bei Frauen nach einem GDM.....	31
Tabelle 15: Vierfeldertafel Modell Gelegenheitsblutabnahme pathologische Glukosetoleranz (PGT) vs. normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM .....	32
Tabelle 16: Baseline Charakteristika bei Follow-up-oGTT normoglykäm (NGT) vs. pathologische Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach einem GDM .....	33
Tabelle 17: Univariate logistische Regressionsmodelle Follow-up-oGTT bei Frauen nach einem GDM .....	35
Tabelle 18: Multivariates logistisches Regressionsmodell Follow-up-oGTT bei Frauen nach einem GDM.....	36
Tabelle 19: Vierfeldertafel Modell Follow-up oGTT bei Frauen nach einem GDM .....	37

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart des Studienkollektivs der PPS-Diab-Studie .....	18
Abbildung 2: Vergleich Alter zwischen gestörter Glukosetoleranz (IGT) und normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Nüchternblutabnahme .....	21
Abbildung 3: Vergleich Triglyceride zwischen gestörter Glukosetoleranz (IGT) und normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Nüchternblutabnahme .....	22
Abbildung 4: ROC-Kurve für die Prädiktion von IGT mittels multivariatem logistischen Regressionsmodell aus Tabelle 10 .....	25
Abbildung 5: Vergleich HDL-Cholesterin zwischen normoglykäm (NGT) und pathologische Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach GDM im Modell Gelegenheitsblutabnahme .....	28
Abbildung 6: Vergleich HbA1c zwischen normoglykäm (NGT) und pathologischer Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Gelegenheitsblutabnahme .....	29
Abbildung 7: ROC-Kurve für die Prädiktion von PGT mittels multivariatem logistischen Regressionsmodell aus Tabelle 14 .....	31
Abbildung 8: Vergleich Nüchternglukose zwischen normoglykäm (NGT) vs. pathologische Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Follow-up-oGTT .....	34
Abbildung 9: ROC-Kurve für die Prädiktion des Follow-up oGTT mittels multivariatem logistischen Regressionsmodell aus Tabelle 19.....	37

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association, American Diabetes Association
BMI	Body-Mass-Index
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
GDM	Gestationsdiabetes
HOMA	Homeostatis Model Assessment
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
ivGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
NEFA	Nicht veresterte freie Fettsäuren
NGT	Normale Glukosetoleranz, normoglykämie Glukosetoleranz
oGTT	Orales Glukosetoleranztest
PPS-Diab	Prädiktion Prävention und Subklassifikation von Typ 2 Diabetes
ROC	Receiver Operating Characteristic
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
WHR	Waist-To-Hip-Ratio

## 1 Einleitung

### 1.1 Diabetes mellitus Typ 2 (T2D)

Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie<sup>1</sup>. In der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands liegt die Prävalenz des T2D bei insgesamt 7,2 %<sup>2</sup>. Weltweit wird die Zahl der Erkrankten auf ca. 380 Millionen geschätzt, wobei eine steigende Tendenz zu erkennen ist<sup>3</sup>.

Ursächlich für T2D ist eine Insulinresistenz von insulinsensitivem Muskel-, Fett- oder Lebergewebe, sowie eine verminderte Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas, woraus ein relativer Insulinmangel resultiert. Langzeitfolgen der Erkrankung sind unter anderem Mikro- und Makroangiopathie sowohl im Herz-Kreislauf-System, als auch in den Nerven, den Nieren und den Augen. Außerdem stellt T2D ein zunehmendes gesellschaftliches Problem dar, da es sich negativ auf die Lebensqualität und die Überlebenszeit auswirkt und einen wachsenden volkswirtschaftlichen Kostenfaktor darstellt<sup>4</sup>.

Eine Kombination von Risikofaktoren, insbesondere genetische Prädisposition, Bewegungsmangel und ungesunde Ernährung, spielen bei der T2D-Entstehung eine zentrale Rolle<sup>5</sup>. T2D geht oft mit anderen Symptomen des metabolischen Syndroms, wie Hypertonie, Hyperlipidämie und zentrale Adipositas, einher<sup>6</sup>.

Die Diagnosestellung des T2D erfolgt mit venös abgenommenem Blutplasma und standardisierten Laborgeräten. Per Definition leidet man unter Diabetes bei:

- Nüchternplasmaglukose  $\geq 126$  mg/dl
- Gelegenheitsplasmaglukose  $\geq 200$ mg/dl
- oraler Glukose Toleranztest-2h-Wert im venösen Plasma  $\geq 200$ mg/dl

2010 wurden die Richtlinien der American Diabetes Association (ADA) überarbeitet und einen HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  als weiteres Diagnosekriterium aufgenommen<sup>6</sup>.

#### 1.1.1 Gestationsdiabetes (GDM)

Gestationsdiabetes (GDM) ist eine erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Ursächlich ist eine physiologische Insulinresistenz durch antiinsuläre Hormone wie Prolaktin, Progesteron, Östrogen und Plazentalaktogen in der zweiten Schwangerschaftshälfte<sup>7</sup>. Frauen mit GDM können diesen Mehrbedarf an Insulin nicht kompensieren und es kommt zu einem Blutzuckeranstieg<sup>7</sup>. Prädisponierende Faktoren sind wie bei T2D familiäre Diabetesbelastung, Adipositas, Mangel an Bewegung,

höheres Alter und metabolisches Syndrom. Hinzu kommt das Polyzystische Ovarsyndrom als spezielles Krankheitsbild junger Frauen<sup>8</sup>.

In Deutschland liegt die Prävalenz des GDM bei 4,5% (2014)<sup>9</sup>, womit die Erkrankung zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen zählt. Zu den Risiken eines GDM gehören Präeklampsie, fetale Makrosomie und vermehrte Kaiserschnittentbindungen sowie Schulterdystokie<sup>10</sup>. Aufgrund dieser Risiken ist es wichtig, GDM rechtzeitig zu diagnostizieren und effektiv zu behandeln.

Zur Diagnosestellung eines GDM wurde 1964 erstmals ein oraler Glukose Toleranztest (oGTT) eingesetzt<sup>11</sup>. Die Diagnosekriterien wurden danach stetig weiter standardisiert und anhand von klinischen Endpunkten angepasst. Heute erfolgt in Deutschland ein universelles Screening auf GDM zwischen den Schwangerschaftswochen 24+0 bis 27+6. Hierbei wird ein 50-g-oGTT durchgeführt, bei dem 50g Glukose eingenommen wird und der Blutzuckerwert nach einer Stunde getestet wird. Alternativ gibt es auch den 75-g-oGTT, bei dem 75g Glukose eingenommen wird und der Blutzuckerwert nach ein und nach zwei Stunden überprüft wird. Das aktuelle Vorgehen basiert vor allem auf der 2008 veröffentlichten HAPO-Studie (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome)<sup>12</sup>. In der Folge dieser Studie legte eine internationale Konsensgruppe (IADPSG) die aktuell gültigen Grenzwerte fest, die auch in die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) übernommen wurden. Folgende Werte werden definiert<sup>9</sup>:

**Tabelle 1: Grenzwerte für GDM bei 75-g-oGTT nach Praxisleitlinien der DDG**

<b>Zeitabstände</b>	<b>Blutzuckerwert</b>
nüchtern	≥ 92 mg/dl
1h-Wert	≥ 180 mg/dl
2h-Wert	≥ 153 mg/dl

Seit 2012 wird in der deutschen Mutterschaftsrichtlinie ein 50-g-oGTT bei Frauen ohne Risikofaktoren als Screening vorgesehen, der von den Krankenkassen finanziert wird. Kommt es mit dem 50-g-oGTT zu einem auffälligen Testergebnis (≥ 135 mg/dl nach einer Stunde), wird ein 75-g-oGTT durchgeführt. Die Aussagekraft des 50-g-oGTT wird jedoch kontrovers diskutiert, da dieser auch bei nicht nüchternen Schwangeren durchgeführt wird<sup>13</sup>.

Die Therapie des GDM besteht aus einer Kombination aus einer Ernährungsumstellung, begrenzter Gewichtszunahme und vermehrten körperlichen Aktivität. Ungefähr 20% der Schwangeren mit GDM müssen sich zusätzlich Insulin injizieren.

### 1.1.2 Zusammenhang von GDM und T2D

Frauen mit einem GDM haben nach der Schwangerschaft ein siebenfach erhöhtes Risiko an T2D zu erkranken<sup>14</sup>. Die Inzidenz von T2D nach GDM wird in unterschiedlichen Studien zwischen 2,6-70% angegeben, wobei ein Höhepunkt der T2D-Inzidenz fünf Jahre nach der Indexschwangerschaft zu erkennen ist<sup>15</sup>.

GDM und T2D zeigen viele pathophysiologische Gemeinsamkeiten. Die genetische Prädisposition scheint sich in großen Teilen zu überschneiden. Beispielsweise konnte das T2D-typische Genallel TCF7L2 rs7903146 auch bei Frauen mit GDM nachgewiesen werden<sup>16</sup>. Auch ein frühes Auftreten von T2D nach einem GDM ist mit T2D-typischen Genallelen assoziiert<sup>17</sup>. Insulinresistenz und eine  $\beta$ -Zell-Dysfunktion im Pankreas spielen bei beiden Erkrankungen eine Rolle<sup>18,19</sup>. Zu den wesentlichen Lebensstilfaktoren, die zur Krankheitsentstehung von beiden Diabetes-Typen beitragen, gehören Übergewicht, höheres Lebensalter und Bewegungsmangel.

In der Literatur wurden verschiedene Risikofaktoren für die frühe Entwicklung eines T2D nach einem GDM diskutiert. Dabei wurden ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) und Taillenumfang, ein geringes Gestationsalter bei Diagnosestellung des GDM und eine Insulintherapie während der Schwangerschaft genannt<sup>20</sup>. Es wird diskutiert, dass mehrere Schwangerschaften ebenfalls das Risiko für eine frühe Entwicklung eines T2D erhöhen<sup>21</sup>. Studien haben hingegen einen negativen Zusammenhang zwischen Stillen und einem T2D beobachtet<sup>22</sup>. Frauen bei denen innerhalb des ersten Jahres nach der Schwangerschaft eine gestörte Nüchternblutglukose (IFG) und eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) beobachtet wurde, hatten ein erhöhtes Risiko für einen T2D<sup>23</sup>. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die ADA nutzen dabei unterschiedliche Richtwerte zur Festlegung einer IFG. Die ADA setzt einen niedrigeren Wert (100 mg/dl) im Vergleich zur WHO (110 mg/dl) an<sup>6</sup>. Eine IFG und eine IGT werden auch als „Prädiabetes“ bezeichnet.

Um die Stoffwechsellage von Frauen nach einem GDM zu beobachten, wird ein oGTT im ersten Jahr nach der Entbindung empfohlen<sup>24</sup>. Tabák et al. haben gezeigt, dass bereits drei bis sechs Jahre vor Auftreten eines T2DM erste Veränderungen im Blutglukosespiegel, der Insulin-Sensitivität und -Sekretion bei Menschen mit Prädisposition zu erkennen ist<sup>25</sup>.

Zur Prävention eines T2D nach einem GDM könnten möglicherweise die Einnahme von Metformin sowie Verhaltenspräventionsmaßnahmen durch vermehrte körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung sinnvoll sein<sup>26</sup>.

## **1.2 Aktuelle Risikoprädiktion nach einem GDM**

### **1.2.1 Postpartaler oGTT**

Aufgrund der Assoziation zwischen GDM und T2D wird allen Frauen mit einem GDM ein postpartales Nachsorgeprogramm empfohlen. Dieses besteht insbesondere aus einem 75-g-oGTT<sup>27</sup> im ersten Jahr nach der Entbindung, um einen persistierenden Diabetes auszuschließen und ggf. Diabetesvorstufen (IFG und IGT) zu diagnostizieren. Der oGTT ist sowohl einem Nüchtern-Plasmaglukosewert als auch dem HbA1c-Wert bezüglich der Prädiktion überlegen<sup>9,28,29</sup>. Jedoch nimmt lediglich 23% der betroffenen Frauen den postpartalen Test in Anspruch<sup>30</sup>, wobei Frauen mit einem deutlichen Risikoprofil häufiger am Nachsorgeprogramm teilnehmen<sup>31</sup>. Als wesentliche Gründe für eine Nichtteilnahme am Nachsorgeprogramm wurde genannt, dass der Termin vergessen wurde, dass die notwendige Zeit als zu hoch eingeschätzt wurde und dass es an einer Kinderbetreuung fehlte<sup>32,33</sup>.

Zusammengefasst ist das Screening mit dem postpartalen oGTT sehr zeit- und arbeitsaufwändig und wird von Frauen zu wenig wahrgenommen. Hinzu kommt eine schlechte Reproduzierbarkeit der oGTT-Ergebnisse, insbesondere bei der Diagnose von IFG und IGT<sup>34</sup>. Die Aussagekraft eines einmaligen oGTT nach der Schwangerschaft zur Risikostratifizierung wird deshalb kritisch gesehen<sup>35</sup>. Aus den genannten Gründen ist es wichtig, mögliche Alternativen zum oGTT für die Risikoprädiktion nach einem GDM aufzuzeigen<sup>36</sup>.

### **1.2.2 Bisherige Risikoprognosemodelle für Frauen nach einem GDM mit T2D Risiko**

Zur Vorhersage eines T2D in der Allgemeinbevölkerung stehen verschiedene Prädiktionsmodelle zur Verfügung, die auch teilweise in der Routineversorgung Anwendung finden<sup>37,38</sup>, allerdings ist deren Vorhersagequalität eher mäßig.

Auch für junge Frauen nach einem GDM wurden bereits verschiedene mögliche Prognosemodelle erstellt. Diese basieren auf Parametern aus verschiedenen Bereichen und sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

### **Genetik**

Es wird vermutet, dass GDM und T2D gemeinsame Risikoallele haben, die zur Prädiktion von T2D beitragen<sup>16,17,39</sup>. Allerdings zeigte sich in einer koreanischen Studie, dass die

Prädiktionsgüte eines klinischen Modells durch das Einschließen genetischer Polymorphismen nur geringfügig verbessert werden konnte<sup>40</sup>.

### **Klinische Parameter**

In einer Untersuchung von Göbl et al. wurden Prädiktoren für einen T2D innerhalb von 10 Jahren nach einem GDM untersucht. Dabei zeigte sich, dass ein HDL-Cholesterin-Wert < 50 mg/dl (postpartum), eine IGT und ein Alter über 35 Jahren die stärksten Prädiktoren waren<sup>41</sup>.

Barden et al. beschrieben einen typischen Phänotyp von Frauen mit erhöhtem T2D Risiko nach einem GDM. Das Risikoprofil enthielt einen erhöhten BMI >30, abnormale Nüchtern glukose, erhöhtes Insulin und Triglyceride und einen niedrigen HDL-Cholesterin-Spiegel. Alle Parameter sind ebenso Begleitsymptome des metabolischen Syndroms<sup>42</sup>.

Ein einfach anwendbares Modell aus anamnestischen und klinischen Parametern wurde von Ziegler et al. erstellt<sup>43</sup>. Dabei entstand ein gewichtetes Risikomodell aus BMI in der frühen Schwangerschaft, Insulinnutzung in der Schwangerschaft, positive Familienanamnese sowie die Stilldauer. Ein ähnliches Modell wurde von Ignell et al. publiziert<sup>44</sup>. Es wurde jedoch keines der publizierten Prädiktionsmodelle unabhängig validiert und hat keinen Eingang in die Routineversorgung gefunden.

## 2 Fragestellung

Frauen nach einem GDM haben ein deutlich erhöhtes Risiko, früh an einem T2D zu erkranken. Den aktuellen Goldstandard zur Abschätzung dieses Risikos stellt ein oGTT im ersten Jahr postpartum dar. Dieser ist jedoch sehr zeit- und arbeitsaufwändig in der Durchführung, wird von den betroffenen Frauen nur in geringem Umfang wahrgenommen und hat eine eingeschränkte prognostische Aussagekraft.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, einfachere, weniger zeitaufwändige Verfahren als Alternativen zum postpartalen oGTT zu evaluieren. Außerdem wurde untersucht, ob die prognostische Aussagekraft des postpartalen oGTTs durch die Hinzunahme klinischer und laborchemischer Parameter verbessert werden kann.

### **Spezifische Fragen:**

#### **Querschnittsuntersuchung**

1. Kann ein gestörter Glukosemetabolismus bei Frauen nach einem GDM, anstatt durch einen oGTT, auch durch klinische Parameter und eine Nüchternblutabnahme festgestellt werden?
2. Kann ein gestörter Glukosemetabolismus bei Frauen nach einem GDM, anstatt durch einen oGTT, auch durch klinische Parameter und eine Gelegenheitsblutabnahme (nicht nüchtern) festgestellt werden?

#### **Longitudinale Untersuchung**

3. Kann die prognostische Aussagekraft des postpartalen oGTTs nach einem GDM durch die Hinzunahme von klinischen Parametern und zusätzlichen Laborbestimmungen verbessert werden?

## **3 Methodik**

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Kohortenstudie PPS-Diab (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ-2-Diabetes) erstellt. Übergeordnetes Studienziel der PPS-Diab-Studie ist ein besseres Verständnis der Entstehung von T2D und dessen Klassifikation in unterschiedliche pathophysiologische Subgruppen. Daraus sollen individuelle Präventionsansätze abgeleitet werden.

### **3.1 Studiendesign**

Bei der PPS-Diab-Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit einem jährlichen Follow-up bis fünf Jahre postpartum. Sie wird seit November 2011 am Diabeteszentrum der Ludwig-Maximilian-Universität München durchgeführt und vom Helmholtz Zentrum München finanziert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München begutachtet und freigegeben. Alle Teilnehmerinnen erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

### **3.2 Studienkollektiv**

Von November 2011 bis Mai 2016 wurden die Probandinnen konsekutiv aus der Ambulanz des Diabeteszentrums und aus den geburtshilflichen Abteilungen des Klinikums der Universität München mittels Infobroschüren und direkter Ansprache bis zu Beginn der Dissertation rekrutiert.

Die Studie schloss 304 Frauen drei bis 16 Monate nach der Entbindung (Einlinge oder Zwillinge) ein. Diese wurden in die Untergruppen insulinpflichtiger bzw. diätetisch eingestellter Gestationsdiabetes, sowie in eine Kontrollgruppe von Frauen mit einer normoglykämischen Schwangerschaft eingeteilt. Das Rekrutierungsverhältnis GDM zu Kontrolle war 2:1. In die Analysen für diese Arbeit gingen ausschließlich 192 Frauen nach GDM ein.

#### **Einschlusskriterien**

Um an der Studie teilnehmen zu können, musste von den Probandinnen das Testergebnis des oGTT mit validierter Testmethode aus der Schwangerschaft vorliegen. Für die GDM-Diagnose war ein auffälliger 75-g-oGTT mit einem Plasmaglukosewert  $\geq 92$  mg/dl (nüchtern) /180 mg/dl (nach einer Stunde) /153 mg/dl (nach zwei Stunden) notwendig. Kontrollen durften keine GDM-Anamnese in einer früheren Schwangerschaft haben und mussten einen unauffälligen 75-g-oGTT zwischen der 24. und 28. SSW vorweisen

(<92/180/153 mg/dl). Alternativ wurde auch ein unauffälliger 50-g-Screening-oGTT akzeptiert (<135mg/dl nach 1 Stunde).

#### **Ausschlusskriterien**

Folgende Charakteristika wurden als Ausschlusskriterien definiert:

- Alter unter 18 Jahren
- Schwerwiegende chronische Allgemeinerkrankung mit Dauermedikation  
Ausnahmen:
  - Inhalative Corticosteroidtherapie bei Asthma (n=8)
  - Milde arterielle Hypertonie (n=4)
  - Hypothyreose (n=52)
  - Gastroösophagealer Reflux (n=2)
  - Rivaroxaban bei Lungenembolie in der Vorgeschichte (n=1)
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Diabetes mellitus Diagnose vor der Indexschwangerschaft

#### **3.3 Ablauf der PPS-Diab-Studie**

Die Baselinevisite erfolgte drei bis 16 Monate nach der Entbindung. Danach fand eine jährliche Follow-up Untersuchung bis fünf Jahre nach der Geburt statt. Bei jeder Visite wurde ein oGTT durchgeführt. In der Dissertation werden bei noch nicht Erreichen des Follow-up nach fünf Jahren das Follow-up nach einem Jahr herangenommen.

Kontrollprobandinnen führten nach der Baselinevisite ein jährliches Telefoninterview ohne einen oGTT durch, um die Anamnese aktuell zu halten. Erst nach fünf Jahren werden beide Gruppen eine identische Visite im Studienzentrum erhalten. Während und nach einer erneuten Schwangerschaft erfolgten Zusatztermine. Wenn Frauen eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) aufwiesen, wurden diese nach sechs bis neun Monaten erneut eingeladen, um eine engmaschige Kontrolle zu gewährleisten.

#### **Anamnese**

Der Anamnesebogen wurde vor Studiererstbesuch per E-Mail an die Probandinnen geschickt. Dieser enthielt Fragen zu Sozial-, Familien-, Ernährungs-, Aktivitäts-, Schwangerschafts-, und Medikationsanamnese. Der ausgefüllte Fragebogen wurde von den Probandinnen zum Visitermin mitgebracht und dort von einer Studienärztin auf Vollständigkeit und Verständlichkeit kontrolliert.

#### **Fragebögen**

Alle Probandinnen füllten standardisierte Fragebögen aus den Bereichen Lebensqualität, Depression, Stress, Ernährung und Essverhalten aus.

#### **Körperliche Untersuchung**

Anthropometrische Daten wurden teilweise während des oGTT als auch nach dem oGTT erhoben. Nach ca. 90 Minuten wurde an beiden Armen im Sitzen der Blutdruck gemessen. Dabei wurde ein automatisches Blutdruckmessgerät der Firma OMRON (M5 professional Blutdruckmessgerät) benutzt. Bei einem Armumfang von >32cm wurde eine breitere Manschette (large cuff) eingesetzt. Nach ca. 15-30 Minuten wurde an dem Arm mit der höheren Blutdruckmessung erneut Blutdruck gemessen, um für die weiteren Analysen den Mittelwert beider Messungen zu verwenden.

Des Weiteren wurden Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang erfasst. Die Taille wurde am schmalsten Umfang unter dem Rippenbogen, der Hüftumfang am größten Umfang des Gesäßes auf Höhe des Femurkopfes gemessen.

Gewicht, Muskelmasse, Körperfett-, Viszeralfett- sowie Körperwasseranteil wurden mit einer Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA BC-418-MA, TANITA) ermittelt. Mit Hilfe der anthropometrischen Daten wurden der BMI) und Waist-to-Hip-Ratio (WHR) berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (cm)}^2}$$

$$\text{WHR} = \frac{\text{Taillenumfang (cm)}}{\text{Hüftumfang (cm)}}$$

#### **Nüchternblutabnahme**

Nach anamnestischem Ausschluss einer aktuell bestehenden Schwangerschaft und der Sicherstellung einer 12-stündigen Nahrungskarenz wurde ein peripherer venöser Zugang (VasofixSafety, 20G, B. Braun) gelegt. Daran wurde zum Offenhalten des Zugangs und über einen Dreiwegehahn (Discofix C, 35C, B. Braun) eine isotone 0,9% Kochsalzlösung angehängt. Drei Tage vor der Visite sollten die Probandinnen keine Diät eingehalten haben, mind. 150 g Kohlenhydrate pro Tag gegessen haben und keine akute Erkrankung aufweisen. Außerdem durften die Probandinnen ab dem Vorabend der Baselinevisite keinen Sport mehr treiben, Alkohol konsumieren und Rauchen.

Vor jeder Blutabnahme wurden ca. zwei ml Blut verworfen. Mit einer weiteren zwei ml-Spritze wurde der Nüchternblutzuckerwert direkt in einem Point-Of-Care Gerät (Super GL, Hitado) bestimmt. Lag der Wert > 110mg/dl Vollblut musste vor Durchführung des oGTT

mit dem Studienarzt Rücksprache gehalten werden. Der Blutabnahmeablauf und die Verarbeitung des Bluts werden in **Tabelle 2** zusammengefasst.

**Tabelle 2: Beschreibung, Verarbeitung und Grund der Nüchternblutabnahme bei jeder Visite**

Beschreibung	Volumen	Verarbeitung	Grund
2 ml Spritze	2 ml	Verworfen	Keine Vermischung von NaCl und Blut
2 ml Spritze und Kapillare	2 ml in 0,2 ml	Super GL	Nüchternblutzucker
Serum	9 ml	Trockeneis	Insulin (300 µl) Lagerung (12 x 250 µl)
Lithium-Heparin	2,6 ml	Klinische Chemie	Krea, GPT, Gamma-GT, CRP, Ferritin, TSH, Triglyceride, Cholesterin, LDL, HDL
EDTA	2 x 2,7 ml	Klinische Chemie	Kleines Blutbild, HbA1c
EDTA	7,5 ml	Trockeneis	DNA
EDTA	7,5 ml	Einfrierprotokoll	PBMC
P800	8,5 ml	Trockeneis	Glucagon/GLP (2 x 400 µl + 12 x 250 µl Lagerung)
Pax Gene	2,5 ml	2h bei RT stehen	RNA, mRNA

Lithium-Heparin-, EDTA- und Glukoseröhrchen wurden im hauseigenen Labor gemessen. Zur Messung von Glukose wurde ein Glukose-Oxidase-Test (Roche Diagnostics) benutzt, für Gamma-GT ein enzymatischer Test (Roche Diagnostics), für HDL-Cholesterin und Triglyceride ein enzymatischer Test, Roche Diagnostics) und HbA1c (VARIANT™ II TURBO HbA1c Kit - 2.0, Hercules). LDL-Cholesterin wurde mit der Friedewald-Formel bestimmt.

Pax Gene und DNA-Tube wurden nach der Abnahme 10 Mal geschwenkt, bei Raumtemperatur für mind. zwei Stunden ruhen gelassen und danach bei -80°C gelagert.

Zur Gewinnung von Serum wurde das entsprechende Blutröhrchen für 30 Minuten bei Raumtemperatur ruhen gelassen, um es anschließend bei 2000xg für 10 Minuten bei 20°C zu zentrifugieren (Centrifuge 570R, Eppendorf). 300µl des Serums wurden nachfolgend in einem Probengefäß zur Insulinbestimmung überführt, weitere 12 Aliquots mit je 250µl

Serum wurden unmittelbar auf Trockeneis eingefroren. Die Insulinwerte wurden zu einem späteren Zeitpunkt (Chemilumineszenztest, CLIA, DiaSorin LIAISON systems) bestimmt.

Das P800-Röhrchen wurde direkt nach Abnahme wie oben beschrieben zentrifugiert. Der beim Zentrifugieren entstandene Plasmaüberstand wurde vorsichtig abpipettiert und in ein neues Röhrchen (CorningCentri Star, Corning Incorporated) überführt. Dieses wurde bei 2500xg nochmals für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert. Der Überstand wurde in 12 Aliquots und zwei Eppendorfgefäße für die Bestimmung von GLP und Glucagon pipettiert. Letztlich wurden die Aliquots auf Trockeneis bei -80°C gelagert. Aus den Plasmaproben wurden Biomarker wie Leptin (ELISA "Dual Range", Merck Millipore, Darmstadt, Germany), Fetuin-A (ELISA, BioVendor, Heidelberg, Germany) und Resistin (Quantikine ELISA, R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany) per ELISA bestimmt. Freie Fettsäuren (NEFA) (Wako Chemicals, Neuss, Germany) Adiponectin (RIA, Merck Millipore, Darmstadt, Germany) und hs-CRP (wide-range CRP, Siemens HealthcareDiagnostics, Erlangen, Germany) wurden ebenfalls aus Plasmaproben bestimmt.

### Oraler Glukosetoleranztest

Nach der Nüchternblutabnahme wurde die vom DDG empfohlene 75g Glukoselösung (Akku-Check Dextrose O.G.T 300 ml) verabreicht, die von den Probandinnen innerhalb von drei bis fünf Minuten getrunken wurde. Mit dem letzten Schluck wurde die Stoppuhr gestartet, wobei der Test immer zwischen 8.00 Uhr und 10.30 Uhr gestartet wurde. Weitere Blutabnahmen fanden dann alle 30 Minuten nach Start der Stoppuhr statt. Die letzte Blutabnahme erfolgte nach zwei Stunden. In **Tabelle 3** wird die Reihenfolge der Blutabnahmeröhrchen dargestellt.

**Tabelle 3: Blutabnahme zu den Zeitpunkten 30,60, 90 und 120 Min bei oGTT**

Beschreibung	Volumen	Verarbeitung	Grund
Serum	4,9 ml	Trockeneis	Insulin (300 µl) + Restüberstand-lagerung (6 x 250 µl)
Glukose	2,6 ml	Klinische Chemie	Blutzucker
P800	8,5 ml	Trockeneis	Gluc/GLP (2 x 500 µl) Lagerung (6 x 500 µl) + Restüberstand

Das Serum und P800 wurden wie bei der Nüchternabnahme bereits beschrieben weiterverarbeitet. Zudem wurde ein weiteres Eppendorfgefäß mit 250µl zur Antikörperbestimmung von GAD und IA2 abgenommen.

Nachdem die Blutzuckerwerte vorlagen, wurden die Probandinnen in fünf verschiedene Subgruppen unterteilt (gemäß der Definition der ADA): (i) NGT (normale Glukosetoleranz), (ii) IFG (Impaired fasting glucose / Abnorme Nüchternglukose), (iii) IGT (Impaired glucose tolerance / Gestörte Glukosetoleranz), (iv) IFG+IGT und (v) DM (T2D). Die angewandten Grenzwerte sind in **Tabelle 4** zusammengestellt.

**Tabelle 4: Richtwerte der DDG zur Einstufung von IFG, IGT und T2D**

Einteilung	Nüchternblutzucker	Blutzucker nach 2 Stunden
Abnorme Nüchternglukose (IFG)	100–125 mg/dl 5,6–6,9 mmol/l	
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)		140–199 mg/dl 7,8–11,0 mmol/l
IFG+IGT	100–125 mg/dl 5,6–6,9 mmol/l	140–199 mg/dl 7,8–11,0 mmol/l
Diabetes mellitus (ein Wert oberhalb des Grenzwerts ausreichend) (T2D)	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l

Aus den oGTT-Daten wurden folgende Indices zur Insulinempfindlichkeit bestimmt:

**HOMA-Index:**

$$\text{HOMA – Index} = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)}}{405}$$

Dieser Index dient insbesondere zur Abschätzung der hepatischen Insulinresistenz<sup>45</sup>.

**Matsuda-Index:**

$$\text{Matsuda – Index} = \frac{10000}{\sqrt{\text{Insulin (nüchtern, } \frac{\text{mg}}{\text{dl}}) \times \text{Blutzucker (nüchtern, } \frac{\text{mg}}{\text{dl}})}}$$

Dieser Index bildet die hepatische und muskuläre Insulinempfindlichkeit ab<sup>46</sup>.

**Frühe Insulinsekretion:**

IR30 = Insulin 30' – Insulin nüchtern

**Disposition Index:**

$$\text{Disposition Index} = \text{Matsuda} * \text{IR30}$$

Dieser Index zeigt die  $\beta$ -Zell-Funktion bezogen auf die Insulinsensitivität an<sup>47</sup>.

#### **Spiroergometrie**

Nach Ende des oGTT durften die Probandinnen eine kleine Mahlzeit zu sich nehmen. Die Spiroergometrie wurde entweder direkt im Anschluss nach dem oGTT durchgeführt, oder aber zu einem späteren Zeitpunkt (innerhalb drei Monate). Das linke Ohrläppchen wurde 15 Minuten vor Testbeginn mit einer durchblutungsfördernden Creme (Elacur M hot creme, RIEMSER) versehen, um eine arterialisierte Blutabnahme zu ermöglichen. Vor jeder Spiroergometrie wurde außerdem ein leitliniengerechter Lungenfunktionstest durchgeführt, um eine etwaige Obstruktion sowie Restriktion der Lunge auszuschließen. Während der Spiroergometrie wurde ein 12-Kanal-EKG angebracht, um die Herzaktivität zu beobachten.

Die Untersuchung erfolgte als Stufenbelastung. Dabei wurde die Belastung alle drei Minuten um 25 Watt erhöht, bis die Probandinnen an ihre Grenze kamen und vor Erschöpfung den Test beendeten. Bei der Spiroergometrie wurden unter anderem  $\text{V}_{\text{O}_2\text{peak}}$  (l/min), anaerobe Schwellenwerte, maximale Belastung und maximale Laktatkonzentration bestimmt.

#### **MRT**

Als fakultativen Zusatztermin konnte eine Kernspinuntersuchung durchgeführt werden. Dabei musste jegliches Metall im Körper ausgeschlossen sein, einschließlich Spirale. Es wurden Körper-, Leber-, Pankreas und Muskelfettanteil spektroskopisch, ohne Verwendung von Kontrastmittel, bestimmt.

#### **Intravenöser Glukosetoleranztest**

Wie beim MRT konnten die Probandinnen optional einen intravenösen Glukosetoleranztest (ivGTT) durchführen lassen, wofür sie an einem weiteren Tag im Studienzentrum erscheinen mussten.

Voraussetzungen zur Teilnahme waren:

- mind. 12 Stunden Nüchternheit
- keine besonderen Diäten oder Fasten
- mind. 150g Kohlenhydrate am Tag zuvor zu sich genommen
- kein größerer Alkoholkonsum und starke körperliche Belastung am Vorabend
- keinen Sport am Vorabend
- keine akute Erkrankung

- kein Rauchen vor und während des Tests
- Anreise zum Studienzentrum ohne körperliche Anstrengung (Bsp.: Öffentliche Verkehrsmittel)
- Keine Schwangerschaft

Vor Testbeginn wurden die Probandinnen aufgefordert eine Urinprobe abzugeben. Aus dem Urinbecher wurden anschließend zwei Urinmonovetten befüllt. Eine Monovette wurde zur Urinuntersuchung in die klinische Chemie des Hauses geschickt. Die andere Monovette wurde zusammen mit dem P800 bei den Zeitpunkten 0 und 4 min bei 2000xg für 10 min bei 20°C zentrifugiert, auf Alliquots pipettiert und auf Trockeneis bei -80°C gelagert. Der übrige Urin wurde für einen Schwangerschaftstest genutzt. Das Testergebnis musste vor Beginn des ivGTT vorliegen (siehe **Tabelle 5**).

#### Urinabnahme

**Tabelle 5: Beschreibung der Urinabnahme und Verarbeitung vor Testbeginn**

Beschreibung	Volumen	Verarbeitung	Grund
1. Urinmonovette	9 ml	Klinische Chemie	Urinstatus
2. Urinmonovette	9 ml	Trockeneis	Lagerung (5 x 900 µl)
Übriger Urin		Schwangerschaftstest	Schwangerschaftsausschluss

Die Probandinnen durften während des ivGTT den Untersuchungsstuhl nicht verlassen. Vor Beginn des ivGTT wurde der Probandin jeweils ein Zugang an beiden Armen antekubital gelegt. Zum Offenhalten der Zugänge wurden jeweils eine 0,9% Kochsalzlösung über einen Dreiwegehahn seitlich angeschlossen. Ein Zugang wurde für den späteren Glukosebolus benötigt. Der andere Zugang wurde zur Blutabnahme genutzt. In **Tabelle 6** wird die Reihenfolge der Nüchternblutabnahme beschrieben.

#### Nüchternblutabnahme bei ivGTT

**Tabelle 6: Reihenfolge der ivGTT Nüchternblutabnahme**

Beschreibung	Volumen	Verarbeitung	Grund
Serum	9 ml	Trockeneis	Lagerung (12 x 250 µl) + Insulin (300 µl) + Restüberstand
P800	8,5 ml	Trockeneis	Glucagon (300 µl) + Lagerung (12 x 300 µl)
Glukose	2,7 ml	Klinische Chemie	Plasmazucker
Kapillare	0,2 ml	Super GL	Blutzucker

Das Serum musste bei Raumtemperatur für 30 Minuten bis zur Zentrifugation ruhen, um es anschließend bei 2000xg für 10 Minuten bei 20°C zu zentrifugieren. Danach wurde der Überstand vorsichtig abpipettiert.

Das P800 wurde direkt nach der Abnahme zentrifugiert. Der neu gebildete Plasmaüberstand wurde anschließend in ein Tube umpipettiert und nochmals bei 2500xg bei 20°C zentrifugiert. Danach wurde ein Eppendorfgefäß für Glucagon und 12 Aliquots befüllt.

Der Studienarzt injizierte anschließend den Probandinnen mit einer Perfusorspritze über eine Braunüle innerhalb von 60 Sekunden 0,3g/kg Körpergewicht 40% Glukoselösung. Die Stoppuhr wurde mit Beginn der Injektion gestartet. Es wurde mit einer NaCl-Lösung nachgespült. Um eine Vermischung der NaCl-Lösung zu verhindern, wurde vor jeder Blutabnahme mind. 1,5ml des Blutes per Spritze abgezogen und verworfen. Es wurde nach 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten Blutabnahmen getätigt, die in **Tabelle 7** beschrieben werden.

**Tabelle 7: ivGTT Blutabnahme nach 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten**

Beschreibung	Volumen	Verarbeitung	Grund
Serum	4,9 ml	Trockeneis	Insulin (300 µl), Lagerung (6 x 250 µl)
Kapillare	0,2 ml	Super-GL	Blutzucker

Bei Minute 4 wurde zusätzlich ein P800-Röhrchen abgenommen, zentrifugiert, aliquotiert (6 x 500 µl) und auf Trockeneis gelagert. Folgende Werte wurden aus dem ivGTT berechnet:

- **FPIR:** First Phase Insulin Response = erste schnelle Insulin Antwort auf Glukosebolus
- **SPIR:** Second Phase Insulin Response = zweite langsamere Antwort auf Glukosebolus
- **SPIR/FPIR:** Second Phase to First Phase = Verhältnis von erster zu zweiter Insulinantwort auf Glukosebolus

#### 3.4 Datenauswertung und statistische Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden Querschnittsuntersuchungen der Baselinevisite der PPS-Diab-Studie durchgeführt (Fragen 1 und 2). Um Frage 3 zu untersuchen, wurde der erste Follow-up Termin mit einem medianen Zeitraum von 17 Monaten nach der Baselinevisite herangenommen. Als binären Endpunkt dieser longitudinalen Auswertung wurde das Auftreten einer pathologischen Glukosetoleranz (IFG, IGT oder T2D) versus normaler Glukosetoleranz verwendet. Alle erhobenen Daten wurden in einer Datenbank mit automatischen und manuellen Plausibilitätskontrollen erfasst (Access 2010). Anschließend wurden die Daten mit dem Softwareprogramm SAS 9.3 exportiert und statistisch ausgewertet.

Metrische Daten wurden mit Median, 1. und 3. Quartil (Q1-Q3) angegeben. Kategoriale Daten wurden prozentual und mit absoluten Zahlen dargestellt. Die größtenteils nicht normalverteilten Gruppenvergleiche mit zwei Kategorien wurden zweiseitig mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  angesetzt. Um den Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen mit einem binären Outcome zu testen, wurden zunächst univariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt und auf ein Signifikanzniveau mit  $\alpha=0,1$  getestet. Unabhängige metrische Variablen bei denen ein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome (normale vs. pathologische Glukosetoleranz) beobachtet wurde, wurden in eine multivariaten Regressionsmodellanalyse eingeschlossen. Es wurde die Einschlussmethode „Stepwise“ (vorwärts und rückwärts gerichtete Selektion) genutzt, um zum endgültigen Modell zu gelangen. Bei einer binär logistischen Regression wird der Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen ( $X_1, \dots, X_m$ ) auf eine unabhängige Variable (Y) mit binärem Messniveau untersucht. Der Zusammenhang zwischen X und Y wird in Form einer Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Zielereignisses beschrieben. Die Maßzahl Odds Ratio (OR) gibt hier die Höhe des Effekts wieder, wobei ein  $OR=1$  von keinem Effekt ausgeht<sup>48</sup>.

Für dieses Modell wurde die Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve berechnet und die area under the ROC curve (AUC) angegeben. Die ROC-Kurve ist ein Diagramm,

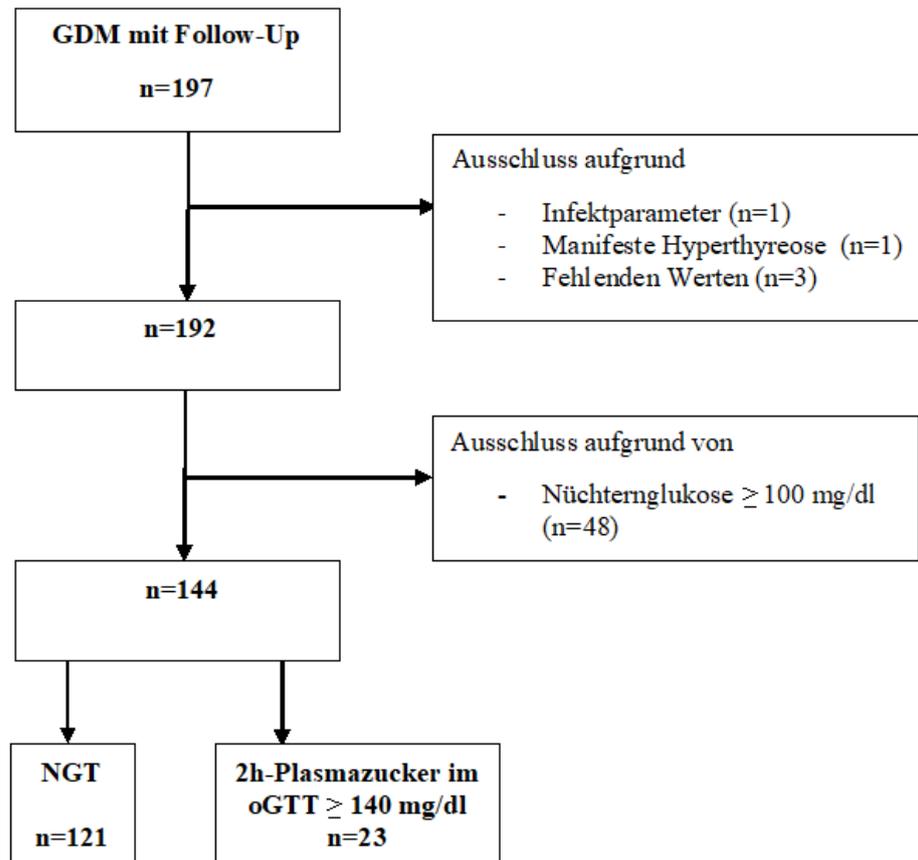
bei dem die Spezifität auf der X-Achse sowie die Sensitivität auf der Y-Achse aufgetragen wird<sup>49</sup>. Als Qualitätsmaß kann die Fläche unter der Kurve, die AUC, angegeben werden. Diese variiert zwischen 0,5 und 1, wobei 0,5 den schlechtesten Wert darstellt.

Für ausgewählte Werte wurden außerdem Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktive Wert berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika des Studienkollektivs

In die Analysen für diese Arbeit gingen 192 der 197 Frauen ein, die nach einem GDM in die PPS-Diab-Studie eingeschlossen wurden (siehe **Abbildung 1**).



**Abbildung 1:** Flow-Chart des Studienkollektivs der PPS-Diab-Studie

Von den 192 Frauen hatten 121 eine normale Glukosetoleranz bei der Baselinevisite, 48 Frauen hatten einen erhöhten Nüchternplasmazucker (IFG) und 23 Frauen hatten lediglich einen erhöhten 2h-Wert im oGTT (IGT) – bei normalem Nüchternplasmazucker.

## **4.2. Diagnose eines gestörten postpartalen Glukosestoffwechsels ausschließlich durch eine Nüchternblutabnahme**

### **4.2.1 Deskriptive Ergebnisse der Nüchternblutabnahme**

Von den 71 Frauen mit PGT bei der Baselinevisite wurden 48 bereits durch ihren erhöhten Nüchternplasmazucker identifiziert. Die erste Fragestellung war nun, wie gut es möglich war, auch die verbliebenen 23 Frauen anhand von klinischen Parametern und den Ergebnissen einer Nüchternblutabnahme zu finden, ohne einen oGTT heranzuziehen. Hierzu wurden zunächst die 121 Frauen mit NGT mit den 23 Frauen mit isolierter IGT verglichen (siehe **Tabelle 8**).

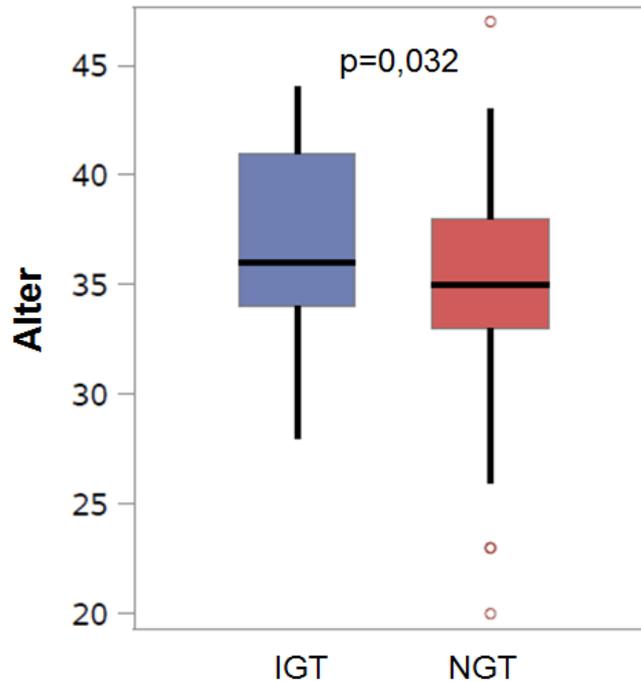
**Tabelle 8: Baseline Charakteristika bei Nüchternblutabnahme normoglykäm (NGT) vs. gestörte Glukosetoleranz (IGT) bei Frauen nach GDM; +Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$**

	<b>GDM Normoglykäm (NGT)</b>  (n=121)	<b>GDM mit gestörter Glukosetoleranz (IGT)</b>  (n=23)	<b>Mann- Whitney-U p-Wert</b>
<i>Median, (1. Quartil / 3. Quartil)</i>			
<b>Alter (Jahren)</b>	35 (33/38)	36 (34/41)	<b>0,032+</b>
<b>Zeit nach Entbindung (Monate)</b>	8,8 (7,2/11,7)	8,1 (6,8/11,7)	0,513+
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,2 (21,4/26,1)	26,3 (22,5/34,8)	<b>0,027*</b>
<b>Art. Mitteldruck (mmHg)</b>	88 (83,3/93,7)	87 (83,3/92,3)	0,998+
<b>Nüchternglukose (mg/dl)</b>	91 (87/95)	94 (90/97)	<b>0,021+</b>
<b>HbA1c (%)</b>	5,3 (5,2/5,5)	5,5 (5,2/5,8)	<b>0,010+</b>
<b>HOMA</b>	1,4 (1,0/2,3)	2,7 (1,5/3,3)	<b>0,002+</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,7 (0,6/0,8)	0,6 (0,6/0,7)	<b>0,041+</b>
<b>Gamma-GT (U/l)</b>	13 (11/17)	16 (11/26)	0,056+
<b>GPT (U/l)</b>	15 (12/19)	19 (13/23)	<b>0,040+</b>
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	63,0 (56/73)	59,0 (46/64)	<b>0,015+</b>
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>	66,0 (51,0/87,0)	93 (56/148)	<b>0,007+</b>
<b>hs-CRP (mg/dl)</b>	0,07 (0,02/0,24)	0,11 (0,03/0,41)	0,200+
<b>NEFA (<math>\mu</math>mol/l)</b>	587 (463/732)	694 (564/834)	0,061+
<b>Adiponectin (<math>\mu</math>g/ml)</b>	10,8 (8,2/16,4)	7,5 (4,3/11,8)	<b>0,003+</b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	10,4 (6,1/15,6)	14,3 (10,5/24,2)	<b>0,019+</b>
<b>Fetuin-A (<math>\mu</math>g/ml)</b>	236,3 (212,9/266,6)	243,9 (207,8/294,9)	0,597+
<b>Resistin (ng/ml)</b>	7,0 (5,2/9,2)	6,9 (5,2/9,9)	0,752+
<b>Glucagon (pg/ml)</b>	6,7 (4,5/8,5)	8,7 (6,6/11,7)	<b>0,011+</b>

Die Baselinevisite fand im Median 8,5 Monate nach der Entbindung statt. Der Zeitraum unterschied sich nicht zwischen der NGT- und der IGT-Gruppe. Frauen mit IGT waren im Durchschnitt ein Jahr älter (siehe **Abbildung 2**;  $p=0,032$ ), hatten einen höheren BMI

( $p=0,027$ ), sowie eine höhere Nüchtern glukose ( $p=0,021$ ) und einen höheren HbA1c-Wert ( $p=0,010$ ).

Laborchemisch hatten Frauen mit IGT höhere Triglyceride (siehe **Abbildung 3**;  $p=0,07$ ), niedrigere HDL-Cholesterinwerte ( $p=0,015$ ), sowie einen höheren Glucagonspiegel im Plasma ( $p=0,011$ ).



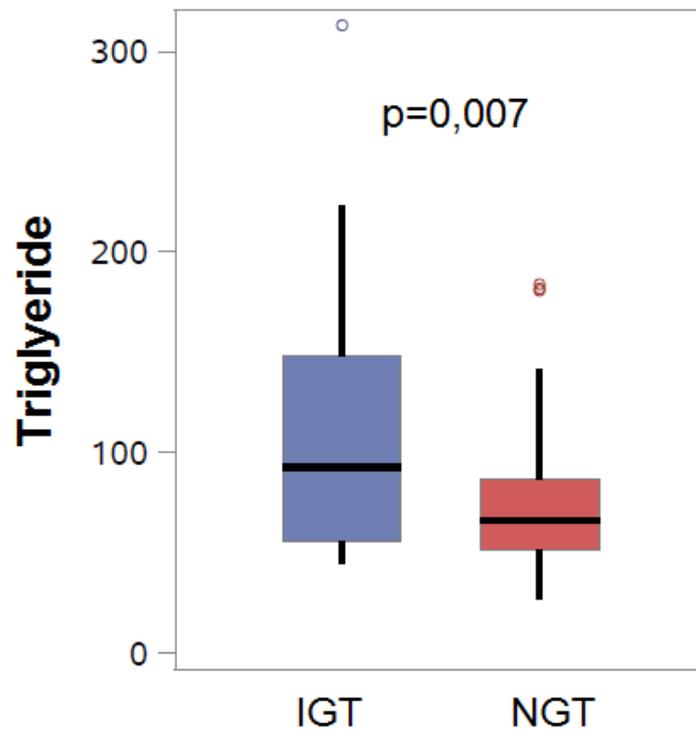
**Abbildung 2: Vergleich Alter zwischen gestörter Glukosetoleranz (IGT) und normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Nüchternblutabnahme**

Beim BMI zeigten sich in der IGT-Gruppe im Durchschnitt ein leichtes Übergewicht mit einem mittleren BMI von  $26,3 \text{ kg/m}^2$ . Die NGT-Gruppe wies im Schnitt ein Normalgewicht mit einem mittleren BMI von  $23,3 \text{ kg/m}^2$  auf. Es zeigten sich keine Unterschiede der Mittelwerte der arterielle Blutdruckwerte.

Bei der Nüchternblutabnahme wurde ein signifikant höherer Nüchtern glukosespiegel in der IGT-Gruppe ( $p=0,021$ ) beobachtet als in der NGT-Gruppe. Auch andere Zuckerstoffwechsellparameter wie HbA1c, HOMA-Index und Glucagonwert unterschieden sich signifikant. Das Leberenzym GPT war in der Gruppe der IGT deutlich höher als in der NGT-Gruppe ( $p=0,04$ ).

Weitere Fettstoffwechsellaborparameter wie HDL-Cholesterin, Triglyceride (**Abbildung 3**), Fetuin-A und Leptin waren signifikant erhöht. Die Gewebshormone Adiponectin und

Resistin zeigten einen erniedrigten Spiegel in der Gruppe der IGT. Kreatinin zeigte sich signifikant erniedrigt in der Gruppe der IGT.



**Abbildung 3: Vergleich Triglyceride zwischen gestörter Glukosetoleranz (IGT) und normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Nüchternblutabnahme**

#### **4.2.2 Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells der Nüchternblutabnahme**

Zur Modellerstellung wurden zunächst univariate logistische Regressionsanalysen mit der binären Zielvariable Glukosetoleranz (NGT vs. IGT) durchgeführt (siehe **Tabelle 9**).

**Tabelle 9: Univariate logistische Regressionsmodelle Nüchternblutabnahme bei Frauen nach einem GDM, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$**

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	1,13	1,01-1,27	<b>0,032</b>
<b>Zeit nach Entbindung (Monate)</b>	0,96	0,82-1,12	0,564
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,07	1,01-1,14	<b>0,027</b>
<b>Art. Mitteldruck (mmHg)</b>	1,00	0,95-1,06	0,911
<b>Nüchtern glukose (mg/dl)</b>	1,13	1,02-1,25	<b>0,018</b>
<b>HbA1c (%)</b>	11,9	2,3-60,1	<b>0,003</b>
<b>HOMA</b>	1,36	1,01-1,84	<b>0,046</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,01	0,00	<b>0,024</b>
<b>Gamma-GT (U/l)</b>	1,05	1,00-1,1	<b>0,031</b>
<b>GPT (U/l)</b>	1,02	0,98-1,07	0,363
<b>HDL (mg/dl)</b>	0,95	0,92-0,99	<b>0,011</b>
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>	1,02	1,01-1,03	<b>&lt;0,001</b>
<b>hs-CRP (mg/l)</b>	2,98	0,85-10,43	0,087
<b>NEFA (<math>\mu</math>mol/l)</b>	1,00	1,00-1,00	0,116
<b>Adiponectin (<math>\mu</math>g/ml)</b>	0,87	0,79-0,97	<b>0,012</b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	1,06	1,01-1,11	<b>0,021</b>
<b>Fetuin-A (<math>\mu</math>g/ml)</b>	1,01	0,96-1,02	0,313
<b>Resistin (ng/ml)</b>	0,99	0,91-1,08	0,771
<b>Glucagon (pg/ml)</b>	1,18	1,05-1,32	<b>0,007</b>

Alle Einflussfaktoren mit einem p-Wert  $< 0,1$  wurden als Ausgangsvariablen für ein multivariates logistisches Regressionsmodell verwendet. Dabei wurde eine automatische,

schrittweise Variablenselektion durchgeführt (vorwärts und rückwärts), um das beste Prädiktionsmodell zu definieren (siehe **Tabelle 10**). Letztlich verblieben Alter, Triglyceride, Kreatinin und Glucagon als signifikante Einflussfaktoren.

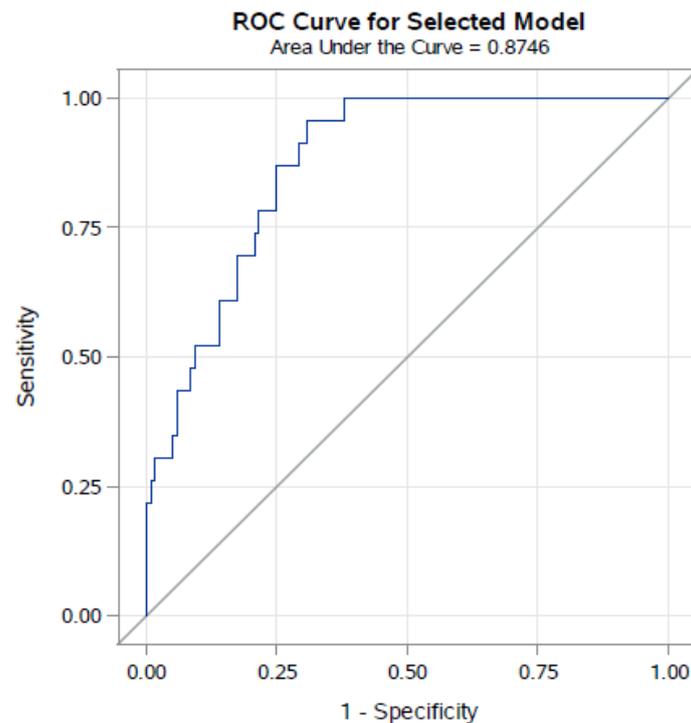
Ein höheres Alter und höhere Werte der Triglyceride, des Kreatinins und des Glucagons sind Risikofaktoren für die Entwicklung eine IGT. Beispielsweise steigt mit jedem Lebensjahr bei der Schwangerschaft die Chance um 1,31 für die Entwicklung einer IGT.

**Tabelle 10: Multivariates logistisches Regressionsmodell Nüchternblutabnahme bei Frauen nach einem GDM, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$**

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	1,31	1,12- 1,52	<b>0,001</b>
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>	1,03	1,01- 1,04	<b>0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,001	0,00 0,41	<b>0,023</b>
<b>Glucagon (ng/l)</b>	1,31	1,10- 1,56	<b>0,003</b>

### 4.2.3 Gütekriterien der Nüchternblutabnahme als Prädiktion für T2D

Die ROC-Kurve wird in Abbildung 4 dargestellt, der AUC-Wert lag bei diesem Modell bei 0,875 (siehe **Abbildung 4**).



**Abbildung 4: ROC-Kurve für die Prädiktion von IGT mittels multivariatem logistischen Regressionsmodell aus Tabelle 10**

Um den praktischen Nutzen des entwickelten Modells abzuschätzen, wurden Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte berechnet. Da das Verfahren als Screening-Test eingesetzt werden sollte, wurden die Schwellenwerte dabei so gewählt, dass ein möglichst hoher negativer prädiktiver Wert erreicht wird (siehe Diskussion Abschnitt Seite 39). **Tabelle 11** zeigt die Ergebnisse dieser Berechnung für alle Frauen mit PGT, unter Einschluss der 48 Probandinnen mit erhöhtem Nüchternzucker und der 23 Probandinnen mit normalem Nüchternzucker, für die zusätzlich das multivariate Regressionsmodell herangezogen wurde. Die Sensitivität lag hier bei 96%, die Spezifität bei 63%. Der positive prädiktive Wert erreichte 60%, der negative prädiktive Wert 96%.

**Tabelle 11: Vierfeldertafel Modell Nüchternblutabnahme pathologische Glukosetoleranz (PGT) vs. normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM**

	<b>PGT</b>	<b>NGT</b>	<b>Summe</b>
<b>Test PGT</b>	68	45	113
<b>Test NGT</b>	3	76	79
<b>Summe</b>	71	121	192
Sensitivität: 0,96 Spezifität: 0,63 Positiver prädiktiver Wert: 0,60 Negativer prädiktiver Wert: 0,96			

### 4.3 Diagnose eines gestörten postpartalen Glukosestoffwechsels durch eine Gelegenheitsblutabnahme

#### 4.3.1 Deskriptive Ergebnisse der Gelegenheitsblutabnahme

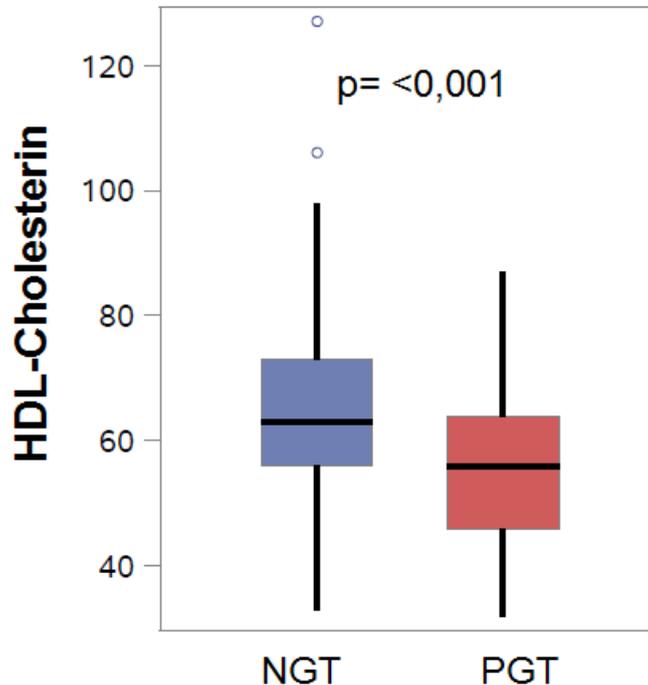
Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob eine Vorhersage des oGTT-Ergebnisses auch ausschließlich mit Parametern möglich wäre, die in einer Gelegenheitsblutabnahme bestimmt werden. Hierbei wurden die Probandinnen mit IFG (n=45) mit Probandinnen mit IGT als eine Gruppe betrachtet (PGT). Die gesamte PGT-Gruppe wurde über klinische Parameter und nahrungsunabhängige Laborparameter identifiziert. Die Mediane und der Interquartilsabstand der untersuchten Parameter beider Gruppen mit den p-Werten für die Unterschiede der Gruppen sind in **Tabelle 12** dargestellt.

**Tabelle 12: Baseline Charakteristika bei Gelegenheitsblutabnahme normoglykäm (NGT) vs. pathologische Glukosetoleranz (PGT); ausschließlich nahrungsabhängige Laborparameter; +Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$**

	<b>GDM Normoglykäm (NGT)  (n=121)</b>	<b>GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (PGT)  (n=71)</b>	<b>Mann- Whitney-U p-Wert</b>
<i>Median, (1. Quartil / 3. Quartil)</i>			
<b>Alter (Jahren)</b>	35 (33/38)	36 (33/39)	0,353+
<b>Zeit nach Entbindung (Monate)</b>	8,8 (7,2/11,7)	9,7 (6,8/12,4)	0,649+
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,2 (21,4/26,1)	26,3 (22,6/34,4)	<b>0,002+</b>
<b>Art. Mitteldruck (mmHg)</b>	88 (83,3/93,7)	90,7 (83,3/95,7)	0,305+
<b>HbA1c (%)</b>	5,3 (5,2/5,5)	5,4 (5,3/5,7)	<b>0,005+</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,7 (0,6/0,8)	0,7 (0,6/0,7)	0,151+
<b>Gamma-GT (U/l)</b>	13 (11/17)	16 (11/23)	<b>0,005+</b>
<b>GPT (U/l)</b>	15 (12/19)	19 (14/22)	<b>0,004+</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	63,0 (56,0/73,0)	56,0 (46,0/64,0)	<b>&lt;0,001+</b>
<b>hs-CRP (mg/dl)</b>	0,07 (0,02/0,24)	0,09 (0,02/0,30)	0,398+
<b>Adiponectin (µg/ml)</b>	10,8 (8,2/16,4)	8,5 (6,0/13,1)	<b>0,004+</b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	10,4 (6,1/15,6)	14,6 (9,1/21,5)	<b>0,006+</b>
<b>Fetuin-A (µg/ml)</b>	236,3 (212,9/266,6)	247,5 (224,3/271,1)	0,138+
<b>Resistin (ng/ml)</b>	7,0 (5,2/9,2)	6,9 (5,0/9,9)	0,814+

Frauen mit PGT zeigten einen höheren BMI ( $p=0,002$ ) als Frauen mit einem NGT. Während Alter, arterieller Mitteldruck und Zeit nach Entbindung keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Laborchemisch wiesen Frauen mit einer PGT einen niedrigeren Lipoprotein HDL-Cholesterinwert auf als Frauen mit einem NGT (siehe **Abbildung 5**) ( $p<0,001$ ).



**Abbildung 5: Vergleich HDL-Cholesterin zwischen normoglykäm (NGT) und pathologische Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach GDM im Modell Gelegenheitsblutabnahme**

Auch andere Fettstoffwechselfparameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Beispielsweise zeigte die PGT-Gruppe einen deutlich höheren mittleren Leptin Wert als die NGT-Gruppe (14,6 ng/ml vs. 10,4 ng/ml;  $p$ -Wert=0,006). Adiponectin war hingegen deutlich erniedrigt in der PGT-Gruppe als in der NGT-Gruppe ( $p=0,004$ ). In den zwei Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede in Fetuin-A und Resistin zeigen. Die Leberenzyme Gamma-GT und GPT waren gleichermaßen in der Gruppe der PGT deutlich erhöht. Das glykierte Hämoglobin HbA1c (siehe **Abbildung 6**) zeigte signifikant höhere Werte in der PGT-Gruppe als in der NGT-Gruppe ( $p=0,005$ ).

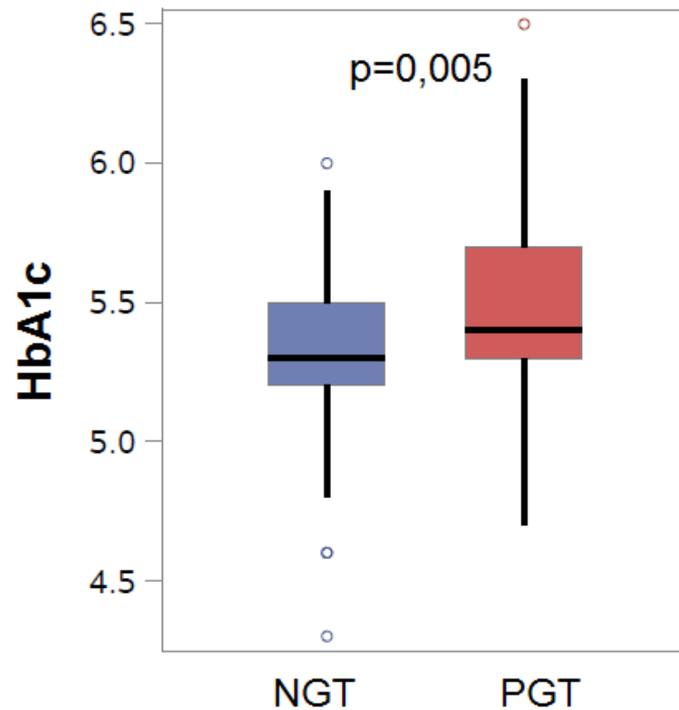


Abbildung 6: Vergleich HbA1c zwischen normoglykäm (NGT) und pathologischer Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Gelegenheitsblutabnahme

#### 4.3.2 Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells der Gelegenheitsblutabnahme

In **Tabelle 13** werden die Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen mit binärer Zielvariable Glukosetoleranz (NGT vs. PGT) dargestellt.

**Tabelle 13: Univariate logistische Regressionsmodelle Gelegenheitsblutabnahme bei Frauen nach einem GDM, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$**

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	1,04	0,98-1,12	0,227
<b>Zeit nach Entbindung (Monate)</b>	1,03	0,93-1,13	0,624
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,08	1,03-1,13	<b>0,003</b>
<b>Art. Mitteldruck (mmHg)</b>	1,02	0,99-1,06	0,163
<b>HbA1c (%)</b>	5,00	1,86-13,47	<b>0,002</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,15	0,01-2,17	0,162
<b>Gamma-GT (U/l)</b>	1,05	1,02-1,09	<b>0,004</b>
<b>GPT (U/l)</b>	1,03	1,00-1,06	<b>0,076</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	0,96	0,94-0,98	<b>&lt;0,001</b>
<b>hs-CRP (mg/l)</b>	2,00	0,76-5,27	0,160
<b>Adiponectin (µg/ml)</b>	0,94	0,90-0,99	<b>0,013</b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	1,05	1,01-1,08	<b>0,006</b>
<b>Fetuin-A (µg/ml)</b>	1,01	1,00-1,01	<b>0,087</b>
<b>Resistin (ng/ml)</b>	0,99	0,93-1,04	0,603

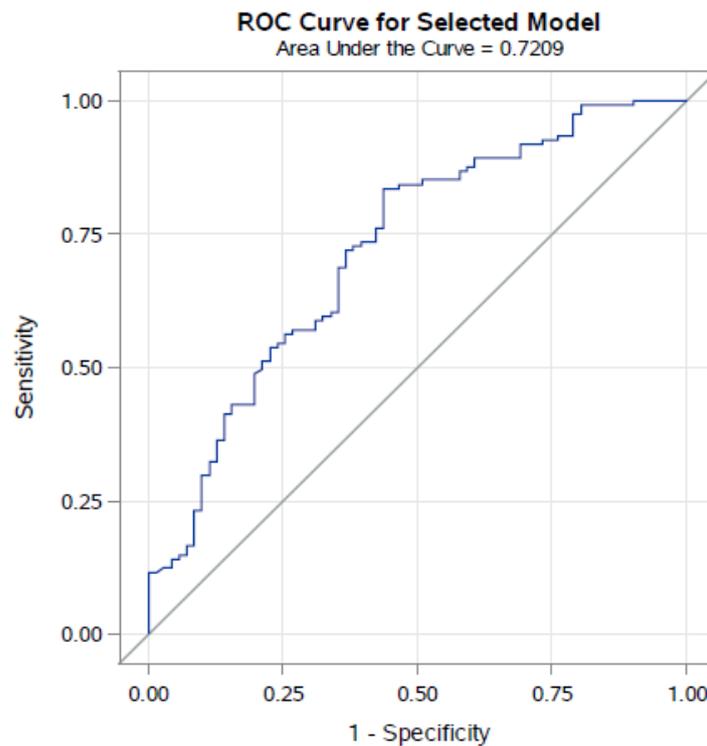
Alle Einflussfaktoren mit einem p-Wert  $< 0,1$  wurden als Ausgangsvariablen in das multivariate logistische Regressionsmodell eingeschlossen, deren Ergebnisse in **Tabelle 14** präsentiert werden. Letztlich verblieben HDL, HbA1c sowie Gamma-GT als multivariat signifikante Einflussfaktoren.

**Tabelle 14: Multivariates logistisches Regressionsmodell Gelegenheitsblutabnahme bei Frauen nach einem GDM, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$**

Einflussfaktoren	OR	95% KI	p-Wert
HDL (mg/dl)	0,96	0,94-0,98	<b>0,001</b>
HbA1c (%)	4,15	1,43-12,02	<b>0,009</b>
Gamma-GT (U/l)	1,04	1,01-1,07	<b>0,019</b>

#### 4.3.3 Gütekriterien der Gelegenheitsblutabnahme als Prädiktion für T2D

Die ROC-Kurve von diesem Modell wird in **Abbildung 7** dargestellt, mit einem AUC-Wert von 0,709.



**Abbildung 7: ROC-Kurve für die Prädiktion von PGT mittels multivariatem logistischem Regressionsmodell aus Tabelle 14**

**Tabelle 15** zeigt die Kreuztabelle mit den korrekten Werten, aber auch mit den falsch-positiven und falsch-negativen Werten, auf Basis des Modells. Daraus wurde eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 51% berechnet. Der positive prädiktive Wert lag bei 46%, der negative prädiktive Wert bei 76%.

**Tabelle 15: Vierfeldertafel Modell Gelegenheitsblutabnahme pathologische Glukosetoleranz (PGT) vs. normoglykäm (NGT) bei Frauen nach einem GDM**

	PGT	NGT	Summe
Test PGT	51	59	110
Test NGT	20	62	82
Summe	71	121	192
Sensitivität: 0,72 Spezifität: 0,51 Positiver prädiktiver Wert: 0,46 Negativer prädiktiver Wert: 0,76			

#### 4.4 Prädiktion postpartaler Follow-up oGTT

##### 4.4.1 Deskriptive Ergebnisse des Follow-up oGTT

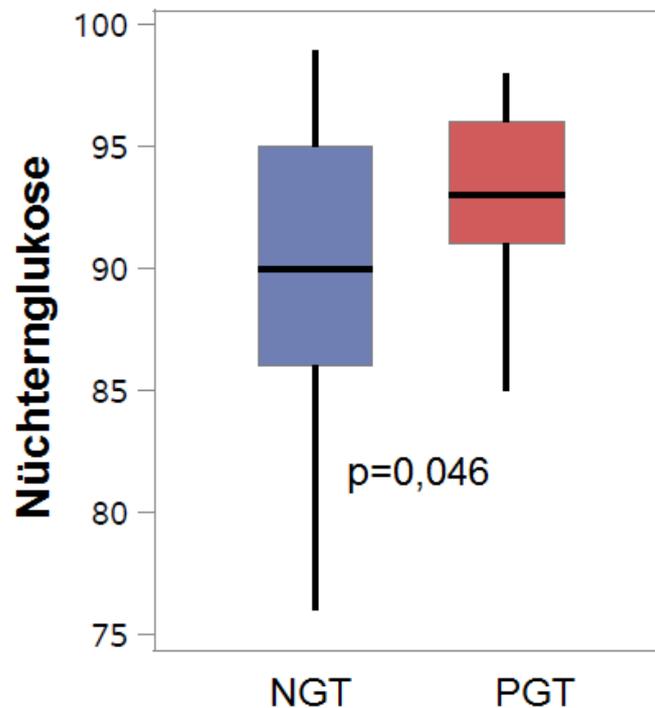
Ziel dieses Modells war die Vorhersage von PGT in einem Follow-up oGTT bei den Frauen nach einem GDM, die im ersten postpartalen oGTT einen Normalbefund hatten. Im Median hatten insgesamt 91 Probandinnen mit NGT bei der Baselinevisite einen zweiten oGTT nach 17 Monaten durchführen lassen. Es zeigte sich, dass bei 25 Probandinnen PGT beim zweiten oGTT diagnostiziert wurde, bei 66 Probandinnen bestand weiterhin NGT.

Die zwei Gruppen NGT und PGT unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Zeit nach Entbindung, BMI und arteriellem Mitteldruck. Zwischen Baselinevisite und Follow-up oGTT wurden 20 Frauen erneut schwanger. Zwischen den Gruppen NGT und PGT zeigte sich diesbezüglich ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (siehe **Tabelle 16**).

Tabelle 16: Baseline Charakteristika bei Follow-up-oGTT normoglykäm (NGT) vs. pathologische Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach einem GDM; +Mann-Whitney-U-Test, ++ Chi-Quadrat-Test, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$

	GDM Normoglykäm (NGT)  (n=66)	GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (PGT)  (n=25)	Mann- Whitney-U p-Wert
<i>Median, (1. Quartil / 3. Quartil)</i>			
Anteil erneute Schwangerschaft (%)	24%	16%	0,397++
Zeit nach ersten Follow-up (Monate)	16,8 (14,5/21,0)	16,6 (13,6/18,7)	0,500+
Alter (Jahren)	35 (33/38)	38 (35/39)	0,055+
Zeit nach Entbindung (Monate)	9,2 (7,4/12,0)	8,7 (7,4/12,1)	0,780+
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 (21,5/26,1)	23,2 (22,0/28,6)	0,269+
Art. Mitteldruck (mmHg)	89,8 (84,3/93,7)	87,0 (83,3/95,0)	0,841+
Nüchternglukose (mg/dl)	90 (86/95)	93 (91/96)	<b>0,046+</b>
HbA1c (%)	5,3 (5,1/5,5)	5,4 (5,2/5,5)	0,785+
HOMA	1,4 (1,0/2,3)	1,6 (1,1/2,3)	0,634+
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,6/0,8)	0,7 (0,6/0,8)	0,952+
Gamma-GT (U/l)	13 (11/18)	14 (12/18)	0,658+
GPT (U/l)	15 (12/19)	15 (13/21)	0,209+
HDL (mg/dl)	64 (56/75)	65 (57/73)	0,873+
Triglyceride (mg/dl)	61 (50/85)	74 (58/89)	0,332+
hs-CRP (mg/dl)	0,05 (0,01/0,25)	0,10 (0,02/0,41)	0,220+
NEFA (µmol/l)	572 (456/688)	605 (545/822)	<b>0,082+</b>
Adiponectin (µg/ml)	11,1 (8,3/17,2)	9,9 (7,7/15,4)	0,315+
Leptin (ng/ml)	10,2 (4,3/15,0)	10,8 (9,0/20,2)	0,144+
Fetuin-A (µg/ml)	234,3 (209,8/265,3)	236,3 (216,2/256,7)	0,612+
Resistin (ng/ml)	7,5 (5,3/10,1)	6,1 (5,3/8,9)	0,304+
Glucagon (pg/ml)	6,5 (4,3/8,4)	7,1 (5,2/9,0)	0,190+

**Abbildung 8** zeigt die höhere Nüchtern glukose (innerhalb des Normalbereichs) bei den Probandinnen mit einem PGT nach dem Follow-up im Vergleich zu den Probandinnen mit NGT nach dem Follow-up.



**Abbildung 8: Vergleich Nüchtern glukose zwischen normoglykäm (NGT) vs. pathologische Glukosetoleranz (PGT) bei Frauen nach einem GDM im Modell Follow-up-oGTT**

Auch in den basislaborchemischen Parametern wie Kreatinin, Gamma-GT, GPT, Triglyceride und HDL-Cholesterin unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Lediglich die freien NEFA und die Nüchtern glukose waren in der PGT-Gruppe höher als in der NGT-Gruppe.

#### 4.4.2 Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells des Follow-up oGTT

Der Zusammenhang verschiedener unabhängiger Einflussfaktoren auf die abhängige Variable gestörte Glukosetoleranz (PGT) im Follow-up-oGTT wurde in verschiedenen univariaten Regressionsanalysen mit einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$  untersucht. Die Ergebnisse werden in **Tabelle 17** dargestellt.

Tabelle 17: Univariate logistische Regressionsmodelle Follow-up-oGTT bei Frauen nach einem GDM, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$ 

Einflussfaktoren	OR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahren)	1,08	0,97-1,21	0,170
Zeit nach Entbindung (Monate)	0,98	0,83-1,15	0,803
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,04	0,97-1,12	0,269
Art. Mitteldruck (mmHg)	1,00	0,95-1,06	0,931
Nüchtern glukose (mg/dl)	1,11	1,01-1,23	<b>0,035</b>
HbA1c (%)	1,27	0,23-6,96	0,786
HOMA	0,95	0,66-1,36	0,781
Kreatinin (mg/dl)	1,65	0,03-107,71	0,814
Gamma-GT (U/l)	1,00	0,93-1,06	0,920
GPT (U/l)	1,06	0,99-1,13	<b>0,085</b>
HDL (mg/dl)	0,99	0,96-1,02	0,531
Triglyceride (mg/dl)	1,00	0,99-1,02	0,704
hs-CRP (mg/l)	1,52	0,29-7,85	0,620
NEFA ( $\mu$ mol/l)	1,00	1,00-1,01	<b>0,046</b>
Adiponectin ( $\mu$ g/ml)	0,96	0,89-1,03	0,230
Leptin (ng/ml)	1,04	0,99-1,09	0,147
Fetuin-A ( $\mu$ g/ml)	1,00	0,99-1,01	0,891
Resistin (ng/ml)	0,93	0,81-1,07	0,323
Glucagon (pg/ml)	1,05	0,92-1,21	0,460

In der univariaten logistischen Regression zeigten sich bei den unabhängigen Faktoren Nüchtern glukose und NEFA, zusätzlich noch bei dem Leberenzym GPT einen signifikanten Zusammenhang mit der abhängigen Variable PGT (bei dem hier gewählten Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,1$ ).

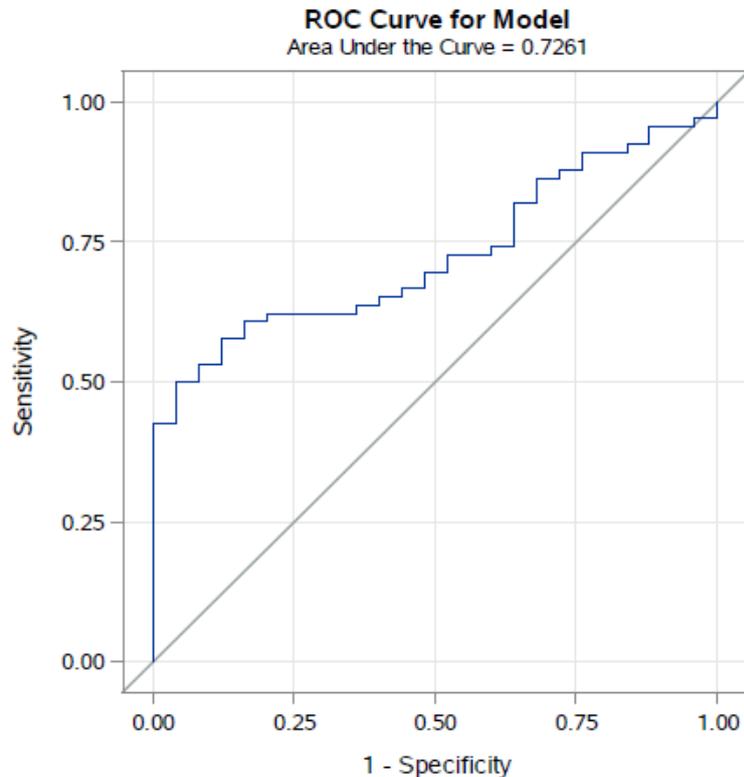
In der multivariaten Regressionsanalyse blieben nach schrittweiser Variablenselektion die Parameter Alter, Nüchtern glukose und NEFA als unabhängige Variablen im Model eingeschlossen um deren Zusammenhang mit der Entwicklung eines PGT im Follow-up oGTT zu untersuchen. Die Ergebnisse werden in **Tabelle 18** dargestellt.

**Tabelle 18: Multivariates logistisches Regressionsmodell Follow-up-oGTT bei Frauen nach einem GDM, Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$**

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	1,04	0,93-1,17	0,508
<b>Nüchtern glukose (mg/dl)</b>	1,10	1,00-1,12	<b>0,052</b>
<b>NEFA (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	1,00	1,00-1,00	<b>0,087</b>

#### 4.4.3 Gütekriterien des Follow-up oGTT als Prädiktion für T2D

Die ROC-Kurve von diesem Model wird in **Abbildung 9**, mit einem AUC-Wert von 0,726.



**Abbildung 9: ROC-Kurve für die Prädiktion des Follow-up oGTT mittels multivariatem logistischen Regressionsmodell aus Tabelle 19**

Für dieses Model wurde eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 56% berechnet. Der positive prädiktive Wert lag bei 42%, der negative prädiktive Wert bei 90% (siehe **Tabelle 19**).

**Tabelle 19: Vierfeldertafel Modell Follow-up oGTT bei Frauen nach einem GDM**

	<b>PGT</b>	<b>NGT</b>	<b>Summe</b>
<b>Test PGT</b>	21	29	50
<b>Test NGT</b>	4	37	41
<b>Summe</b>	25	66	91
Sensitivität: 0,84			
Spezifität: 0,56			
Positiver prädiktiver Wert: 0,42			
Negativer prädiktiver Wert: 0,90			

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine einmalige Blutabnahme als Alternative zum postpartalen oGTT bei Frauen nach einem GDM untersucht. Als zusätzliche Fragestellung wurde beleuchtet, ob sich die Vorhersagequalität des postpartalen oGTT durch Hinzunahme weiterer Parameter verbessern lässt. Als Hauptergebnis konnte festgestellt werden, dass mit den Parametern Alter, Plasmaglukose, Triglyceride, Kreatinin und Glucagon aus einer Nüchternblutabnahme alle Formen von Prädiabetes und Diabetes gut detektiert wurden – auch ohne oGTT. Der positive prädiktive Wert des Modells lag bei 60%, der negative prädiktive Wert bei 96%. Eine Gelegenheitsblutabnahme (nicht nüchtern) war dagegen nicht ausreichend, um ein sinnvolles Modell zu erstellen. Bezüglich der zusätzlichen Fragestellungen zeigte sich, dass durch Hinzunahme von weiteren Parametern aus einer Nüchternblutabnahme die Vorhersagekraft des oGTT bezüglich des zukünftigen Blutzuckerlaufs etwas verbessert werden konnte. Ein Modell aus den Parametern Alter, Nüchternblutglukose und NEFA enthielt die meiste zusätzliche Information.

### 5.1 Einmalige Blutabnahme statt postpartalem oGTT

Internationale Studien haben gezeigt, dass Frauen nach einem GDM ein siebenfach höheres Risiko haben, an T2D zu erkranken als Frauen ohne einen GDM während der Schwangerschaft<sup>14</sup>. Dabei war der Höhepunkt nach fünf Jahren zu erkennen.

Die aktuelle Empfehlung nach der DDG zur Abschätzung eines späteren T2D Risikos ist derzeit ein 75-g-oGTT, der sechs bis zwölf Wochen postpartum durchgeführt wird<sup>27</sup> und ein Langzeit-Follow-up nach der Schwangerschaft. Der oGTT dient zur Detektion von T2D und Prädiabetes mit einer IFG oder einer IGT.

Obwohl Frauen nach einem GDM ein erhöhtes Risiko haben, an T2D zu erkranken, nimmt weniger als ein Viertel der Frauen, die einen GDM hatten (23%) am postpartalen oGTT teil<sup>30</sup>. Laut Hunt et al. zeigen insbesondere teilnehmende Frauen ein erhöhtes Risikoprofil<sup>31</sup>.

In verschiedenen Studien wurden Frauen über die Gründe der Nichtteilnahme am oGTT befragt. Frauen nach einem GDM wünschten sich eine Erinnerung zur Absolvierung des oGTT und äußerten Bedenken aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands<sup>32</sup>. Die Dauer eines oGTT beträgt mindestens zwei Stunden und erfordert großen Aufwand. Zusätzlich wurden die Anreise und die Kindsversorgung als Probleme benannt<sup>33</sup>.

In einem systemischen Review aus 2007 wurde gezeigt, dass Glukosetestungen von IFG und IGT nur unzureichend reproduziert werden konnten<sup>34</sup>. Die Aussage eines einmaligen oGTT nach einer Schwangerschaft zur Risikostratifizierung wird daher kritisch gesehen<sup>35</sup>.

Bei schlechter Akzeptanz und fraglicher Aussagekraft des oGTT ist die aktuelle Empfehlung kritisch zu hinterfragen und es besteht dringender Bedarf für eine einfachere Detektionsmethode<sup>36</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass ein Ersetzen des oGTT durch die Bestimmung einiger Parameter aus einer Nüchternblutabnahme zumindest möglich erscheint. Wählt man die Grenzwerte im Sinne eines Screeningtests so, dass möglichst wenige Fälle übersehen werden, so kann ein negativer prädiktiver Wert von 96% erreicht werden. Das bedeutet, dass unter 100 negativen (unauffälligen) Werten nur 4 Frauen mit einem zu erwarteten Prädiabetes oder Diabetes unentdeckt blieben. Allerdings wären auch 40% falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Das heißt, viele Tests würden schließlich doch einen oGTT zur Überprüfung nach sich ziehen müssen.

Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich hier um eine rein explorative Untersuchung handelt. Die generierten Modelle wurden bisher nicht extern validiert und es kann somit zu einer Überschätzung der Effekte gekommen sein. Außerdem wurde nur eine geringe Anzahl an Parameter überprüft und nur einfache Modelle gerechnet. Es könnte somit sein, dass durch weitere Optimierungen eine noch bessere Trennschärfe erreicht werden kann. Eine solche wäre zur praktischen Anwendung auch erforderlich, um die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse zu reduzieren.

Eine Gelegenheitsblutabnahme wäre unter den überprüften Bedingungen sicherlich nicht ausreichend, um den postpartalen oGTT ersetzen zu können. Hier reicht die Trennschärfe des Modells bei weitem nicht aus und es müssten weitere Tests durchgeführt werden, um hier eventuell etwas zu erreichen. Für die praktische Umsetzung des Tests wäre es am besten, wenn die betroffenen Frauen nicht nüchtern zur Untersuchung kommen müssten.

### **5.2 Verbesserung der Vorhersagequalität des postpartalen oGTT durch zusätzliche Parameter**

Die Aussagekraft des postpartalen oGTT bezüglich des zukünftigen Blutzuckerungsverlaufs ist verbesserungswürdig<sup>35</sup>. Bezüglich der Vorhersage des kurzfristigen Verlaufs, im Median 17 Monate nach dem oGTT, wurde in dieser Arbeit untersucht, ob durch die Hinzunahme weiterer Parameter eine Verbesserung der Vorhersage erreicht werden kann. Insbesondere ging es darum, unter den Frauen mit einem unauffälligen oGTT diejenigen zu identifizieren, die voraussichtlich normoglykäm bleiben würden und deshalb aus einem engmaschigen Nachsorgeprogramm ausgeschlossen werden können. Ein optimales Modell hierfür ließ sich mit den zur Verfügung stehenden Variablen nicht finden. Der maximale ROC-AUC Wert betrug lediglich 0,73. Alter, Nüchtern glukose und NEFA gingen in dieses Modell ein. Pathophysiologisch ergeben diese Parameter durchaus Sinn, ein

negativer prädiktiver Wert von 90% ist aber letztlich nicht ausreichend. Jede 10. Frau, die man daraufhin aus der engmaschigen Nachsorge nach einem GDM nähme, würde schließlich auffällige Blutzuckerwerte entwickeln, die man damit übersehen würde.

### **Andere Risikomodelle für T2D nach einem GDM**

Auch in einigen anderen Studien wurde untersucht, ob Modelle für die Prädiktion von T2D bei Frauen nach einem GDM geeignet sind<sup>17,42-44</sup>. Da diese meist jünger als das klassische Risikokollektiv von Diabetesscores zu sein scheint<sup>37,38</sup>.

Barden et al. fanden in einer australischen Studie heraus, dass ein höheres T2D-Risiko bei Frauen nach einem GDM mit einem höheren BMI, Blutdruck, Nüchtern glukose, Insulin und Triglyceriden, sowie mit einem erniedrigten HDL-Cholesterinwert assoziiert ist<sup>42</sup>. Interessanterweise war die Hochrisikogruppe etwas jünger als die Niedrigrisikogruppe. Zusätzlich zeigten sich ein niedrigerer Bildungsgrad sowie eine häufigere Familienanamnese als Risikofaktoren für T2D. Dennoch wird Alter meist als Risikofaktor zur Entwicklung eines T2D nach einem GDM gesehen, was auch in den vorliegenden Ergebnissen beobachtet wurde<sup>14</sup>. Eine Erhöhung der Triglyceride als mögliches Zeichen eines metabolischen Syndroms war auch in der PPS-Diab Kohorte zu erkennen.

Göbl et al. beobachteten, dass eine IGT im postpartalen oGTT, ein HDL-Cholesterinwert unter 50 mg/dl sowie ein Alter über 35 Jahren am stärksten mit einem zukünftigen T2D zusammenhängen.

Kohler et al. entwickelten ein gewichtetes, klinisches Risikomodelle aus 5x BMI in der frühen Schwangerschaft + 132 für Insulinnutzung in der Schwangerschaft + 44 für positive Familienanamnese – 35 falls die Frau stillte<sup>43</sup>.

Ignell et al. erstellten ein Modell aus BMI (1-2 Jahre postpartum), 2-h-oGTT aus der Schwangerschaft und Migrationshintergrund (europäischer Ursprung vs. Nicht-europäischer Ursprung). Es zeigte sich bei diesem Modell eine Sensitivität von 82%, eine Spezifität von 88%, einen positiven prädiktiven Wert von 78% sowie einen negativen prädiktiven Wert von 91%<sup>44</sup>. Der ROC-AUC Wert war mit 91% im Vergleich zu unserem Modell (88%) etwas höher.

Kwak et al. untersuchten, ob sie anhand eines genetischen Risikoscores die Prädiktion von einem T2D nach einem GDM bei koreanischen Frauen verbessern können<sup>40</sup>. Da sich bereits in der Vergangenheit gemeinsame Risikoallele von GDM und T2D zeigten<sup>16</sup>, wurden in diesem Modell 48 genetische Varianten einbezogen. Verglichen mit einem rein klinischen Modell konnte hierdurch kaum eine Verbesserung erreicht werden.

Zusammenfassend fand in keinem der bisherig berichteten Modelle eine so tiefe Phänotypisierung wie in der PPS-Diab Kohorte statt. Damit fehlten den bisherig berichteten Modellen wichtige Parameter für die Bestimmung des Risikos eines T2D.

### **Allgemeine T2D Risikomodelle**

Allgemeine T2D Risikomodelle (Risk Scores) für die Gesamtbevölkerung wurden bereits umfassender erforscht, als die Modelle für Frauen nach einem GDM. Noble et al. untersuchten ganze 94 Modelle zu diesem Thema, fanden jedoch nur sieben potentiell klinisch relevant<sup>37,38</sup>. Ein Problem der meisten Modelle ist die fehlende externe Validierung in mehreren, unterschiedlichen Kohorten<sup>50</sup>. Nur für den Findrisk<sup>51</sup> und den Deutschen Diabetes Risk<sup>52</sup> liegt diese vor. Beide nutzten anamnestische Parameter wie Alter, BMI, sportliche Aktivität und Ernährung und zeigten eine gute Diskriminierungsfähigkeit bezüglich des Diabetesrisikos in den nächsten fünf Jahren (ROC-AUCs um 0,85). Bei Frauen nach GDM können diese jedoch bei anderem Risikoprofil und niedrigem Alter nicht angewendet werden.

### **Pathophysiologische Relevanz der Parameter in den Modellen aus dieser Arbeit**

#### ***Alter***

Erhöhtes Alter wird häufig als einer der Risikofaktoren sowohl für einen GDM, als auch für T2D nach einem GDM, identifiziert<sup>14</sup>. Dabei wurden verschiedene Cut-offs diskutiert, ab denen das Risiko ansteigt<sup>53</sup>.

#### ***Triglyceride und HDL-Cholesterin***

Erhöhte Triglyceride und erniedrigte HDL Cholesterinwerte sind klassische Zeichen eines metabolischen Syndroms und als solche mit einer gestörten Glukosetoleranz<sup>42</sup> und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. GDM und Metabolisches Syndrom scheinen synergistische Risikofaktoren für das Auftreten eines T2D zu sein<sup>54</sup>.

#### ***Kreatinin***

Bei nierengesunden Personen, wie in der PPS-Diab Kohorte, ist das Serumkreatinin proportional zur Muskelmasse. Dementsprechend könnte ein erniedrigter Kreatininwert über die niedrigere Muskelmasse mit einem erhöhten T2D-Risiko zusammenhängen. Eine ähnliche Schlussfolgerung zogen auch Harita et al., die den Zusammenhang zwischen niedrigem Kreatinin und hohem T2D-Risiko in japanischen Männern zeigten<sup>55</sup>. Auch in Kaukasiern konnte ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem Kreatinin und gesteigertem T2D-Risiko bereits in früheren Untersuchungen gefunden werden<sup>56</sup>, ebenso ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem Kreatinin und gesteigertem GDM-Risiko<sup>57</sup>.

### **Glucagon**

Bei Menschen mit T2D zeigt sich häufig ein erhöhter Glucagonspiegel und die physiologische Suppression des Glucagons nach dem Essen bleibt aus<sup>58</sup>. Neben einem relativen oder absoluten Insulinmangel könnte die Hyperglucagonämie hier ein entscheidender pathogenetischer Faktor sein. Entsprechend ist es sehr interessant, dass ein Einfluss des Plasmaglucagons sich wahrscheinlich schon in der jungen, prädiabetischen Risikokohorte der PPS-Diab Studie von Frauen nach einem GDM zeigt.

### **Gamma-GT**

Gamma-GT oder auch Gamma-Glutamyltransferase ist ein membranständiges Enzym, das vor allem in der Leber vorkommt. In unserem Kollektiv ist ein erhöhter Gamma-GT-Wert am ehesten auf eine Steatosis hepatis nicht alkoholischer Ursache zurückzuführen. Ein erhöhter Leberfettgehalt wiederum ist ein Risikofaktor für T2D, was die prädiktive Aussagekraft des Gamma-GT-Werts erklären könnte<sup>59</sup>.

### **NEFA**

Ein erhöhter NEFA-Spiegel im Nüchternzustand ist auf eine Insulinresistenz des Fettgewebes zurückzuführen. Es werden auch direkte pathophysiologische Zusammenhänge zwischen NEFA und T2D diskutiert<sup>60</sup>.

## **5.3 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Die Arbeit stützt sich auf eine prospektive Kohortenstudie mit detaillierter Phänotypisierung. Entsprechend genau wurden die untersuchten Parameter erhoben. Die untersuchte Kohorte ist zudem homogen bezüglich Alter und Geschlecht, was eine weitere Stärke der Arbeit darstellt. Begleiterkrankungen und Dauermedikation kommen zudem kaum vor.

Die wesentliche Limitation der Arbeit ist das Fehlen einer externen Validierung. Dementsprechend haben die hier gezeigten Ergebnisse nur explorativen Charakter. Als weitere Limitation kann ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden, obwohl die untersuchte Kohorte konsekutiv rekrutiert wurde. Durch das monozentrische Studiendesign war ein vollständiger Populationsquerschnitt sicherlich nicht zu erreichen. Bezüglich der longitudinalen Fragestellung sind schließlich noch der kurze Follow-up-Zeitraum und der Surrogat-Endpunkt Prädiabetes als Einschränkungen zu nennen. Ein Follow-up von mindestens zehn Jahren mit dem Endpunkt T2D wäre hier optimal, ist praktisch jedoch schwierig umzusetzen.

## **6 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Diese Arbeit zeigt die grundsätzliche Möglichkeit auf, den postpartalen oGTT nach einem GDM durch eine Nüchternblutabnahme zu ersetzen. Die hier gezeigten Ergebnisse sind keineswegs definitiv und bedürfen einer ausführlichen Validierung und Weiterentwicklung. Die Befunde sind aber ausreichend vielversprechend, um zu weiteren Arbeiten in dieser Richtung Anlass zu geben.

Ein Wegfall des oGTT wäre von großem praktischem Nutzen, weil er die Testrate von Frauen nach einem GDM deutlich erhöhen könnte. Eine einmalige Nüchternblutabnahme wäre leichter durchzuführen, als ein mehrstündiger Test. Auch pathophysiologisch sind die hier gezeigten Ergebnisse durchaus interessant, denn sie geben zumindest Hinweise darauf, welche Faktoren beim Schritt von einem GDM zu einem T2D besonders relevant sind. Es bedarf jedoch noch weiterer Forschung in diesem Bereich und einer Validierung der bisher erstellten Risikoprädiktionsmodelle.

## Zusammenfassung

### **Hintergrund:**

Frauen nach einem Gestationsdiabetes (GDM) haben ein erhöhtes Risiko an Diabetes Typ 2 (T2D) zu erkranken. Der aktuelle Goldstandard zur Abschätzung des späteren Risikos stellt der oGTT postpartum dar. Dieser zeigt eine schlechte Compliance und eine unzuverlässige Prognose im klinischen Alltag. Ziel dieser Arbeit war die Erstellung eines einfachen Modells aus einer einmaligen Blutabnahme zur Abschätzung des T2D Risikos als Alternative zum postpartalen oGTT bei Frauen nach einem GDM. Herangenommen wurden Parameter aus einer erweiterten Nüchternblutabnahme sowie einer Gelegenheitsblutabnahme. Als zusätzliche Fragestellung wurde untersucht, ob sich die Vorhersagequalität des postpartalen oGTT durch Hinzunahme weiterer Parameter verbessern lässt.

### **Methodik:**

Um die Fragestellungen zu bearbeiten, wurden Daten einer prospektiven, monozentrischen Kohortenstudie zur Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Diabetes (PPS-Diab Studie) genutzt. Dabei wurden 192 Frauen konsekutiv drei bis 16 Monate nach Schwangerschaft mit einem GDM rekrutiert. Die Frauen wurden bei Baselinevisite in normoglykäm (NGT) und pathologische Glukosetoleranz (PGT) eingeteilt.

Es wurde ein 5-Punkt-oGTT durchgeführt. Zusätzlich wurden anamnestische, klinische, anthropometrische und laborchemische Daten erhoben. Basierend auf dem Datensatz wurden per binär logistische Regression mögliche Einflussfaktoren auf eine pathologische Glukosetoleranz (PGT) untersucht.

### **Ergebnisse:**

Es konnte festgestellt werden, dass ein einfaches Modell aus Alter, Triglyceriden, Kreatinin und Glucagon im nüchternen Zustand einen Prädiabetes oder Diabetes auch ohne oGTT gestörte Glukosetoleranz detektieren kann. Die Sensitivität in diesem Modell lag bei 96%, die Spezifität bei 63%, der positive prädiktive Wert bei 60%, der negative prädiktive Wert bei 96%. Eine Gelegenheitsblutabnahme war dagegen nicht ausreichend, um ein sinnvolles Modell zu erstellen. Bezüglich der zusätzlichen Fragestellung zeigte sich, dass durch Hinzunahme von weiteren Parametern aus einer Nüchternblutabnahme die Vorhersagekraft des oGTT bezüglich des zukünftigen Blutzuckerverlaufs etwas verbessert werden konnte. Ein Modell aus den Parametern Alter, Nüchternglukose und NEFA enthielt die meiste zusätzliche Information.

***Diskussion:***

Ein einfaches Modell aus anamnestischen und laborchemischen Daten kann eine Abschätzung zum späteren T2D geben. Zur Verbesserung des Modells sollten weitere Parameter evaluiert werden. Zudem müsste das Modell extern validiert werden. Ein Überdenken des jetzigen Standards ist anzustreben.

## Literaturverzeichnis

- 1 Kerner, W., Bruckel, J. & German Diabetes, A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* **122**, 384-386, doi:10.1055/s-0034-1366278 (2014).
- 2 Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 668-677, doi:10.1007/s00103-012-1662-5 (2013).
- 3 Guariguata, L. *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice* **103**, 137-149, doi:10.1016/j.diabres.2013.11.002 (2014).
- 4 Koster, I., Huppertz, E., Hauner, H. & Schubert, I. Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, direct per-capita costs of managing hyperglycaemia and diabetes complications in 2010 compared to 2001. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* **122**, 510-516, doi:10.1055/s-0034-1375675 (2014).
- 5 Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3*, <[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie)> (2014).
- 6 American Diabetes, A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* **37 Suppl 1**, S81-90, doi:10.2337/dc14-S081 (2014).
- 7 Catalano, P. M. *et al.* Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *The American journal of physiology* **264**, E60-67 (1993).
- 8 Lechner, A., Lohr, R. & Seissler, J. [Gestational diabetes]. *Der Internist* **52**, 1149-1157, doi:10.1007/s00108-011-2825-4 (2011).
- 9 Kleinwechter, H. *et al.* Gestational Diabetes mellitus (GDM) - Diagnosis, Therapy and Aftercare Practice Guideline of the German Diabetes Society (GDS) and the German Society for Gynecology and Obstetrics (GSGO). *Diabetologie Und Stoffwechsel* **11**, S182-S194, doi:10.1055/s-0042-113788 (2016).
- 10 Kleinwechter, H. [Update gestational diabetes--the new guidelines]. *MMW Fortschritte der Medizin* **153**, 44-47 (2011).
- 11 O'Sullivan, J. B. & Mahan, C. M. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes* **13**, 278-285 (1964).
- 12 Carpenter, M. W. & Coustan, D. R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology* **144**, 768-773 (1982).
- 13 van Leeuwen, M. *et al.* Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* **119**, 393-401, doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03254.x (2012).
- 14 Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D. & Williams, D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **373**, 1773-1779, doi:S0140-6736(09)60731-5 [pii]10.1016/S0140-6736(09)60731-5 (2009).
- 15 Kim, C., Newton, K. M. & Knopp, R. H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care* **25**, 1862-1868 (2002).
- 16 Lauenborg, J. *et al.* Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 145-150, doi:10.1210/jc.2008-1336 (2009).

- 17 Kwak, S. H. *et al.* Clinical and genetic risk factors for type 2 diabetes at early or late post partum after gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E744-752, doi:10.1210/jc.2012-3324 (2013).
- 18 Xiang, A. H., Kjos, S. L., Takayanagi, M., Trigo, E. & Buchanan, T. A. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes* **59**, 2625-2630, doi:10.2337/db10-0521 (2010).
- 19 Kousta, E. *et al.* Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. *Clinical endocrinology* **59**, 289-297 (2003).
- 20 Baptiste-Roberts, K. *et al.* Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *The American journal of medicine* **122**, 207-214 e204, doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.034 (2009).
- 21 Lobner, K. *et al.* Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* **55**, 792-797 (2006).
- 22 Ziegler, A. G. *et al.* Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes* **61**, 3167-3171, doi:10.2337/db12-0393 (2012).
- 23 Damm, P., Kuhl, C., Bertelsen, A. & Molsted-Pedersen, L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* **167**, 607-616 (1992).
- 24 Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* **20**, 1183-1197 (1997).
- 25 Tabak, A. G. *et al.* Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* **373**, 2215-2221, doi:10.1016/S0140-6736(09)60619-X (2009).
- 26 Ratner, R. E. *et al.* Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 4774-4779, doi:10.1210/jc.2008-0772 [pii]10.1210/jc.2008-0772 (2008).
- 27 Metzger, B. E. *et al.* Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care* **30 Suppl 2**, S251-260, doi:10.2337/dc07-s225 (2007).
- 28 Kousta, E. *et al.* Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes. *Diabetes care* **22**, 933-937 (1999).
- 29 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes care* **40**, S114-s119, doi:10.2337/dc17-S016 (2017).
- 30 Kim, C. *et al.* Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *American journal of public health* **96**, 1643-1648, doi:10.2105/AJPH.2005.065722 (2006).
- 31 Hunt, K. J. & Conway, D. L. Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? *American journal of obstetrics and gynecology* **198**, 404.e401-406, doi:10.1016/j.ajog.2007.09.015 (2008).
- 32 Keely, E., Clark, H., Karovitch, A. & Graham, I. Screening for type 2 diabetes following gestational diabetes: family physician and patient perspectives. *Can Fam Physician* **56**, 558-563 (2010).
- 33 Infanti, J. J. *et al.* Reasons for participation and non-participation in a diabetes prevention trial among women with prior gestational diabetes mellitus (GDM). *BMC medical research methodology* **14**, 13, doi:10.1186/1471-2288-14-13 (2014).
- 34 Balion, C. M. *et al.* Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* **45**, 1180-1185, doi:10.1515/CCLM.2007.505 (2007).
- 35 Retnakaran, R. *et al.* Risk of early progression to prediabetes or diabetes in women with recent gestational dysglycaemia but normal glucose tolerance at 3-

- month postpartum. *Clinical endocrinology* **73**, 476-483, doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03834.x (2010).
- 36 Venkataraman, H., Sattar, N. & Saravanan, P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *The lancet. Diabetes & endocrinology* **3**, 754-756, doi:10.1016/s2213-8587(15)00232-6 (2015).
- 37 Noble, D., Mathur, R., Dent, T., Meads, C. & Greenhalgh, T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *Bmj* **343**, d7163, doi:10.1136/bmj.d7163bmj.d7163 [pii] (2011).
- 38 Abbasi, A. *et al.* Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *Bmj* **345**, e5900, doi:10.1136/bmj.e5900 (2012).
- 39 Ekelund, M. *et al.* Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* **97**, 394-398, doi:10.1016/j.diabres.2012.04.020 (2012).
- 40 Kwak, S. H. *et al.* Prediction of type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes using a genetic risk score. *Diabetologia* **56**, 2556-2563, doi:10.1007/s00125-013-3059-x (2013).
- 41 Gobl, C. S. *et al.* Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* **118**, 71-78, doi:10.1097/AOG.0b013e318220e18f00006250-201107000-00011 [pii] (2011).
- 42 Barden, A., Singh, R., Walters, B., Phillips, M. & Beilin, L. J. A simple scoring method using cardiometabolic risk measurements in pregnancy to determine 10-year risk of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Nutrition & diabetes* **3**, e72, doi:10.1038/nutd.2013.15 (2013).
- 43 Kohler, M., Ziegler, A. G. & Beyerlein, A. Development of a simple tool to predict the risk of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica* **53**, 433-437, doi:10.1007/s00592-015-0814-0 (2016).
- 44 Ignell, C., Ekelund, M., Anderberg, E. & Berntorp, K. Model for individual prediction of diabetes up to 5 years after gestational diabetes mellitus. *SpringerPlus* **5**, 318, doi:10.1186/s40064-016-1953-7 (2016).
- 45 Matthews, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412-419 (1985).
- 46 Matsuda, M. & DeFronzo, R. A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care* **22**, 1462-1470, doi:10.2337/diacare.22.9.1462 (1999).
- 47 Bergman, R. N., Phillips, L. S. & Cobelli, C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* **68**, 1456-1467 (1981).
- 48 Bender, R., Andreas Ziegler, and Stefan Lange. Logistische Regression. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* **132.S 01** (2007): e33-e35. (2007).
- 49 Arndt, A. M. G. in *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* 2080-2080 (Springer, 2019).
- 50 Buijsse, B., Simmons, R. K., Griffin, S. J. & Schulze, M. B. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiologic reviews* **33**, 46-62, doi:10.1093/epirev/mxq019 (2011).
- 51 Alssema, M. *et al.* [Finnish questionnaire reasonably good predictor of the incidence of diabetes in The Netherlands]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* **152**, 2418-2424 (2008).
- 52 Schulze, M. B. *et al.* An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes care* **30**, 510-515, doi:10.2337/dc06-2089 (2007).

- 53 Feig, D. S., Zinman, B., Wang, X. & Hux, J. E. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **179**, 229-234, doi:10.1503/cmaj.080012 (2008).
- 54 Pallardo, F. *et al.* Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes care* **22**, 1053-1058, doi:10.2337/diacare.22.7.1053 (1999).
- 55 Harita, N. *et al.* Lower Serum Creatinine Is a New Risk Factor of Type 2 Diabetes: The Kansai Healthcare Study. *Diabetes care* **32**, 424-426, doi:10.2337/dc08-1265 (2009).
- 56 Hjelmessaeth, J. *et al.* Low serum creatinine is associated with type 2 diabetes in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders* **10**, doi:10.1186/1472-6823-10-6 (2010).
- 57 Bentley-Lewis, R. *et al.* Metabolomic profiling in the prediction of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* **58**, 1329-1332, doi:10.1007/s00125-015-3553-4 (2015).
- 58 Kahn, S. E., Cooper, M. E. & Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* **383**, 1068-1083, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6) (2014).
- 59 Whitfield, J. B. Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **38**, 263-355 (2001).
- 60 McGarry, J. D. Banting Lecture 2001. *Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of Type 2 Diabetes* **51**, 7-18, doi:10.2337/diabetes.51.1.7 (2002).

## **Eidesstattliche Versicherung und Lebenslauf**

Ich, Kerstin Martin, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *Verbesserte Risikostratifizierung nach Schwangerschaftsdiabetes* selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.12.21, Kerstin Martin

## **Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater PD Dr. Andreas Lechner für die Überlassung des Themas und die hervorragende fachliche Betreuung. Mit viel Geduld und klaren fachlichen Anregungen hat er mich an die medizinische Wissenschaft herangeführt und eine maßgebliche Rolle an der Fertigstellung der Arbeit gehabt.

Frau Dr. Uta Ferrari danke ich für die nette Betreuung und Durchführung der Arbeit. Weiter möchte ich mich bei Frau Marietta Rottenkolber für die kompetente statistische Beratung danken.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Studie sowie den Probandinnen, die die Studie erst ermöglicht haben und stets eine nette Arbeitsatmosphäre kreiert haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für den Zuspruch und die Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.