

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Definition eines Screening-Zeitraums und einer Risikofaktorengruppe für den  
frühen Gestationsdiabetes („Early GDM“) mithilfe von Machine learning (ML):  
Eine Sekundärdatenanalyse des GestDiab-Registers

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Isabel Lieselotte Sonntag  
aus Mainz

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild  
1. Gutachter: Prof. Dr. Henning Ernst Adamek  
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Annette Hasenburg

Tag der Promotion: 30.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Definition Diabetes mellitus.....	1
1.2. Geschichte des Diabetes mellitus .....	1
1.3. Epidemiologie.....	1
1.4. Klassifikation, Pathogenese, Risikofaktoren.....	2
1.5. Diagnostik .....	3
1.6. Langfristige Komplikationen .....	4
<b>2. Literaturdiskussion.....</b>	<b>5</b>
2.1. Gestationsdiabetes mellitus (GDM).....	5
2.1.1. Definition .....	5
2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	5
2.1.3. Pathophysiologie.....	6
2.1.4. Diagnostik des GDM.....	8
2.1.5. Therapie des GDM .....	12
2.2. Früher Gestationsdiabetes mellitus (early GDM, eGDM) .....	15
2.2.1. Definition des eGDM .....	15
2.2.2. Der eGDM als eigenständiges Krankheitsbild.....	15
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
3.1. Sekundärdatenanalyse .....	18
3.2. Das GestDiab–Register.....	19
3.3. Fragestellung (Ziel der Studie).....	21
3.4. Statistik.....	22
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
4.1. Studienpopulation .....	27
4.2. Ergebnisse der Clusteranalyse .....	27

4.3.	Numerische und kategoriale Variablen.....	28
4.3.1.	Numerische Variablen.....	29
4.3.2.	Ranking der kategorialen Variablen.....	31
4.3.3.	Statistische Messzahlen und grafische Darstellung.....	32
4.4.	Odds Ratio.....	40
4.5.	ROC-Kurve.....	41
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Die Diagnose des Gestationsdiabetes mellitus.....	43
5.2.	Registerstudien mit Sekundärdaten.....	44
5.3.	Clusteranalyse.....	45
5.4.	Risikofaktoren.....	46
5.5.	Testungen (Welche Tests in welcher Woche?).....	51
5.6.	ROC Kurve und Prädiktionsmodelle.....	56
<b>6.</b>	<b>Zukünftige GDM-Diagnostik.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Biochemische Marker.....	58
6.2.	Molekulare Marker.....	59
6.3.	Epigenetische Marker.....	60
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>81</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abb	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
ADIPS	Australasian Diabetes in Pregnancy Association
AI	Künstliche Intelligenz, engl. Artificial Intelligence
AUC	Area under the curve
BMI	Body–Mass–Index
bzw	beziehungsweise
CpGs	Cytosin–phosphatase–Guanin–Stelle
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Diabetes mellitus
DNS	Desoxyribonukleinsäure
eGDM	früher Gestationsdiabetes mellitus, vor der 24. Schwangerschaftswoche diagnostiziert
FFA	Freie Fettsäuren
FPG	Nüchtern-Plasmaglukose, engl. Fasting Plasmaglucose
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GH	Wachstumshormon, engl. Growth Hormone
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
Gyn	Gynäkologen
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HAPO – FUS	HAPO Nachbetreuung, engl. HAPO–Follow up
HPL	Humanes Plazentalaktogen
HÄ	Hausärzte
IADPSG	Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IGF	Insulin–like Growth Factor
IOM	Institute of Medicine
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im

	Gesundheitswesen
IR	Insulinrezeptor
IRS-1	Insulinrezeptor Substrat 1
Kap	Kapitel
KI	Künstliche Intelligenz
KK	Krankenkassen
KVNo	Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein
LGA	Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile, engl. large for gestational age
mg/dl	Miligramm pro Deziliter
MiRNS	Mikro Ribonukleinsäure
ML	Maschinelles Lernprogramm, engl. Machine learning
mmol/l	Millimol pro Liter
MODY	Genetische Betazellmutation mit untypischerweise vor dem 25. Lebensjahr auftretendem T2D, engl. „Maturity onset diabetes of the young“
N	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatale Intensivstation, engl. neonatal Intensive Care Unit
OAD	Orale Antidiabetika
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
RKI	Robert Koch Institut
RNS	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBGH	Sex Hormone binding Protein
SGA	Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, engl. small for gestational age
s	siehe
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-Alpha

TOBOGM	The Treatment of Booking Gestational Diabetes Mellitus
TTIGDM	Therapeutic Intervention for Gestational Diabetes mellitus
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
VeDa	Versorgungsnahe Daten
vs	versus
WHO	World Health Organization
z.B	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Diagnostik des Gestationsdiabetes nach Mutterschaftsrichtlinien
Abbildung 2	Diagnose des GDM nach Leitlinien der DDG/DGGG
Abbildung 3	Datenerhebungszeitpunkte des GestDiab-Register
Abbildung 4	ROC Kurve
Abbildung 5	Clusteranalyse
Abbildung 6	Assoziation der numerischen Variablen in Bezug auf den eGDM
Abbildung 7	Ranking der kategorialen Variablen
Abbildung 8	Box Plot des mütterlichen Alters in Bezug auf eGDM und GDM
Abbildung 9	Box Plot des BMI in Bezug auf eGDM und GDM
Abbildung 10	Gewichtsklassen der Teilnehmerinnen und ihre eGDM und GDM Diagnose in prozentualen Anteilen
Abbildung 11	Prozentuale Wahrscheinlichkeit einen eGDM zu entwickeln bei einem GDM in vorheriger Schwangerschaft
Abbildung 12	Prozentuale Wahrscheinlichkeit einen eGDM oder GDM zu entwickeln bei vorliegender Diabetesanamnese in der Familie.
Abbildung 13	Plot des nüchtern Glukosewertes beim OGTT in Bezug auf eGDM und GDM
Abbildung 14	Box Plot der Gravität in Bezug auf eGDM und GDM
Abbildung 15	Box Plot der Parität in Bezug auf eGDM und den GDM
Abbildung 16	Odds Plot der Parameter des Regressionsmodells
Abbildung 17	ROC-Kurve des logistischen Regressionsmodells

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Klassifikation des Diabetes mellitus
Tabelle 2	Allgemeine Diabetes Diagnostik
Tabelle 3	Timeline der Empfehlungen verschiedener internationaler Organisationen
Tabelle 4	Empfohlene Gewichtszunahme während der Schwangerschaft
Tabelle 5	Darstellung der numerischen Variablen mit 95% Konfidenzintervallen zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Register

# **1. Einleitung**

## **1.1. Definition Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus (DM) umfasst eine Gruppe heterogener metabolischer Erkrankungen mit dem Leitsymptom einer chronischen Hyperglykämie.<sup>1</sup>

## **1.2. Geschichte des Diabetes mellitus**

Bereits in über 3000 Jahre alten ägyptischen Schriften wurden diabetesähnliche Symptome beschrieben. Auch in indischen Übermittlungen ist die Rede von „honig-süß schmeckendem Urin und Blut“.<sup>2</sup> 1772 konnte Matthew Dobson erstmals Zucker im Urin von Menschen nachweisen.<sup>3</sup> Einen wichtigen Meilenstein legte Claude Bernard 1857 mit der Theorie, dass Diabetes durch überschüssigen Blutzucker entsteht. Die Rolle des Pankreas und die Bedeutung der Inselzellen wurden 1869 von Paul Langerhans entdeckt. Kurze Zeit später, 1893, konnten Oskar Minkowski und Josef von Mering nach Entfernung des Pankreas bei Hunden Diabetes mellitus induzieren. Diese Erkenntnis verleitete Frederik Grant Banting und Charles Herbert Best 1921 dazu, Hundeinsulin zu extrahieren und pankreatektomierten Hunden zu injizieren. Damit konnten sie beweisen, dass sich Diabetes mellitus durch einen Insulinmangel entwickelt. 1922 wurde dem ersten Menschen, einem 14-jährigen erkrankten Jungen, Insulin gespritzt und ein signifikanter Abfall des Blutzuckers dokumentiert.<sup>3</sup>

## **1.3. Epidemiologie**

Die Diabetesprävalenz in Deutschland liegt zwischen 7,0-9,9%.<sup>4</sup> Weltweit nahm die Inzidenz von DM in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich zu. Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) zufolge werden bis zum Jahr 2040 über 642 Millionen Menschen weltweit an Diabetes erkrankt sein.<sup>5, 6</sup>

## 1.4. Klassifikation, Pathogenese, Risikofaktoren

Die Erkrankung wird in verschiedene Typen unterteilt, die im Folgenden aufgeführt werden. Die Klassifikation erfolgt auf Basis der unterschiedlichen Pathogenesen. Je nach Typ des Diabetes mellitus tragen Faktoren wie eine reduzierte Insulinsekretion oder eine verminderte Glukoseverwertung in den Zellen zur Entwicklung des DM bei.

### a) *Diabetes mellitus Typ 1 (T1D)*

Dieser Typ ist gekennzeichnet durch eine immunologische Pathogenese mit progredienter Zerstörung von pankreatischen beta- Zellen, resultierend in einem absoluten Insulindefizit. Hauptsächlich tritt diese Variante in jungen Jahren auf. Bei 90% der Erkrankten findet sich eine HLA-Assoziation.<sup>7</sup>

### b) *Diabetes mellitus Typ 2 (T2D)*

Der Pathogenese zugrunde liegen bei T2D eine periphere Insulinresistenz, eine verminderte Insulinsekretion sowie eine gesteigerte hepatische Glukoseproduktion. Früher als „Altersdiabetes“ bekannt, besteht wie bei T1D eine starke familiäre Assoziation. Weitere Risikofaktoren sind unter anderem ein früherer Gestationsdiabetes, Ethnizität (Lateinamerika, indigene Völker, Afrika), Lebensstilfaktoren und ein fortgeschrittenes Lebensalter. Häufig begleitet den Diabetes mellitus 2 eine ausgeprägte Adipositas, welche mutmaßlich den pathophysiologischen Prozess initiiert. Es besteht eine enge Verbindung mit dem Metabolischen Syndrom.<sup>5</sup>

### c) *Diabetes mellitus Typ 3*

In dieser dritten Gruppe befinden sich verschiedene weitere spezifische Typen des Diabetes mellitus. Hierzu gehören Krankheiten des exokrinen Pankreas (Neoplasien, chronische Pankreatitis, zystische Fibrose), Endokrinopathien, genetische Defekte der beta-Zellentwicklung, genannt MODY (Autosomal-dominante Erkrankung: „Maturity onset diabetes of the young“). Der Typ 3 kann jedoch auch durch Infekte oder Medikamente (z.B. Glukokortikoide) verursacht werden<sup>5,8</sup>.

### d) *Gestationsdiabetes (GDM)*

Der Gestationsdiabetes mellitus ist definiert als Glukosetoleranzstörung, die sich während des zweiten und dritten Trimesters entwickelt.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) kommt es physiologisch zu einer progredienten Insulinresistenz und einem relativen Insulinsekretionsausfall, was zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes führen kann.<sup>5,9</sup>

**Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus. Auflistung der verschiedenen Diabetestypen und ihrer Genese.<sup>10</sup>**

Diabetes mellitus	
I.	Typ 1 Diabetes = Betazell Destruktion, welche meist zum absoluten Insulindefizit führt a. Immun vermittelt b. Idiopathisch
II.	Typ 2 Diabetes = variiert zwischen hauptsächlich Insulinresistenz mit relativem Insulindefizit bis zu überwiegend sekretorischem Defizit mit Insulinresistenz
III.	Andere spezifische Typen a. Genetische Defekte der Betazellfunktion (z.B. Maturity onset diabetes of the young (MODY)) b. Genetische Defekte der Insulinwirkung (Leprechaunismus, Lipotrophischer Diabetes) c. Erkrankungen des Exokrinen Pankreas (Pankreatitis, Neoplasien, Zystische Fibrose, Hämatochromatose) d. Endokrinopathien (Akromegalie, Cushing's Syndrom, Phäochromozytom, Hyperthyreose) e. Medikamentös oder chemisch induziert (Thiazide, beta-adrenerge Agonisten, Glukokortikoide) f. Infektionen (Rubella, Zytomegalovirus) g. Seltene Formen des immun - vermittelten Diabetes (Stiff – Person Syndrome, Anti Insulinrezeptor Antikörper) h. Andere genetische Syndrome assoziiert mit Diabetes mellitus i. Down Syndrom, Klinefelter Syndrom, Turner Syndrom, Huntington chorea, Porphyrie)
IV.	Gestationsdiabetes mellitus

## 1.5. Diagnostik

Ein Diabetes mellitus kann durch eines der folgenden Kriterien diagnostiziert werden:

1. Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) >126 mg/dl (>7,0 mmol/l)
2. 2h Wert des 75g–oralen Glukose Toleranztest (OGTT) >200 mg/dl (>11,1 mmol/l)
3. Gelegenheits-Plasmaglukose >200 mg/dl (>11,1 mmol/l)
4. HbA1c >6,5%

Grenzbefunde werden als Prädiabetes eingestuft.<sup>5,11</sup>

**Tabelle 2: Allgemeine Diabetes Diagnostik. Auflistung der diagnostischen Richtwerte.**<sup>11</sup>

Bestimmung aus venösem Blutplasma	Diabetes mellitus	Prädiabetes	Physiologisch
Glukose nüchtern (mg/dl)	≥ 126 (7,0 mmol/l)	100–125 (5,6–6,9 mmol/l)	< 100 (5,6 mmol/l)
HbA1c (%)	≥ 6,5 %	5,7–6,4 %	5,7 %
2h Wert des OGTT (mg/dl)	≥ 200 (11,1 mmol/l)	140–199 (7,8–11,0 mmol/l)	< 140 (< 7,8 mmol/l)

## 1.6. Langfristige Komplikationen

Gefürchtete Schäden der chronischen Hyperglykämie sind vaskulärer und non-vaskulärer Natur. Oft bleibt der Diabetes über lange Zeit unerkannt, sodass eine Diagnosestellung erst bei Vorliegen von Organfunktionsstörungen im Rahmen angiopathischer Schäden erfolgt.

Die vaskulären Komplikationen gliedern sich in eine diabetische Makro- und Mikroangiopathie, welche verschiedene Organsysteme betreffen können. Makroangiopathische Schäden zeigen sich klinisch häufig als koronare Gefäßerkrankungen oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten. Klassische mikroangiopathische Komplikationen sind die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie.

Non-vaskuläre Langzeitfolgen umfassen Infektionen, gastrointestinale Beschwerden und dermatologische Erkrankungen (z.B. Erysipel, Acanthosis nigricans).<sup>12</sup>

## **2. Literaturdiskussion**

Nach der Definition des GDM folgt in den nächsten Kapiteln ein Blick auf die Epidemiologie und Risikofaktoren und die zugrundeliegende Pathophysiologie dieser häufigen Schwangerschaftskomplikation. Zudem wird dieses Kapitel die nationalen sowie internationalen Diagnostikempfehlungen und auch die Therapieoptionen des GDM beleuchten.

### **2.1. Gestationsdiabetes mellitus (GDM)**

#### **2.1.1. Definition**

Der Gestationsdiabetes mellitus ist eine Glukosetoleranzstörung, die sich während der Schwangerschaft bildet und sich nach der Schwangerschaft zunächst wieder normalisiert.<sup>13</sup> Er unterscheidet sich von einem T2D in der Schwangerschaft, der eine deutlich ausgeprägtere Glukosetoleranzstörung aufweist und nicht in die Kategorie des GDM gehört.<sup>9</sup>

#### **2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren**

Der Gestationsdiabetes ist eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen weltweit. In den letzten zwei Jahrzehnten ist die Prävalenz des GDM kontinuierlich gestiegen. Hierzu haben neben einer Zunahme der Risikofaktoren auch Änderungen in den internationalen Screeningempfehlungen beigetragen. Laut einer Schätzung des IDF waren 2021 weltweit circa 21 Millionen (16,7%) aller Schwangerschaften von einer Form der Hyperglykämie betroffen. Dabei handelt es sich zu 80,3% um einen GDM.<sup>14</sup> Die weltweite Prävalenz beläuft sich je nach Literatur auf 1,9–25%.<sup>9,15</sup> In Deutschland lag im Jahr 2016 in 5,38% der Schwangerschaften ein GDM vor.<sup>9</sup>

Ein Hauptrisikofaktor ist ein GDM in einer vorausgegangen Schwangerschaft.<sup>16, 17</sup> Ein systematisches Review nennt eine Rezidivrate nach GDM-Indexschwangerschaft von 40% bei europäisch-kaukasischen Frauen und von bis zu 84% bei Ethnien mit generell hohem Diabetesrisiko. Bestimmte Ethnien (Mittlerer Osten, Süd-Ost Asien

und Afrika, Südamerika) scheinen eine Neigung zur Entwicklung eines GDM zu haben. Korrespondierend liegt hier auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines T2D vor.<sup>18</sup>

GDM-Betroffene haben ein zehn bis sechszehnfach erhöhtes Risiko, im weiteren Verlauf ihres Lebens eine hyperglykämie Stoffwechsellage oder einen Diabetes mellitus zu entwickeln.<sup>19, 20</sup> Am höchsten ist das Risiko in den ersten fünf bis zehn Jahren nach der Entbindung.<sup>21</sup> Eine positive Familienanamnese bezüglich eines T2D ist ein weiterer Hauptrisikofaktor für einen GDM.<sup>22</sup> In Studien wurde eine Überlappung genetischer Polymorphismen beschrieben, die das GDM- und das T2D-Risiko erhöhen.<sup>23, 24</sup> Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM sind das präkonzeptionelle mütterliche Übergewicht (BMI 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>) oder Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>25</sup> Weiss et al. fanden im Vergleich zu einem BMI <30 kg/m<sup>2</sup>, dass ab Adipositas Grad I (BMI >30–34.99 kg/m<sup>2</sup>) ein dreifach erhöhtes Risiko und ab Adipositas Grad II (BMI >35–39.99 kg/m<sup>2</sup>) ein vierfach erhöhtes Risiko für einen GDM besteht.<sup>26</sup> Auch hier scheint es ethnien-spezifische Unterschiede zu geben. Bei ostasiatischen Patientinnen zeigt ein BMI >25 bereits eine erhöhte GDM Prävalenz, wohingegen afrikanische oder kaukasische Daten erst ab einem BMI >28 erhöhte Prävalenzen aufweisen.<sup>27</sup> Ein separater Faktor scheint die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zu sein. Eine Fallkontrollstudie fand ab einer Zunahme von 0.27–0.40 kg/ Woche ein erhöhtes GDM-Risiko<sup>28</sup>. Das Alter der Mutter gilt als weiterer Risikofaktor, denn ab dem 35. Lebensjahr steigt die Inzidenz eines GDM.<sup>25</sup>

Diverse Studien machen das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS), Multiparität, arterielle Hypertonie, vorangegangene fetale Makrosomie und die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Glukokortikoiden oder Antipsychotika für die Entwicklung eines GDM verantwortlich.<sup>25</sup> Nicht zuletzt trägt auch die Leitlinienänderung der International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) zu einem Anstieg der Diagnose eines GDM bei (s. Kap. 2.2.2).<sup>25, 29, 30</sup>

### **2.1.3. Pathophysiologie**

Während der Schwangerschaft ändert sich der Glukosemetabolismus. Im Verlauf ist eine fortschreitende Insulinresistenz physiologisch, um den mütterlichen Glukosestoffwechsel zu limitieren und eine adäquate Glukoseversorgung an den Fötus zu

gewährleisten.<sup>31</sup> Zu Beginn der Schwangerschaft wird die Aktivität der pankreatischen Betazellen verstärkt, vor allem durch den insulinotropen Effekt von Glukose und humanen Plazentalaktogen (HPL) sowie von Wachstumshormonen (Growth Hormone; GH).<sup>32</sup> Während des ersten Trimesters bleibt somit die Insulinsensitivität unverändert oder wird sogar verbessert; dies ist die sogenannte anabole Phase.<sup>33</sup> Eine euglykämie Stoffwechsellage wird in dieser Zeit durch eine bis zu 250% höhere Insulinausschüttung erreicht.<sup>32</sup> Es resultiert eine gesteigerte mütterliche Lipogenese und Fettdeposition im gesamten Körper mit zunehmender Insulinresistenz ab der 20. Schwangerschaftswoche. Beginnend mit zunehmender mütterlicher Fettmasse und zirkulierenden kontrainsulinären Hormonen (humanes Plazentalaktogen, GH, Prolaktin, Östrogen, Progesteron, Adipokine)<sup>31, 34</sup> sowie reduziertem Adiponektin (welches eine Insulinsensitivität begünstigt),<sup>32</sup> wird die katabole Phase der Schwangerschaft eingeleitet.<sup>33</sup> Die fortschreitende Insulinresistenz begünstigt die Lipolyse und führt zu einer doppelt bis dreifach erhöhten Triglycerid- und Cholesterolkonzentration in der maternalen Blutzirkulation im letzten Trimester. Aufgrund der dauerhaft erhöhten Insulinkonzentration kommt es zum Anstieg von freien Fettsäuren (FFA), welche im Umkehrschluss die Glukoseaufnahme inhibieren und die hepatische Glukoneogenese stimulieren und zu erhöhten postprandialen Glukosewerten führen.<sup>32,33</sup> Die erhöhte Zirkulation von Triglyceriden wird durch deren lipotoxische Wirkung als weiterer Grund für die Betazelldestruktion mit einem resultierenden Insulindefizit gehandelt.<sup>25</sup>

Auf molekularer Ebene ist während einer Schwangerschaft die Insulinrezeptorsubstrat 1 (IRS-1) Tyrosinphosphorylierung vermindert, hauptsächlich aufgrund von geringerer IRS-1 Protein Expression. Fehlt die IRS-1 Tyrosinphosphorylierung, führt dies zu einer reduzierten Translokation des GLUT 4 auf den Muskelzellen und einem gestörten Transport von Glukose in die Muskelzellen.<sup>31, 34</sup>

Als endokrine Organe spielen das zunehmende weiße Fettgewebe und die Plazenta eine große pathophysiologische Rolle. Neben Adipokinen werden auch Zytokine wie der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ausgeschüttet, der die Insulinrezeptor-Tyrosinkinase-Aktivität hemmt und bei Schwangeren mit normaler, aber auch gestörter Glukosetoleranz zu einer gesteigerten Insulinresistenz führt.<sup>31</sup>

Wenn der mütterliche Metabolismus und speziell die maternalen pankreatischen Betazellen die fortschreitende Insulinresistenz nicht kompensieren können, entwickelt

sich ein Gestationsdiabetes. Dieser ist gekennzeichnet durch mütterliche Hyperglykämie, verminderte zelluläre Glukoseaufnahme und erhöhte hepatische Glukoneogenese.<sup>25</sup> Catalano et al. fanden einen zusätzlich reduzierten Anteil von IR Tyrosinphosphorylierung bei GDM-Betroffenen, verbunden mit einer zusätzlichen Störung des Glukosetransportes.<sup>34</sup> Friedmann et al. wiesen bei adipösen GDM-Patientinnen ein Jahr postpartal eine weiterhin erhöhte TNF- $\alpha$  Expression in der Skelettmuskulatur nach.<sup>35</sup> Dies suggeriert eine chronische Komponente und könnte Grundlage für das hohe Risiko einer Glukosetoleranzstörung in dieser Patientinnengruppe sein. Neben erhöhten Inflammationsparametern im ersten Trimester wiesen Pinto et al. bei GDM-Betroffenen auch ein gestörtes intestinales Mikrobiom nach.<sup>36</sup> Demnach beugt insbesondere die Präsenz der Prevotella-Gattung einer Glukosetoleranzstörung vor, denn diese war in der GDM Kohorte bereits im ersten Trimester signifikant reduziert.<sup>36,37</sup> Auch dadurch wird verdeutlicht, dass der GDM seinen Ausgangspunkt weit vor der 24. SSW hat und noch lange nicht alle Faktoren, die zu dieser Stoffwechselstörung führen, erforscht sind.

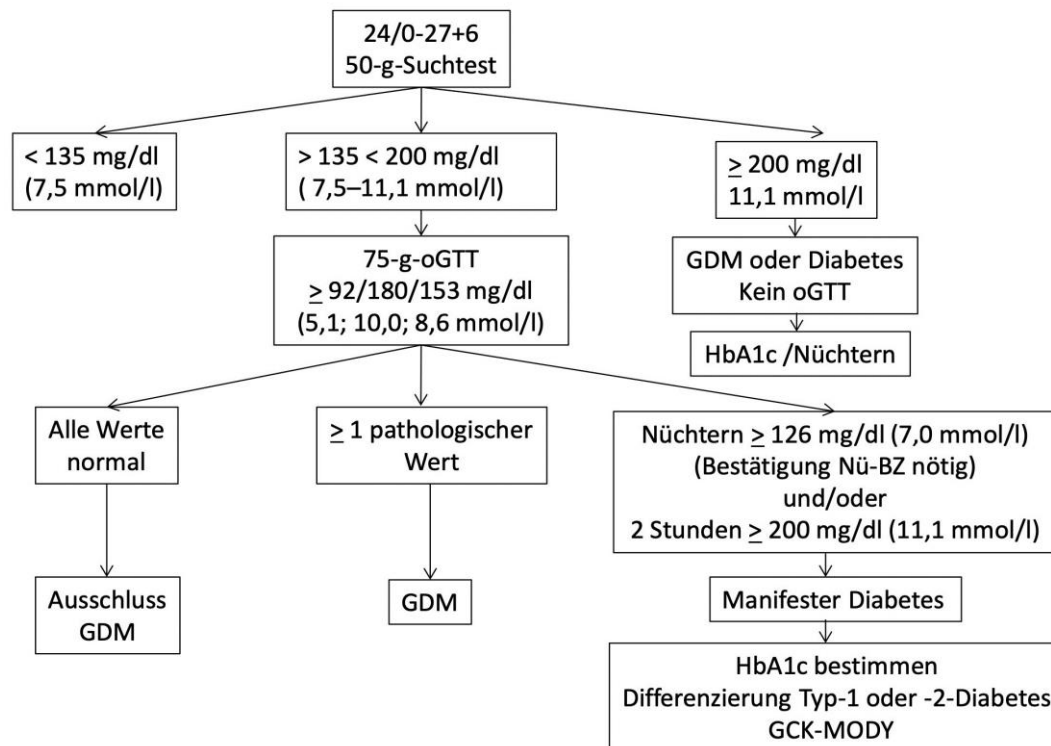
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es mutmaßlich durch erhöhte Adipokin- und Zytokinausschüttung, plazentäre Hormone mit resultierender Entzündungsreaktion sowie durch exzessive Lipolyse zu einer schweren Insulinresistenz in Leber, Muskeln und Fettgewebe von GDM-Betroffenen kommt. Die genaue Pathophysiologie des GDM ist somit noch nicht abschließend geklärt, die genannten Risikofaktoren scheinen jedoch eine Insulinresistenz zu begünstigen.

#### **2.1.4. Diagnostik des GDM**

Die nationalen und internationalen Empfehlungen zur Diagnostik des GDM sind sehr heterogen. Aktuell gibt es in Deutschland zwei unterschiedliche Diagnostikempfehlungen. Nach Mutterschaftsrichtlinien wird eine GDM-Diagnostik empfohlen. Gesetzlich steht jeder versicherten Schwangeren ein unentgeltliches GDM-Screening zwischen der 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswoche zu. Die Mutterschaftsrichtlinien empfehlen eine Zweistufendiagnostik: Zunächst wird ein 50g Glukosetest durchgeführt.

1. Bei einem Blutzuckerwert von  $>200$  mg/dl (11,1 mmol/l) wird sofort die Diagnose eines Gestationsdiabetes gestellt.

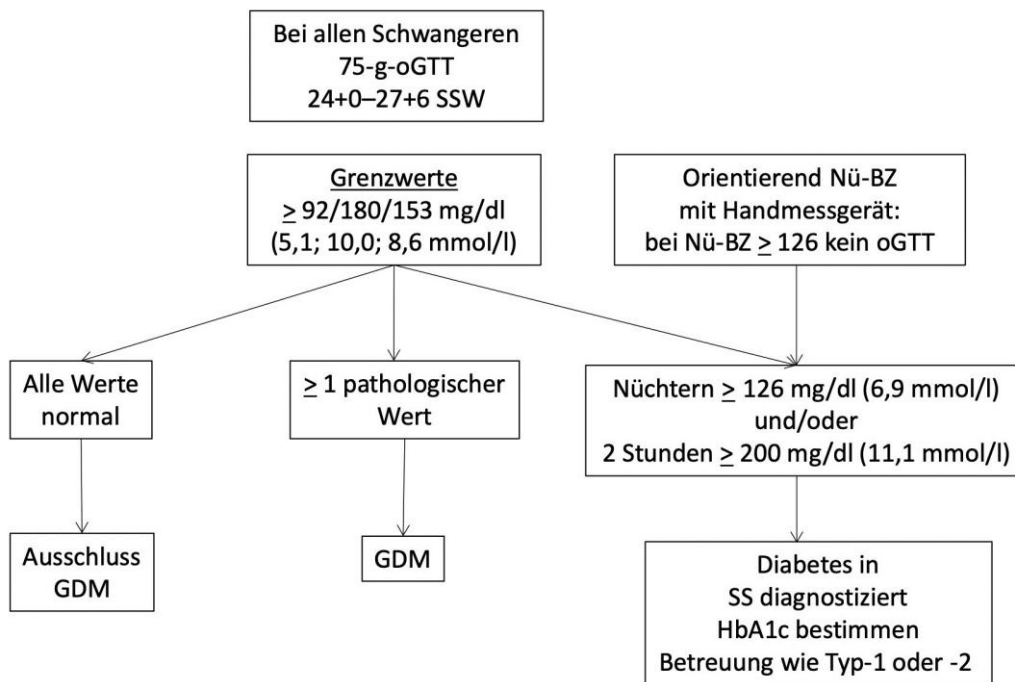
2. Bei einem Blutglukose Wert von  $>135$  mg/dl ( $>7,5$  mmol/l)– $200$  mg/dl ( $11,1$  mmol/l), 1 h nach Testung wird im zweiten Schritt ein standardisierter 75g-OGTT nach IADPSG Richtlinien durchgeführt.<sup>9</sup>



**Abbildung 1:** Diagnostik des Gestationsdiabetes nach Mutterschaftsrichtlinien.<sup>9</sup>

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfehlen ausschließlich einen 75g Glukosetest und stehen damit in Einklang mit der IADPSG. Ein GDM liegt bereits vor, wenn einer der Werte überschritten wird:

1. Nüchtern:  $>92$  mg/dl ( $5,1$  mmol/l)
2. 1-Stunde:  $\geq 180$  mg/dl ( $10,0$  mmol/l)
3. 2-Stunden:  $>153$  mg/dl ( $8,5$  mmol/l)<sup>9</sup>



**Abbildung 2:** Diagnose des GDM nach Leitlinien der DDG/DGGG.<sup>9</sup>

Als vorteilhaft erweist sich die Bestimmung des venösen Nüchternblutglukosewertes. In der internationalen, prospektiven Observationsstudie ‚Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes‘ (HAPO) konnte bei einem Drittel der Schwangeren ein GDM bereits aufgrund eines pathologischen Nüchtern-Blutzuckerwertes festgestellt werden.<sup>38</sup>

International richten sich die diagnostischen Leitlinien generell meist nach IADPSG Kriterien, wonach auch die DDG und die DGGG ihre Empfehlungen ausrichten.<sup>9</sup> Wegweisend für die Empfehlung hinsichtlich des Testzeitpunktes und der Grenzwerte ist wiederum die HAPO-Studie.<sup>38</sup> Das Ziel der Studie war es, einen Zusammenhang zwischen maternaler Hyperglykämie unterhalb der Grenzwerte eines manifesten Diabetes mellitus und erhöhten Schwangerschafts- und Geburtsrisiken zu untersuchen. Evaluiert wurden die Daten von über 25.000 Schwangerschaften in neun verschiedenen Ländern mittels 75g OGTT, durchgeführt zwischen der 24. bis 32. Schwangerschaftswoche mit folgenden primären Endpunkten: Geburtsgewicht >90. Perzentile, primärer Kaiserschnitt, neonatale Hypoglykämie und Serum-C- Peptid des Nabelschnurblutes >90. Perzentile. Sekundäre Endpunkte waren Präeklampsie, Frühgeburt, Schulterdystokie, Geburtsverletzungen, Hyperbilirubinämie des Neugeborenen sowie die Aufnahme auf eine neonatale intensivmedizinische Station. Letztlich konnte

eine Verbindung zwischen OGTT-Werten unterhalb des Grenzwertes eines manifesten Diabetes mellitus und Geburtsgewicht >90. Perzentile, Serum-C-Peptid des Nabelschnurblutes >90. Perzentile, Sektio-Entbindung und neonataler Hypoglykämie gefunden werden. Auch zwischen Hyperglykämie und den sekundären Endpunkten wurden positive Assoziationen beschrieben.<sup>38</sup>

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass kein Glukosegrenzwert gefunden werden konnte, bei dem sowohl die maternalen als auch die neonatalen Komplikationen signifikant anstiegen.<sup>25</sup> Die World Health Organization (WHO) passte 2013 die eigenen diagnostischen Kriterien dem IADPSG an, jedoch mit dem Unterschied, dass die Testung mitsamt den Grenzwerten zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft stattfinden konnte.<sup>39</sup>

Kritik hinsichtlich höherer Prävalenz und dadurch gesteigerter Kosten und Belastung der Gesundheitssysteme äußerte das amerikanische National Institute of Health, welches die Empfehlungen des IADPSG nicht unterstützt. Die American Diabetes Association (ADA) lässt den amerikanischen Ärzten die Wahl zwischen IADPSG und einer Testung nach Carpenter und Coustan: Nach einem einstündigen 50g Glukose-Test wird im Falle einer Überschreitung des Grenzwertes ein dreistündiger 100g OGTT durchgeführt. Für die Diagnose eines GDM müssen mindestens zwei Grenzwerte überschritten werden.<sup>8</sup> Auch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) entschied sich für ein zurückhaltenderes Vorgehen. In Großbritannien werden nur Schwangere mit Risikofaktoren eines GDM mittels 75g OGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche getestet. Sollte ein GDM in einer früheren Schwangerschaft diagnostiziert worden sein, soll entweder ein Blutzucker-selbstmonitoring eingesetzt werden oder unabhängig von der Schwangerschaftswoche sofort ein 75g OGTT. Die Grenzwerte des NICE -75g -OGTT differieren jedoch zu denen des IADPSG.<sup>40</sup>

**Tabelle 3:** Timeline der Empfehlungen verschiedener internationaler Organisationen. Australasian Diabetes in Pregnancy Association (ADIPS); Therapeutic Intervention for Gestational Diabetes mellitus (TTIGDM) Study.

2010	IADPSG	FPG 92 – 125 mg/dl during Early Pregnancy (< 20 SSW)
2013	WHO	(any time during pregnancy) 75 g OGGT: FPG 92 -125 mg/dl; 1-h Wert > 179 m/dl, 2-h Wert > 152 mg/dl keine Empfehlung zur Re-Diagnostik nach der 24. SSW
2014	ADIPS	Risikopatientinnen: 75 g OGGT vor der 24. SSW in einer Anwendungsstudie im Mittel in der 17. SSW (Clarke E et al. J Pregnancy 2020) Empfehlung: um die 17. SSW herum (vor der funktionellen Entwicklung des fetalen Pankreas ~ 20. SSW)
2016	IADPSG	Keine Empfehlung für FPG mehr „diagnostic criteria for abnormal glucose tolerance during early pregnancy is urgently needed“
2016	IADPSG	„May be defined“ über einen HbA1c > 5,8 %
2018	DDG / DGGG	Risikopatientinnen vor der 24. SSW + bei diabetesspezifischen Symptomen - FPG > 92 mg/dl, dann Zweitmessung an einem anderen Tag - HbA1c 5,9 – 6,4, dann OGGT, HbA1 > 6,4 gilt als Diabetes nur bei negativem Test in der Frühschwangerschaft folgt ein OGGT ab der 24. SSW
2022	TTIGDM	75 g OGGT vor der 20. SSW, Diagnose nach IADPSG Kriterien, Kontrolle nach der 24. SSW höhere Rate neonataler Hypoglykämien in der falsch-positiven Early – GDM Gruppe Die aktuellen Empfehlungen müssen überarbeitet werden

### 2.1.5. Therapie des GDM

Ziel der Therapie ist das Erreichen von mütterlicher Normoglykämie, um ein exzessives fetales Wachstum zu verhindern.<sup>25</sup> Das Fundament der Therapie sind Lebensstilinterventionen gefolgt von einer medikamentösen Therapie. Bei besonders hohen Blutzuckerwerten bei Erstdiagnose kann auch unmittelbar eine medikamentöse Therapie etabliert werden, die in der Regel aus der subkutanen Insulingabe besteht.<sup>9</sup> Aufgrund der Tatsache, dass Kohlenhydrate der bestimmende Faktor der mütterlichen postprandialen Blutzuckerwerte sind, erfolgt nach Diagnosestellung als erste therapeutische Maßnahme eine medizinische Ernährungstherapie.<sup>9,25</sup> Aktuell sind konkrete Diättempfehlungen während der Schwangerschaft und insbesondere der prozentuale Kohlenhydratbedarf noch in der Diskussion.<sup>41,42</sup> Die deutschen Leitlinien warnen jedoch vor der Unterschreitung eines Kohlenhydratanteils von ca. 40%. Empfohlen wird der Konsum von Kohlenhydraten mit möglichst niedrigem glykämischem Index.<sup>9, 43</sup>

Zusätzlich sind mindestens dreimal pro Woche 30 Minuten moderate körperliche Aktivität (z.B. Spaziergehen oder Krafttraining) zu absolvieren. Dies soll zu verminderter Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sowie der Reduktion fetaler

Makrosomie und Fettmasse verhelfen. Physiologisch lässt sich dies durch eine verminderte Insulinresistenz und eine erhöhte Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur der Mutter erklären.<sup>9, 44</sup>

Zur weiteren Verhinderung einer drohenden Pharmakotherapie wird auf die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft geachtet. Das Institute of Medicine (IOM) publizierte Empfehlungen bezüglich der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, die sich am präkonzeptionellen BMI orientieren.<sup>45</sup>

**Tabelle 4:** Empfohlene Gewichtszunahme während der Schwangerschaft.<sup>45</sup>

Präkonzeptioneller BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Gewichtszunahme SS (kg)	Gewichtszunahme /Woche 2. und 3. Trimenon (kg)
< 18,5	12,5 - 18	0,5 – 0,6
18,5 – 24,9	11,5 - 16	0,4 - 0,5
25,0 – 29,9	7- 11,5	0,2 – 0,3
> 30	5 - 9	0,2 – 0,3

Sollte eine Gewichtsreduktion erforderlich sein, können 30-33% des Kalorientagesbedarfs eingeschränkt werden, ohne den Eintritt einer Ketose zu befürchten. Eine Kalorienzufuhr von täglich 1600-1800 kcal sollte jedoch nicht unterschritten werden.<sup>9,</sup>

<sup>44</sup>

Bis zu zwei Wochen wird diese Basistherapie durchgeführt, anschließend erfolgt eine Reevaluation. Während dieser Zeit soll die Schwangere täglich mehrfach den Blutzucker messen. In 20-30% der Fälle kann eine Lebensstilintervention keinen ausreichenden normoglykämischen Stoffwechsel herstellen (hierbei sind mehr als 50% der Werte außerhalb des Zielbereichs als Grenzwert anzusehen). In diesen Fällen ist eine medikamentöse Therapie indiziert. In der Regel wird eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT) etabliert. Diese besteht aus einem Verzögerungsinsulin (Basalinsulin) und einem kurzwirksamen Insulin. Möglich sind auch nur prandiale Insulingaben. Zusätzlich wird sonographisch das fetale Wachstum kontrolliert, um einer Über- und Untertherapie vorzubeugen.<sup>9, 41</sup>

Orale Antidiabetika (OAD) in der Schwangerschaft sind aktuell noch Gegenstand der Forschung. Diskutiert werden Biguanide (Metformin) und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid). In Deutschland sind OADs zur Therapie des GDM nur unter Off-Label Ver-

wendung bei hohem Insulinbedarf zugelassen im Rahmen eines sogenannten individuellen Heilversuches.<sup>9</sup> Eine orale medikamentöse Therapie trifft im Gegensatz zur Insulintherapie auf mehr Akzeptanz und Compliance seitens der Patientinnen. Eine große US-amerikanische retrospektive Studie mit 111.000 GDM-Betroffenen verglich eine Behandlung mit Insulin mit Sulfonylharnstoffpräparaten. Die Studie befand ein erhöhtes fetales Geburtsrisiko verbunden mit Sulfonylharnstoffen (erhöhte Aufnahme auf die neonatale Intensivstation, Respiratory Distress Syndrome, Hypoglykämie, Geburtsverletzungen und large for gestational age (LGA)) im Vergleich zur Insulingruppe.<sup>46</sup> Generell scheinen Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu Insulin oder Metformin einen niedrigeren Stellenwert einzunehmen.<sup>47</sup> Auch die Verwendung von Metformin wird kontrovers diskutiert. Die bisher größte Studie diesbezüglich randomisierte 751 GDM-Betroffene in eine Gruppe mit entweder Insulin- oder Metforminbehandlung zwischen der 20. und 33. Schwangerschaftswoche.<sup>48</sup> Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den primären Studienendpunkten (Neonatale Hypoglykämie, Respiratory Distress Syndrome, Hyperbilirubinämie, niedriger Apgar Score, Geburtstraumata, Frühgeburt). Die Metformin-Gruppe wies im Vergleich ein niedrigeres Risiko einer schweren neonatalen Hypoglykämie (3,3% versus (vs.) 8,1%) und eine verminderte mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auf. Trotz der Tatsache, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Endpunkte in beiden Gruppen gefunden werden konnten, zeigte sich in der Metformin-Gruppe ein Trend zu Frühgeburten (12,1% vs. 7,6%). Rund die Hälfte (46,3%) bedurfte einer zusätzlichen Insulintherapie zur optimalen Blutzuckerkontrolle, jedoch in reduzierter Dosierung, verglichen mit der Insulinmonotherapie.<sup>48</sup> Nach deutscher Leitlinie sollen 2g Metformin pro Tag nicht überschritten werden.<sup>9</sup>

Eine Follow-up Studie untersuchte zwei Jahre und 7-9 Jahre später die Entwicklung und Konstitution der Kinder beider randomisierter Gruppen. Die Kinder der Metformin-Gruppe hatten nach 2 Jahren einen erhöhten subkutanen Fettanteil an den Armen; der Anteil an Gesamtfettmasse war in beiden Gruppen jedoch gleich. Ein Follow-up nach 7-9 Jahren fand in beiden Gruppen eine vergleichbare prozentuale Abdomen- und Gesamtkörperfettmasse, ebenfalls zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Blutzucker- und Fettwerte.<sup>49</sup> Weitere Studien mit längeren Zeiträumen werden benötigt, um die langfristigen Wirkungen auf den kindlichen Metabolismus des plazentagängigen Metformins zu evaluieren.

## **Früher Gestationsdiabetes mellitus (early GDM, eGDM)**

Nach der Definition des frühen Gestationsdiabetes mellitus (eGDM) folgt die Betrachtung des eGDM als eigenständiges Krankheitsbild. Darüber hinaus wird analysiert, wie die internationalen Leitlinienempfehlungen zur frühzeitigen Diagnose beitragen, welche diagnostischen Kriterien gelten und welche Risiken mit dem eGDM verbunden sind.

### **2.2.1. Definition des eGDM**

Ein GDM, diagnostiziert vor der 24. Woche, wird als früher („early“) GDM bezeichnet. Der Begriff ist bisher nur vage definiert, bezieht sich aber auf einen GDM, welcher vor den international festgelegten IADPSG Testungen (24.–28. SSW) diagnostiziert wird.

### **2.2.2. Der eGDM als eigenständiges Krankheitsbild**

Internationale Leitlinien empfehlen die Evaluation eines unentdeckten, präkonzeptionellen Diabetes mellitus bei vorhandenen Risikofaktoren bereits vor der 24. SSW.<sup>8, 9, 40</sup> Dies führte in den vergangenen Jahren jedoch auch vermehrt zur Identifikation von pathologisch erhöhten Blutzuckerwerten unterhalb der Grenzwerte eines manifesten Diabetes mellitus.

Die Diagnostik des GDM unterliegt stetigen Änderungen seitens der internationalen Fachgesellschaften. Diese beziehen sich sowohl auf die Diagnostik selbst als auch auf den Testzeitpunkt. Der IADPSG empfiehlt, die Diagnose eines eGDM nach FPG-Grenzwerten des GDM zu diagnostizieren (92-124 mg/dl oder 5,1-6,9 mmol/l). Mehrere Studien haben bisher jedoch gezeigt, dass ein FPG-Wert >92 mg/dl in der Frühschwangerschaft nicht aussagekräftig bezüglich eines möglichen GDM in der 24.- 28. SSW ist.<sup>50, 51</sup> Eine der Begründungen ist der initial hohe FPG-Wert zu Beginn der Schwangerschaft, der in der Regel innerhalb des ersten Trimesters stetig abnimmt. Frauen mit eGDM scheinen eine eigene Risikogruppe innerhalb des Hyperglykämie-Formenkreises darzustellen.<sup>52, 53, 54</sup> Sweeting et al. verglichen in einer multiethnischen

Kohortenstudie 4.873 Frauen mit eGDM, T2D und GDM hinsichtlich Prävalenz, Charakteristika und Outcome. Der eGDM wurde als insulinresistenter im Vergleich zu einem Standard-GDM beschrieben, behaftet mit höheren geburtshilflichen und neonatalen Risiken. Der Outcome von eGDM-Patientinnen war mit T2D-Patientinnen in der Schwangerschaft eher vergleichbar als mit der Kohorte eines nach der 24. SSW diagnostizierten GDM.<sup>53</sup> Auch ein erhöhter präkonzeptioneller BMI und ein mütterliches Alter >35 Jahre werden als mögliche Charakteristika genannt.<sup>54</sup> Eine Metaanalyse, welche 13 Kohortenstudien untersuchte, fand eine erhöhte perinatale Mortalität in der eGDM-Gruppe im Vergleich zum Standard-GDM.<sup>55</sup>

Auf der Suche nach richtungsweisenden Blutzuckergrenzwerten für einen eGDM führte eine chinesische Studie Testungen in der Frühschwangerschaft mit deutlich höheren FPG-Grenzwerten (110-124 mg/dl oder 6,1–6,9 mmol/L) durch und konnte damit eine gute Vorhersage für einen später diagnostizierten GDM erzielen.<sup>50</sup> Diese Daten konnten bisher nicht reproduziert werden; es fehlen Studien in anderen Populationen, um alternative Grenzwerte zuverlässig zu empfehlen.<sup>56</sup>

Bei Frauen mit einem eGDM kann es zu einem gesteigerten fetalen Wachstum zwischen der 20.-28. SSW kommen, also teilweise vor dem üblichen Diagnose-Zeitfenster.<sup>57</sup> In einer Studie aus Sri Lanka war eine Hyperglykämie in der frühen Schwangerschaft ein signifikanter Parameter für die Entwicklung eines LGA-Neugeborenen.<sup>58</sup> Im Gegensatz dazu warnt eine jüngst veröffentlichte japanische Studie vor einer GDM-Überdiagnose, da in einer eGDM Kohorte, welche unmittelbar nach Diagnose behandelt wurde, ein höherer small for gestational age Anteil (SGA) festzustellen war.<sup>59</sup>

Die kürzlich publizierte „The Treatment of Booking Gestational Diabetes Mellitus“-Studie (TOBOGM) randomisierte 802 Frauen mit Risikofaktoren für eine Hyperglykämie vor der 20. SSW und teilte sie in zwei Gruppen ein: Eine Gruppe wurde bei Diagnose eines eGDM sofort behandelt, die andere Gruppe wurde zwischen der 24. – 28. SSW erneut getestet und wurde dann nur im Falle eines pathologischen OGTT behandelt. Die Diagnose erfolgte nach WHO-Kriterien. Eine sofortige Behandlung führte in der Studie zu einer leichten Verbesserung von neonatalen Studienendpunkten (Frühgeburt, Geburtstraumata, LGA, Respiratory Distress Syndrome, Phototherapie, Totgeburt und Schulterdystokie). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich schwangerschaftsinduzierter arterieller Hypertonie (Präeklampsie/Eklampsie), schwangerschaftsunabhängiger Hypertonie und neonataler fettfreier Körpermasse

gefunden werden.<sup>60</sup> Bei einem Drittel der Frauen, bei denen initial ein eGDM festgestellt wurde, konnte in dem darauffolgenden OGGT zwischen der 24.-28. SSW keine Hyperglykämie mehr festgestellt werden. Diese Beobachtung scheint kohärent zu anderen Studien.<sup>50, 61</sup> Simmons et al. gehen auch auf das erhöhte SGA-Risiko bei der eGDM-Behandlung ein und schlagen vor, Patientinnen, die niedrig-pathologische Blutzuckerwerte in der Frühschwangerschaft vorweisen, nicht zu behandeln. Dadurch soll die Gefahr einer möglichen Übertherapie reduziert werden.<sup>60</sup>

### **3. Material und Methoden**

Nach einer allgemeinen Übersicht zu Sekundärdaten wird im nächsten Kapitel das „GestDiab“-Register vorgestellt. Zudem betrachten wir die statistische Vorgehensweise zur Auswertung der umfangreichen Patientendaten, wobei spezielle Analysetechniken mit Machine learning zum Einsatz kommen.

#### **3.1. Sekundärdatenanalyse**

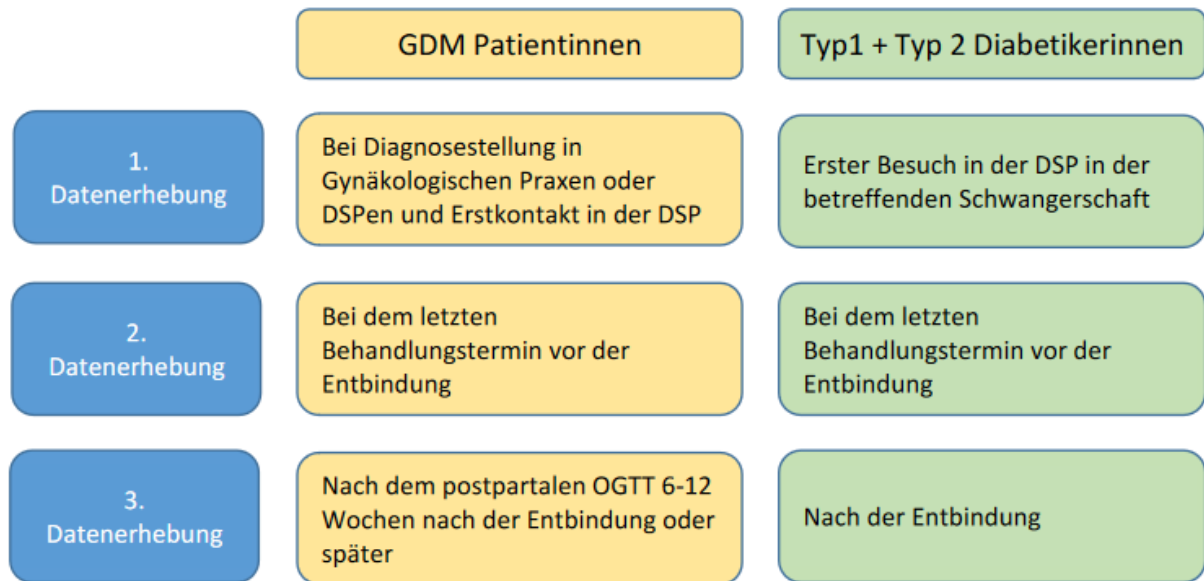
Die Versorgungsforschung bildet den Alltag der gesundheitlichen Lage der Bevölkerung ab. Sie stellt neben der Grundlagen-, der translationalen und der klinisch-evaluativen Forschung die vierte Stufe des Innovationstransfers in der Gesundheitsversorgung dar.<sup>62</sup> Die Verwendung von Routinedaten aus der Abrechnung von gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und Registern zur Dokumentation der Gesundheitsversorgung gewinnt in der Versorgungsforschung zunehmend an Bedeutung.<sup>63</sup> Inzwischen gibt es neben den GKV-Routinedaten eine Vielzahl an Daten aus Registern und Institutionen, die im Sinne einer sekundären Nutzung für Forschungszwecke zur Verfügung stehen. Als Sammelbegriff spricht man inzwischen von Versorgungsnahen Daten (VeDa).<sup>64</sup> Häufig wird auch der Begriff „Sekundärdaten“ verwendet. Damit wird die Abgrenzung zu Primärdaten, die im Rahmen eines Forschungsprojektes explizit für die Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung erhoben, aufbereitet und analysiert werden, deutlich gemacht. Dabei gibt es auch für die Sekundärdatenanalyse Standardanforderungen, die erfüllt werden müssen. Grundlegende Empfehlungen gingen von der 2004 gegründeten STROBE-Initiative aus<sup>65</sup>, die wissenschaftliche Standards, die auch in sog. Beobachtungsstudien erfüllt sein sollten, in einer Checkliste mit 22 Punkten zusammenstellten. Diese Checkliste ist auf den Webseiten führender Fachzeitschriften hinterlegt (z.B. Annals of Internal Medicine: [www.acpjournals.org](http://www.acpjournals.org)).

Für die Evaluation und Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung ist die Nutzung von VeDa wichtig. Dabei muss stets ein kritischer Blick auf die Datenquelle geworfen werden, in der Diskussion sollte ein ausführlicher Vergleich mit bereits publizierten Daten erfolgen.<sup>66</sup>

### 3.2. Das GestDiab-Register

Das „GestDiab“-Projekt ist ein Krankheitsregister zu den Themen Diabetes und Schwangerschaft. Seit 2008 werden Daten fortlaufend vom wissenschaftlichen Institut der niedergelassenen Diabetologen (WinDiab, [www.windiab.de](http://www.windiab.de)) erfasst. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Registerstudie auf der Basis einer systematischen Erfassung einer umfangreichen bundesweiten Stichprobe von schwangeren Frauen mit Typ 1, Typ 2 und Gestationsdiabetes. Die Daten werden in den Behandlungsinstitutionen im Rahmen der Behandlungsroutine erhoben und in einem Onlinetool dokumentiert. Dabei kommen Daten aus den Praxisverwaltungssystemen, ergänzenden Patientenanamnesebögen und den Arztbriefen weiterer Institutionen zur Anwendung. Die Daten werden pseudonymisiert in der Registerdatenbank erfasst. Die zeitliche Dauer des Registers und die Anzahl der Patientinnen sind nicht begrenzt. Alle Patientinnen, die am Register teilnehmen, müssen vorher von dem behandelnden Arzt über das GestDiab-Register aufgeklärt werden und ihr schriftliches Einverständnis geben. Die Patientin kann das schriftliche Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne daraus resultierende persönliche Nachteile zurückziehen. Die Kooperation mit Gynäkologen (Gyn), Hausärzten (HÄ), Krankenkassen (KK) und der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (KVNo) ergibt sich aus der interdisziplinären Thematik. Es ist das größte Register zu Diabetes in der Schwangerschaft in Deutschland und bildet den Versorgungsprozess schwangerer Frauen mit GDM oder Diabetes Typ 1 und 2 in Diabetes-Schwerpunktpraxen und Diabetes-Ambulanzen ab. Für das Register liegt ein Ethikvotum der Ärztekammer Nordrhein (Nr. 2019272) vor.

Die Datenerhebung findet an drei Zeitpunkten statt (Abbildung 3). Der initiale Zeitpunkt (Aufnahme in die Datenbank) kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgen. Voraussetzung ist das Vorliegen einer erhöhten Nüchtern glukose (>125 mg%), eines erhöhten HbA1c-Wertes (>6,3 %) oder eines pathologischen OGGT (2 h Wert >199 mg%).



**Abbildung 3:** Datenerhebungszeitpunkte des GestDiab-Register

Für die Auswertungen erfolgt ein Export in eine Excel-Tabelle, die jahresübergreifend die Daten zusammenführt. Folgende Berechnungen werden dabei routinemäßig durchgeführt:

- Perzentilen von Kindsgröße und Gewicht
- Diagnose nach IADPSG
- Schwangerschaftswoche der Diagnosestellung beziehungsweise (bzw.) Erstvorstellung
- Schwangerschaftswoche des Insulinbeginns und der Entbindung
- Adipositasgrade
- Alter,
- BMI vor der Schwangerschaft und bei postpartalem Screening,
- Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Ziel des Registers ist der Aufbau und die Stabilisierung der Datenlage zu Diabetes und Schwangerschaft in Deutschland zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen.<sup>67</sup> Im Kern geht es um die Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland. Die Daten zur Qualitätssicherung werden zusätzlich in Feedbackberichten den beteiligten Institutionen zur Verfügung gestellt. Diese Daten werden erforderlich, falls mit externen Daten wie der Qualitätssicherung Geburtshilfe des

Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) Daten abgeglichen werden, so zum Beispiel (z.B.) die Sectioquote und die perinatale und perinatale Mortalität.

Projektförderungen erfolgen durch das Robert Koch Institut (RKI) und das Bundesgesundheitsministerium im Rahmen der Diabetes Surveillance sowie im Inno-fondprojekt GestDiNa-basic als einer von 15 Projektpartnern. In diesem Projekt soll insbesondere die aktuelle Nachsorge von Frauen mit GDM sowie die entsprechende Versorgungsstruktur in Deutschland umfassend untersucht und nachhaltig verbessert werden. Die hohe Repräsentativität der untersuchten Population und deren Größe gilt allgemein als Grundlage für eine fundierte wissenschaftliche Aussage.<sup>68</sup>

Daher eignet sich das GestDiab-Register mit seiner sehr großen Anzahl an dokumentierten Patientinnen mit GDM in besonderer Weise für die Bewertung von Risikoparametern.

### **3.3. Fragestellung (Ziel der Studie)**

Die Diagnose eines GDM vor dem 3. Trimenon ist bisher nicht evidenzbasiert. Insbesondere fehlt es an einer klaren Definition des eGDM und dazu gehörenden Referenzwerten für die vorgezogene Testung. Nicht geklärt ist auch die Frage, welche Patientinnen zu einem früheren Screening gehen sollten. Die vorliegende Untersuchung verwendet ein sogenanntes Machine learning, um anhand eines sehr umfangreichen Registers mit >20.000 Patientinnendaten einen Zeitraum für ein vorgezogenes Testprogramm (vor der 24. SSW) zu definieren. Weiter soll geklärt werden, welche Patientinnen für diese Testung in Frage kommen. Anhand des großen Datensatzes wird auch versucht, eine zielführende Teststrategie vorzuschlagen.

Darüber hinaus wird eine Risikofaktorenanalyse durchgeführt. Anschließend werden diese in ihrer Vorhersagekraft eingestuft, um zukünftig eine Selektion treffen zu können, welche Frauen vor der 24. SSW getestet werden sollten.

Auf Grundlage der evaluierten Risikofaktoren soll schließlich ein Prädiktionsmodell erstellt werden. Dieses kann im ambulanten Bereich mittels leicht zugängli-

cher Parameter ein besseres eGDM-Screening unterstützen. Eine adäquate Diagnostik kann im besten Fall schwerwiegende Komplikationen für Mutter und Kind verhindern.

### **3.4. Statistik**

Die univariate Verteilung des Ereignisses „GDM“ wird in Zeiträume (früher GDM vs. später GDM) unterteilt. In der Literatur gibt es keine einheitlichen Definitionen. Einige Autoren bezeichnen alle Diagnosen, die vor der 24. SSW (also dem Zeitraum, der vor dem Routine-Diabetesscreening während der Schwangerschaft liegt) gestellt werden, als eGDM. In anderen Untersuchungen wird das 1. Trimenon (in der Regel bis zur 14. SSW) als Zeitraum für den eGDM gewählt. Ganz häufig wird auch bis zur 20. SSW von einem eGDM gesprochen, weil zu diesem Zeitpunkt die physiologische endokrine Pankreasfunktion des Fötus startet.

Die Auswertung wird daher mit einer Clusteranalyse starten, um aus dem vorhandenen Datensatz ein Muster mit mindestens zwei möglichst unterschiedlichen Gruppen zu erkennen.<sup>69</sup> Die Clusteranalyse stellt ein bedeutendes Verfahren im Bereich des klassischen Machine learning dar.

Das akademische Interesse am Machine learning (einer Methode der artificial Intelligence (AI)) entwickelt sich im Gesundheitswesen rasant. Aktuelle Anwendungen konzentrieren sich unter anderem auf die Diagnose von Erkrankungen anhand von Daten aus bildgebenden Verfahren, zur Genanalyse oder auf die Steuerung von Operationsrobotern.<sup>70</sup> Die Verfügbarkeit einer großen Menge qualitativ hochwertiger Registerdaten ist eine gute Voraussetzung für die Entwicklung von AI-Modellen.

In der vorliegenden Studie erfolgt die Suche nach einer Identifikation von Mustern in einem gegebenen Datensatz durch statistische Analyseverfahren mithilfe eines Computers.<sup>71</sup> Ziel ist die Unterteilung des Datensatzes in Gruppen (Cluster) anhand klinischer Parameter. Dabei sollen die Gruppen hinsichtlich der betrachteten Merkmale möglichst homogen sein und die Verteilung der Merkmale zwischen den Clustern möglichst heterogen, um eine maximale Unterscheidbarkeit zu erreichen.

Die Clusteranalyse ist für die geplante Auswertung besonders geeignet, da der Prozess, mit dem die Stichproben generiert wurden, eine nachgeordnete Rolle spielt. Aufgrund der großen Datenmengen wird das k-Means-Verfahren eingesetzt. Die k-Means Clusteranalyse gruppiert ähnliche Datenpunkte und hilft, zugrundeliegende Muster zu erkennen. Vereinfacht ausgedrückt, werden Gruppierungen gesucht, bei dem jedes Objekt zum Schwerpunkt seiner Gruppe einen kleineren Abstand besitzt als zum anderen Gruppenschwerpunkt. Je kleiner diese Abstände sind, desto homogener sind die Gruppen und desto besser lassen sie sich als Cluster interpretieren. Der k-Means Algorithmus ist ein einfaches Machine learning (ML) mit dem Ziel, eine vorhandene Datenmenge in möglichst homogene Teilmengen zu unterteilen.

Im ersten Schritt werden zwischen jeweils zwei Beobachtungen die Unterschiede (Distanzen) oder Ähnlichkeiten mit geeigneten Maßzahlen berechnet. Im zweiten Schritt werden die Beobachtungen zu Gruppen zusammengefasst. Maßgebend für die Zusammenfassung ist dabei das berechnete Distanz- oder Ähnlichkeitsmaß. Im dritten Schritt muss der Anwender schließlich eine optimale Clusterzahl auswählen.

Nach der Definition der Cluster – in diesem Falle Einteilung in eGDM und GDM Gruppen – werden die numerischen und kategorialen Variablen miteinander verglichen. Diese Variablen werden anhand der vorhandenen Literatur wie folgt festgelegt:

- Numerische Variablen: Schwangerschaftswoche, HbA1c, Körpergröße der Mutter, Gewicht vor der Schwangerschaft, Gewicht bei GDM-Diagnose, BMI, Gravida, Para, mütterliches Alter, nüchtern OGTT, 1 h-Wert, 2 h-Wert, Glukosemittelwert (jeweils im OGTT) sowie Gelegenheitsglukosewert.
- Kategoriale Variablen: Früherer GDM, familiäre Diabetesbelastung und Gewichtsklasse.

Das Ranking der numerischen Variablen wird nach Evaluation des P-Wertes erfolgen. Zusätzlich wird das Konfidenzintervall berechnet. Aufgrund des großen Datenvolumens wird der P-Wert voraussichtlich signifikant ausfallen, sodass ein zusätzliches Verfahren zur Einordnung der Signifikanz wichtig ist. Auf den P-Wert

wird dann der dekadische Logarithmus angewendet. Anschließend wird die Korrelationsmatrix einberechnet. Sofern die Korrelation zwischen eGDM und den verschiedenen Variablen positiv ausfällt, wird auch der positive dekadische Logarithmus verwendet. Fällt die Korrelation jedoch negativ aus, wird der negative dekadische Logarithmus verwendet. Letztlich dient diese Methode dazu, herauszufinden, ob die Erhöhung einer Variable die Wahrscheinlichkeit eines eGDM begünstigt.

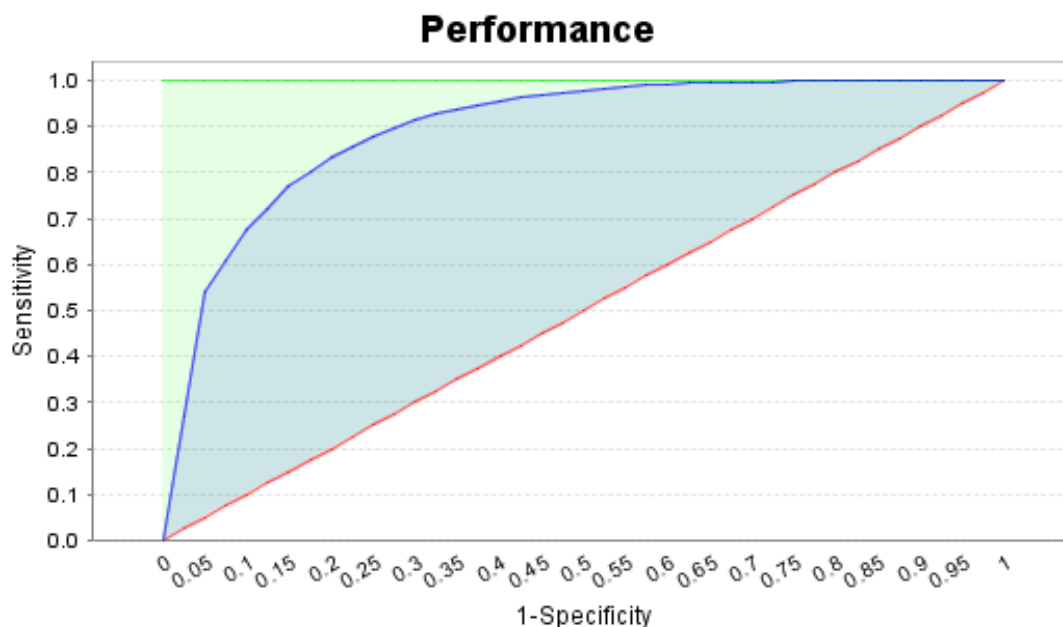
Zum Ranking der kategorialen Variablen wird ein Cramers V-Test angewendet. Dieser kann den Zusammenhang von nominalen Variablen berechnen. Der Wert wird von 0 bis 10 (0= keinerlei Assoziation und 10= perfekte Assoziation) eingestuft.

Für die Interpretation der Daten ist die Effektstärke der Variablen essenziell. Die Effektstärke wird mittels des Wilcoxon-Rangsummentests berechnet und mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  angegeben. Dabei entspricht ein Korrelationskoeffizient  $r$  von 0,1 einem geringen Effekt, von 0,3 einem mittleren Effekt und von 0,5 einem großen Effekt.

Als weiteres wichtiges Vergleichsmaß wird das Odds Ratio (OR) eingesetzt. Es ist ein gebräuchliches Maß, um die Stärke eines Zusammenhangs zu quantifizieren. Es setzt zwei Chancen (englisch: Odds) in Beziehung und wird auch als Quotenverhältnis bezeichnet. Bezogen auf die eGDM-Gruppe bedeutet ein  $OR > 1$  einen Zusammenhang mit dem untersuchten Merkmal (z.B. BMI). Zusätzlich wird ein Konfidenzintervall angegeben, um die Effektstärke und Richtung abzusehen. Die Wahrscheinlichkeit, einen eGDM bei familiärer T2D Vorbelastung zu entwickeln, wird mittels exaktem Fischer-Test untersucht. Dieser überprüft in  $2 \times 2$  Kreuztabellen die Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen ohne eine Voraussetzung an die Stichprobengröße zu stellen.

Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der binären (abhängigen) Variable (eGDM vs. GDM) und mehreren unabhängigen Variablen wird die logistische Regressionsanalyse angewendet. Konkret soll damit die folgende Frage beantwortet werden: Lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines early GDM durch das Alter und das Gewicht der Mutter (BMI der Mutter), einen früheren GDM, eine familiäre Diabetesbelastung, OGTT (1h; 2h) FPG oder Graviddität/Parität vorhersagen?

Die grafische Darstellung der Vorhersagewahrscheinlichkeit aller Variablen als Screening Test wird mittels der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve aufgezeichnet, die eine Einschätzung eines möglichen Schwellenwertes hinsichtlich seiner Sensitivität und Spezifität ermöglicht. ROC-Kurven zeichnen die richtig positiven Werte (Sensitivität) auf der y-Achse gegen die falsch positiven Werte (1-Spezifität) auf der x-Achse.<sup>72</sup> Die ROC-Kurve ist also eine monoton steigende Funktion, die vom Ursprung des Koordinatensystems (0;0) zum Wert (1;1) läuft. Die 45-Grad-Diagonale ist die ROC-Linie, die der zufälligen Zuordnung entspricht. Jeder Punkt der ROC-Kurve repräsentiert somit ein Sensitivitäts-/Spezifitätspar der jeweiligen Variablen. Je näher die ROC-Kurve dem linken und dem oberen Rand der Grafik folgt (und sich dem maximalen Wert 1 nähert), desto akkurater ist die Testvariable als Vorhersage für das untersuchte Ereignis (hier also early GDM).



**Abbildung 4:** Beispiel einer ROC-Kurve 1) Grüne Linie: Perfektes Modell mit 100% Sensitivität. 2) Blaue Linie: Validierungskurve 3) Rote Linie: Zufallsmodell 4) Blaue Fläche: „Area under the curve“ (AUC)<sup>73</sup>

Die Güte des Tests kann mittels der Fläche unter der ROC-Kurve berechnet werden (AUC = Area under the curve). Mit Hilfe der AUC kann beurteilt werden, wie

gut der Test (die Variable) funktioniert.<sup>74</sup> Eine simple Einteilung spricht bei einem AUC-Wert von 90-100 von einem exzellenten Ergebnis, 80-90 entsprechen einem guten Ergebnis usw. Ist die AUC-Linie auf der 45 Grad Diagonale, ist der Test wertlos (er entspricht dann der zufälligen Verteilung).

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse besprochen. Nach Erläuterung der Studienpopulation folgen die Ergebnisse der Clusteranalyse zur Differenzierung des Diagnosezeitpunktes für Gestationsdiabetes. Anschließend erfolgt die Analyse numerischer und kategorialer Variablen, die durch verschiedene statistische Tests unterstützt wird. Zuletzt werden der Odds Plot und die ROC-Kurve vorgestellt.

### 4.1. Studienpopulation

Für diese Studie wurden 26.025 Schwangerschaftsdaten der Jahre 2018-2021 gesichtet. Die Patientenrekrutierung und Datenerhebung erfolgten über das GestDiab-Register (s. Kapitel 3.2). Das Durchschnittsalter der Kohorte betrug 32,93 Jahre. Bei 10.933 Frauen konnten keine Hinweise auf eine Diabetesanamnese vor der Schwangerschaft gefunden werden; bei insgesamt 5.930 GDM-Betroffenen lag eine familiäre Diabetesbelastung vor. 2.887 Teilnehmerinnen hatten einen GDM in einer vorherigen Schwangerschaft.

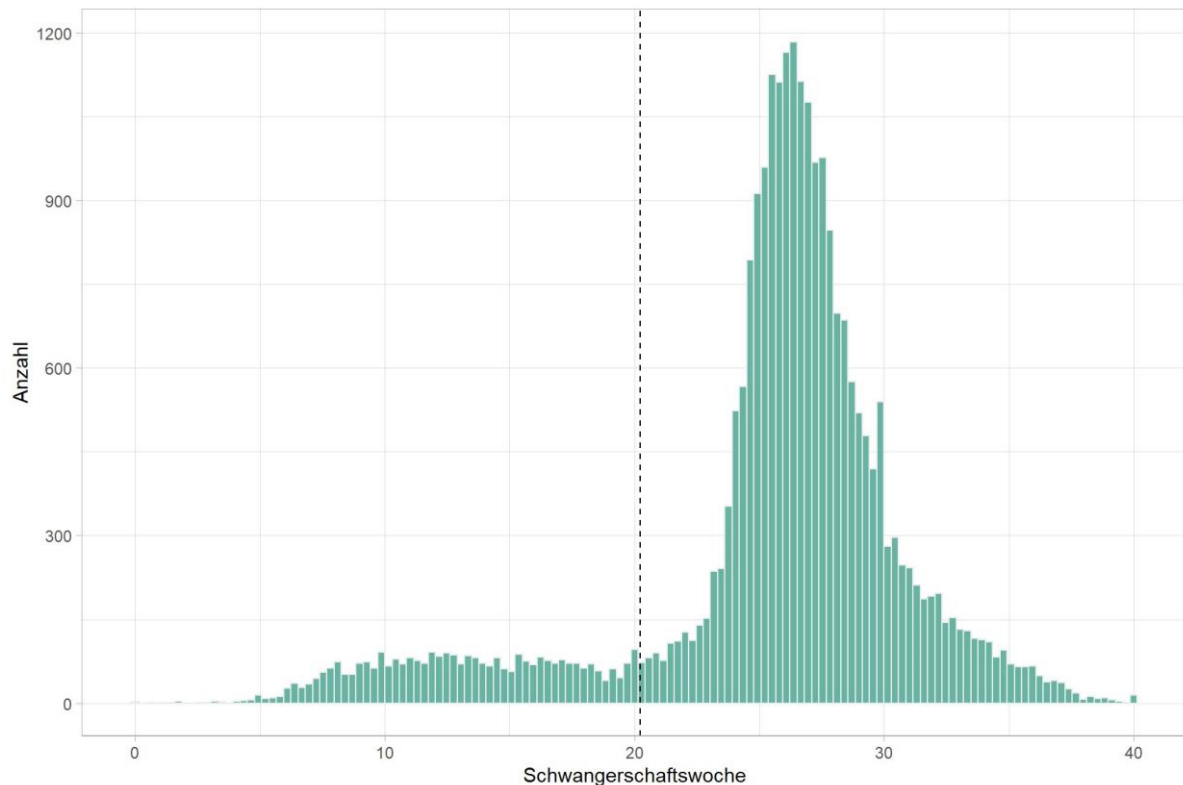
Ausgeschlossen wurden Frauen mit vorbekanntem Diabetes mellitus 1 oder 2 (n=7.530).

Die Daten wurden bei der Erstvorstellung der Patientinnen erhoben. In diese Studie konnten somit die Daten von 18.495 Schwangerschaften eingeschlossen werden. Nach der Diagnosestellung erhielten die Patientinnen Informationen über die Diagnose, eine Ernährungsberatung und medikamentöse Therapieempfehlungen, soweit diese für notwendig erachtet wurden.

### 4.2. Ergebnisse der Clusteranalyse

In der Literatur ist der Zeitraum des eGDM nicht eindeutig definiert. Wahlweise werden heterogene Zeiträume zwischen der 12. und 24. SSW benannt. Wir führten als Grundlage für die weitere Auswertung daher zunächst eine Clusteranalyse des GDM-

Diagnosezeitpunktes durch, um Gruppen (Cluster) hinsichtlich der Diagnosezeiträume zu erkennen und auf der Basis dieser Analyse einen frühen (eGDM) von einem späten GDM (GDM) unterscheiden zu können. Es präsentierten sich zwei homogene Cluster mit einer deutlichen Trennung in der 20,88 SSW. Der eGDM wird auf Grundlage dieser Analyse in den weiteren Abschnitten dieser Arbeit als ein GDM  $\leq 20,88$  SSW definiert. Alle Werte  $>20,88$  SSW werden als GDM aufgeführt (Abb. 5).



**Abbildung 5:** Clusteranalyse (n=18.495); homogene Verteilung in zwei Cluster mit einem Schnitt in der 20,88 SSW (gestrichelte Linie).

### 4.3. Numerische und kategoriale Variablen

Die definierten numerischen und kategorialen Variablen wurden anhand der Ergebnisse der Clustereinteilung verglichen.

### 4.3.1. Numerische Variablen

Die durchschnittliche Diagnosestellung des eGDM erfolgte in der 13,936. SSW und des GDM in der 27,231. SSW (Tabelle 5).

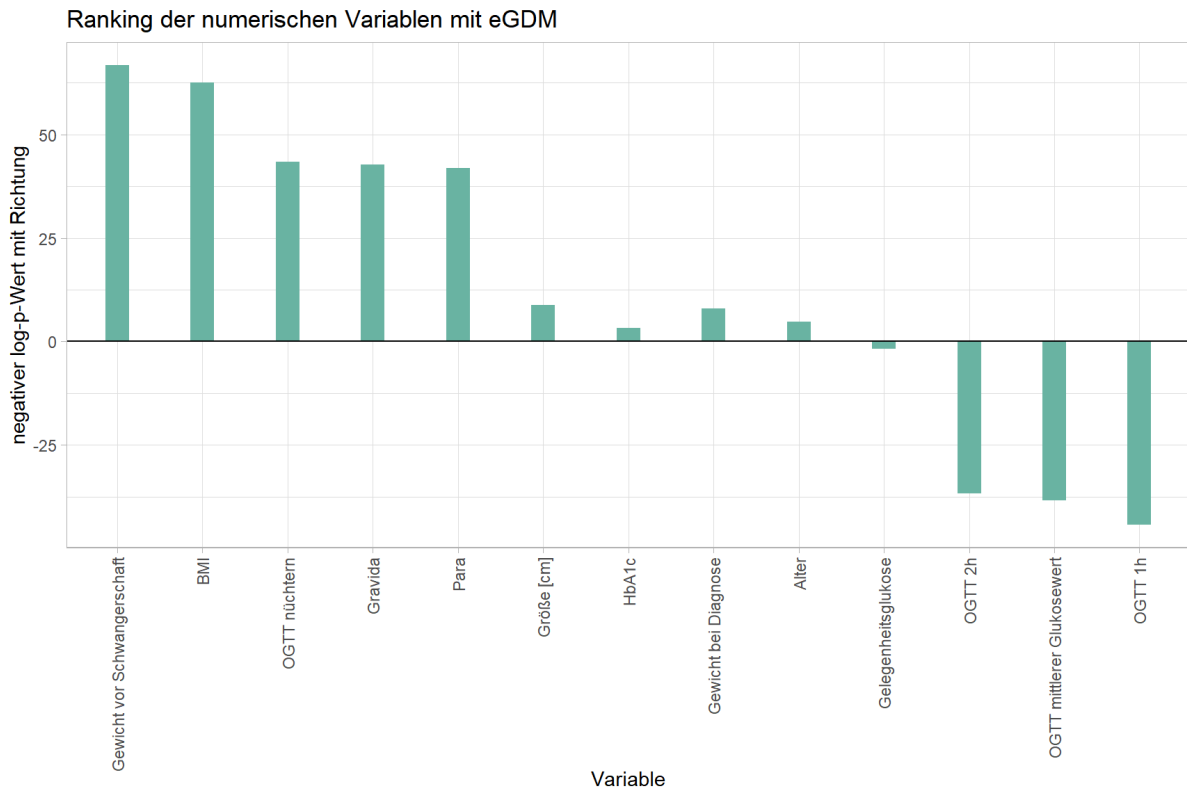
**Tabelle 5:** Darstellung der numerischen Variablen mit 95% Konfidenzintervallen zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Register.

Variable	Mittelwert (eGDM)	95% - KI (eGDM)	Mittelwert (GDM)	95% - KI (GDM)	P- Wert
SSW - Diagnose	13.936	[13.752;14.119]	27.231	[27.187;27.276]	< 0.001
HbA1c	5.222	[5.205;5.239]	5.194	[5.189;5.2]	< 0.001
Größe (cm)	166.553	[166.224;166.881]	165.485	[165.384;165.585]	< 0.001
Gewicht vor Schwangerschaft	86.654	[85.551;87.757]	76.813	[76.528;77.098]	< 0.001
Gewicht bei Diagnose	88.784	[87.699;89.869]	85.024	[84.747;85.301]	< 0.001
BMI	31.153	[30.787;31.519]	27.994	[27.897;28.09]	< 0.001
Gravida	2.685	[2.613;2.756]	2.273	[2.25;2.295]	< 0.001
Para	1.270	[1.217;1.323]	0.970	[0.952;0.988]	< 0.001
Alter	33.231	[32.999;33.462]	32.630	[32.552;32.707]	< 0.001
OGTT nüchtern	98.067	[97.613;98.522]	94.663	[94.518;94.808]	< 0.001
OGTT 1h	158.270	[156.428;160.113]	171.243	[170.756;171.73]	< 0.001
OGTT 2h	124.284	[122.84;125.727]	133.982	[133.565;134.399]	< 0.001
OGTT mittlerer Glukosewert	126.860	[125.862;127.859]	133.288	[133.033;133.543]	< 0.001
Gelegenheitsglukosewert	104.726	[102.352;107.1]	110.942	[110.106;111.778]	< 0.001

Legende: OGTT nüchtern = FPG; HbA1C Mittelwerte in %; Gewicht vor der Schwangerschaft und bei Diagnose in Kg; OGTT nüchtern/1h/2h, OGTT mittlerer Glukosewert und Gelegenheitsglukose in mg/dl.

In dieser Aufstellung (Tabelle 5) der numerischen Variablen zeigen sich Parameter mit erhöhtem Risiko für eine eGDM-Diagnose: Gewicht vor der Schwangerschaft, BMI, OGTT nüchtern, Gravität und Parität. Nur schwach korrelieren die mütterliche Körpergröße, das Alter, die Höhe des HbA1c und das Körpergewicht bei Diagnosestellung mit einem eGDM. Die Gelegenheitsglukosewerte und die Ein- und Zweistundenwerte des OGTT sind für eine eGDM-Diagnose nicht wegweisend.

Die sehr große Datenmenge führt schließlich bei vielen Variablen zu einem hohen Signifikanzniveau ( $p < 0,001$ ). Um die stärksten Assoziationen herauszufinden, wurden die Variablen nach ihren P-Werten sortiert und diejenigen mit dem kleinsten P-Werten verwendet, um parallel dazu Effektstärken zu berechnen.

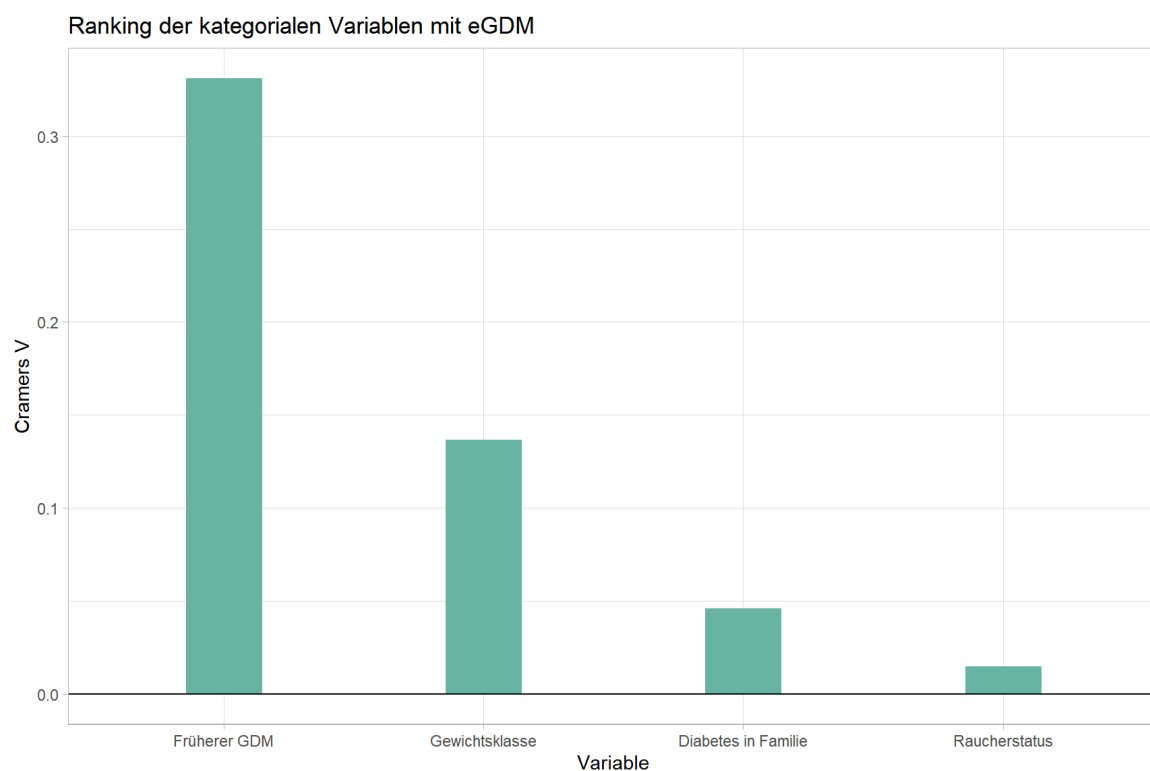


**Abbildung 6:** Assoziation der numerischen Variablen in Bezug auf den eGDM

Der statistische Zusammenhang der numerischen Variablen wurde mittels eines Wilcoxon-Rangsummentests geprüft. Die Stärke der Assoziation wurde anhand des P-Wertes quantifiziert. Für die grafische Darstellung wurden die dekadischen Logarithmen der P-Werte genutzt. Um positive statistische Zusammenhänge von negativen visuell unterscheidbar zu machen, wurden die P-Werte für positive Zusammenhänge mit -1 multipliziert, sodass positive Zusammenhänge einen positiven log-p-Wert und negative Zusammenhänge einen negativen log-p-Wert behalten. Im Weiteren wird vom log-p-Wert gesprochen.

### 4.3.2. Ranking der kategorialen Variablen

Als Variable mit der stärksten Assoziation zu einem eGDM stellte sich ein früherer GDM (Cramers  $V=0,330$ ) heraus. Statistisch entspricht das einer leichten Assoziation. An zweiter Stelle mit ebenfalls leichter Verbindung zum eGDM zeigte sich die Gewichtsklasse der Mutter (Cramers  $V=0,136$ ). Für die familiäre Diabetesbelastung (Cramers  $V=0,045$ ) und für den Raucherstatus (Cramers  $V=0,014$ ) der Teilnehmerinnen konnte statistisch keine Assoziation zu einer eGDM-Manifestation gezeigt werden.

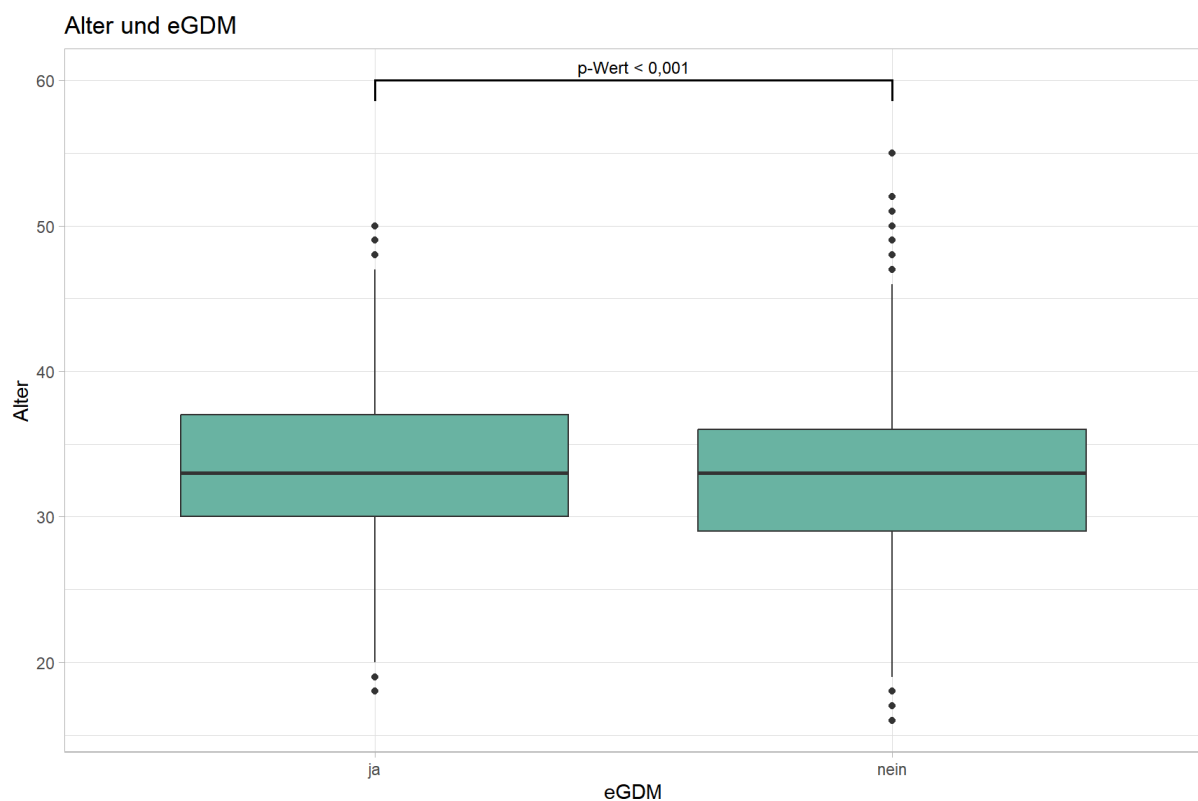


**Abbildung 7:** Ranking der kategorialen Variablen

### 4.3.3. Statistische Messzahlen und grafische Darstellung

#### 4.3.3.1 Alter

In unserer Studie waren Frauen mit eGDM im Schnitt 0,601 Jahre älter als Frauen, die erst im späteren Schwangerschaftsverlauf einen GDM entwickelten (eGDM: 33,231 [95% KI 32,999; 33,462] vs. GDM: 32,630 [ 95% KI 32,552; 32,707]). Das mütterliche Alter zeigt bei einer Potenzierung in unseren Daten statistisch eine geringe Korrelation zu einem eGDM (Abb. 8).



**Abbildung 8:** Box Plot des mütterlichen Alters in Bezug auf den eGDM und GDM. Die Gruppen mit eGDM links und GDM rechts.

Wir sehen eine leichte Altersdiskrepanz der beiden dargestellten Gruppen (Abb.8). Die Mediane des Alters betragen in beiden Gruppen 33 Jahre. Sie unterscheiden sich aber in den Quartilen der Verteilung, wobei in der GDM-Gruppe (Box Plot: oberes Quartil 36; unteres Quartil 29; Median: 33) gegenüber der eGDM-Gruppe (Box Plot: Oberes Quartil 37; Unteres Quartil 30; Median 33) tendenziell seltener ältere Frauen

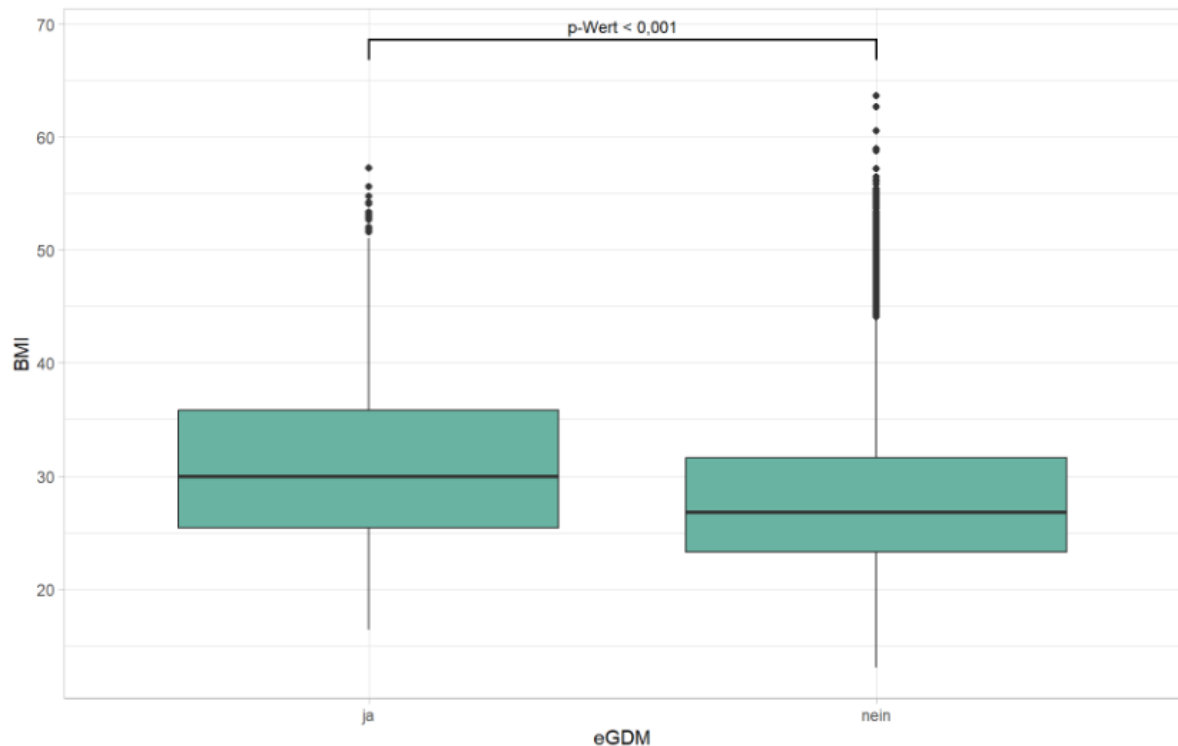
anzutreffen sind. Allerdings ist der Unterschied trotzdem zu gering als relevantes Unterscheidungsmerkmal, was sich auch in der sehr geringen Effektstärke von 0,03 nach dem Wilcoxon-Rangsummentest widerspiegelt.

#### **4.3.3.2. Gewicht und BMI**

Die Daten bezüglich des mütterlichen Gewichts finden sich in unserer Studie an verschiedenen Stellen: Das Gewicht vor der Schwangerschaft und bei Diagnosestellung, der direkt mit dem Gewicht korrelierende BMI und die dazugehörigen Gewichtsklassen. Die eGDM-Kohorte wies ein deutlich höheres Gewicht bereits vor der Schwangerschaft auf (eGDM 86,654 {95% KI 85,551; 87,757} vs. GDM 76,813 [96% KI 76,528; 77,098]). Auch zum Zeitpunkt der GDM-Diagnose war das Körpergewicht in der eGDM-Gruppe um 3,760 kg höher (eGDM: 88,784 [95% KI 87,699; 89,869] vs. GDM: 85,024 [95% KI 84,747; 85,301]).

In unserem Ranking nach log-p-Werten (Abb. 6) war das Gewicht vor der Schwangerschaft eine der aussagekräftigsten Parameter für die Vorhersage eines frühen GDM. Die eGDM-Gruppe war im Mittel bereits vor der Schwangerschaft 9,841 Kg schwerer als die GDM Kohorte.

Im Gegensatz dazu zeigte sich das Körpergewicht der Teilnehmerinnen bei Diagnose nur als schwacher Vorhersagewert für den early GDM. Bei einer Körpergröße von 166 cm (eGDM) bzw. 167 cm (GDM) ergab sich in beiden Gruppen ein erhöhter BMI. Teilnehmerinnen mit GDM waren häufig übergewichtig und hatten einen BMI von 27,994 (95% KI 27,897; 28,09). Die eGDM-Kohorte hatte im Durchschnitt einen BMI von 31,153 (95% KI 30,787; 31,519), klassifiziert als Adipositas Grad I.

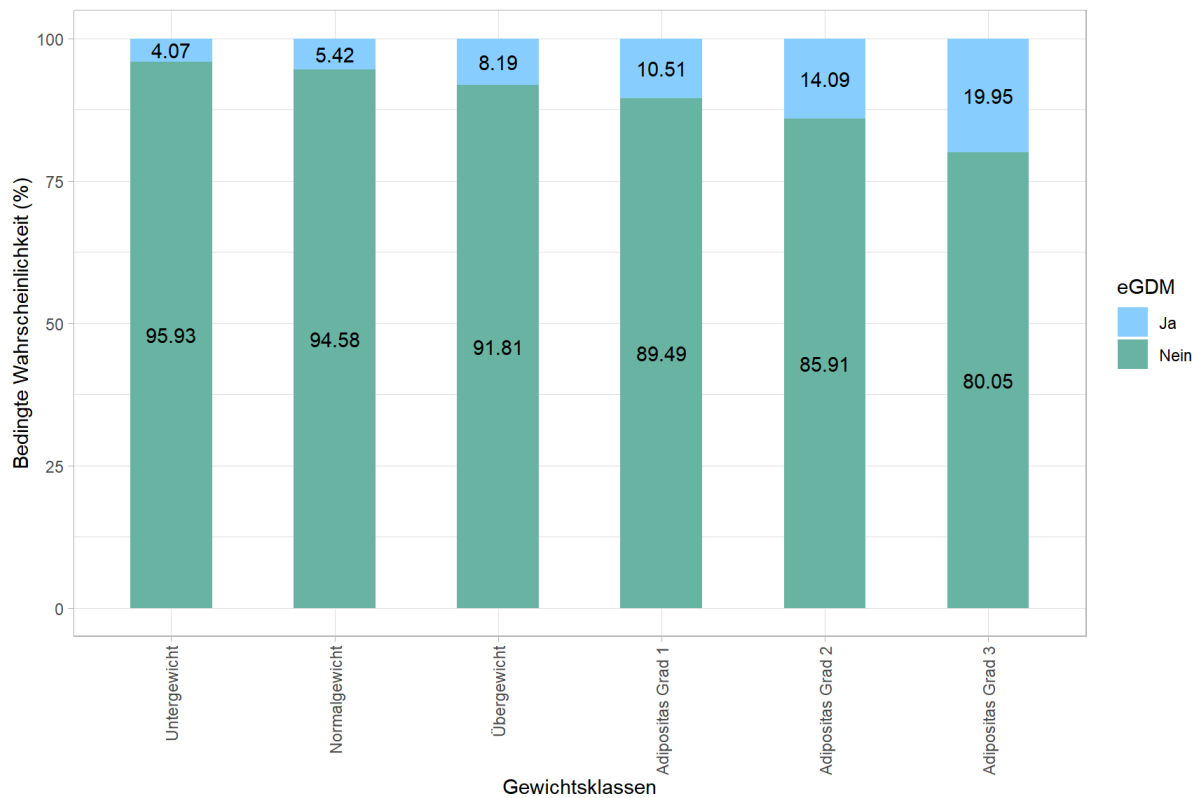


**Abbildung 9:** Box-Plot des BMI in Bezug auf den eGDM und GDM. Die Gruppen mit eGDM links und GDM rechts.

Der BMI (Box-Plot) war in der eGDM-Gruppe (Box Plot: Oberes Quartil: 35,81; Unteres Quartil: 25,39; Median: 29,97) im Vergleich zur GDM-Gruppe (Oberes Quartil: 31,59; Unteres Quartil: 23,26; Median: 26,81) signifikant höher (Abb. 9). Die Effektstärke nach dem Wilcoxon-Rangsummentest beträgt 0,1235, was für einen geringen Effekt spricht.

Eine Erhöhung des BMI um eine Größeneinheit (im Falle eines BMI z.B. eine Erhöhung von 27 auf 28) erhöht danach das Risiko für eine eGDM Entwicklung nur gering.

Je höher das Körpergewicht der Teilnehmerinnen, desto wahrscheinlicher wird das Auftreten eines eGDM. Untergewichtige (n=295) und Normalgewichtige (n= 6.343) hatten ein sehr geringes eGDM-Risiko (Untergewicht: eGDM: 4,07% vs GDM 95,93 %; Normalgewicht: eGDM: 5,42% vs. GDM: 94,58%). Bei übergewichtigen Patientinnen (n= 5.397) trat gehäuft ein eGDM auf (eGDM 8,19%). Das Aufkommen des eGDM stieg nahezu linear mit der Gewichtsklasse der Schwangeren an (Abb. 10). Das höchste Aufkommen an eGDM zeigt sich in der Gewichtsklasse Adipositas Grad 3 (n= 1.093; eGDM:19,95%).

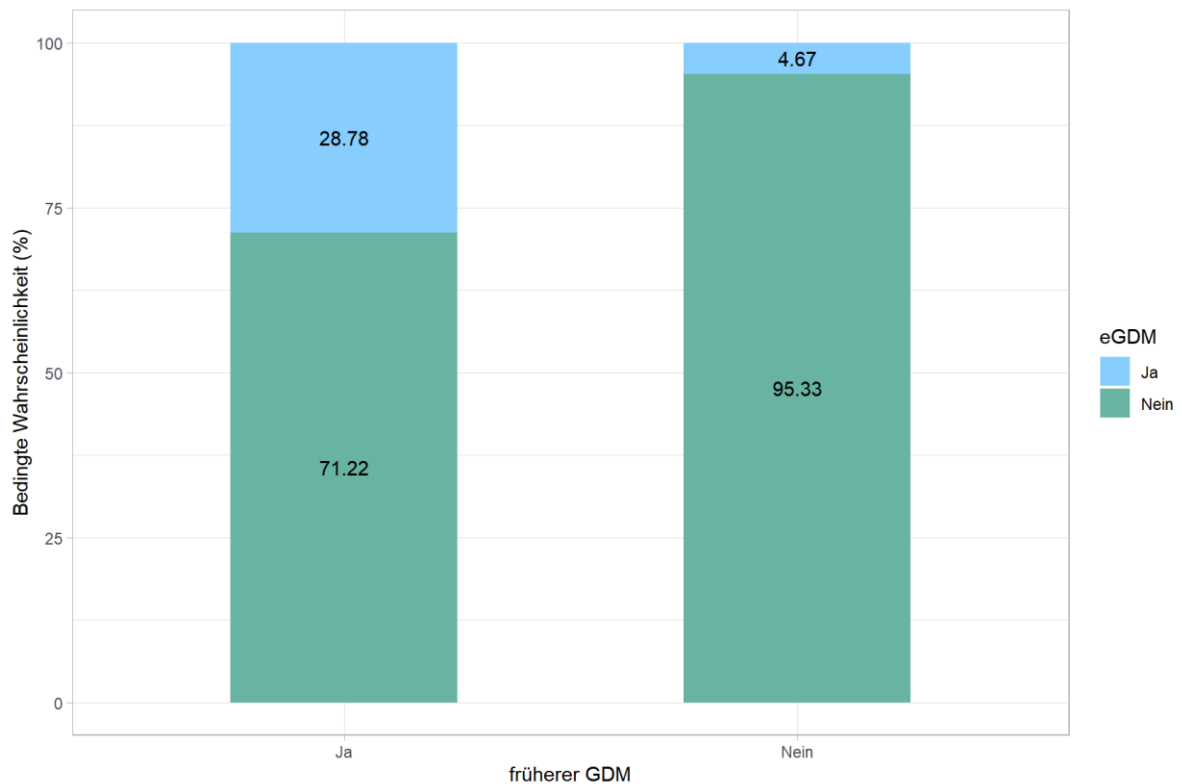


**Abbildung 10:** Gewichtsklassen der Teilnehmerinnen und ihre eGDM - und GDM Diagnose in prozentualen Anteilen

#### 4.3.3.3. Früherer GDM

Studienteilnehmerinnen mit GDM in einer früheren Schwangerschaft (n= 2.887) entwickelten zu 28,78% einen eGDM. Lediglich 4,67% der Teilnehmerinnen ohne vorherigen GDM (n= 10.991) waren von einem eGDM betroffen.

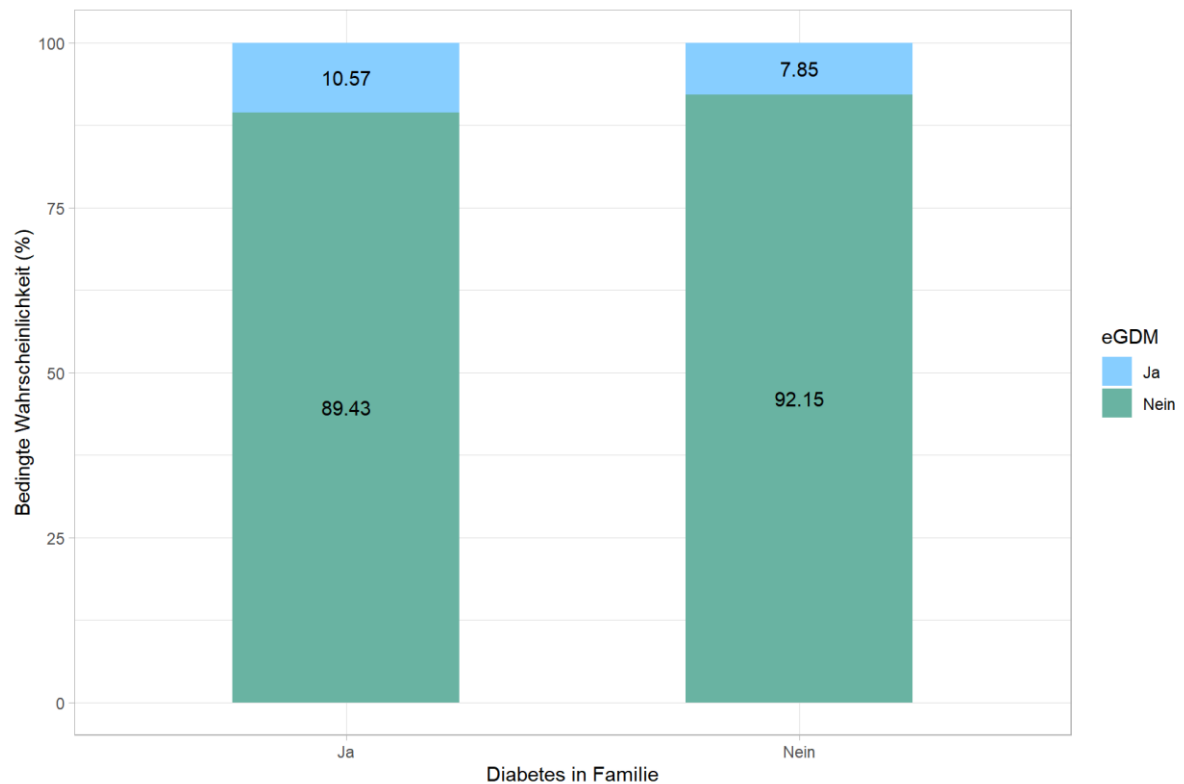
Die Effektstärke beträgt 0,330, was einer leichten Assoziation entspricht und der stärksten, die wir unter den kategorialen Variablen zu einem eGDM nachweisen konnten (Abb. 11).



**Abbildung 11:** Prozentuale Wahrscheinlichkeit eGDM oder GDM zu entwickeln, wenn in vorangegangener Schwangerschaft ein GDM bereits vorlag. Die Gruppe mit eGDM links und GDM rechts.

#### 4.3.3.4. Familiäre Belastung

Von den 5.930 Studienteilnehmerinnen mit einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus entwickelten 10,57% (n= 625) einen eGDM. 10.933 Patientinnen ohne familiäre Anamnese entwickelten in 7,85% (n= 858) der Fälle einen eGDM. Die Effektstärke nach dem Wilcoxin-Rangsummentest lag bei 0,045. Dies entspricht statistisch keiner Assoziation.

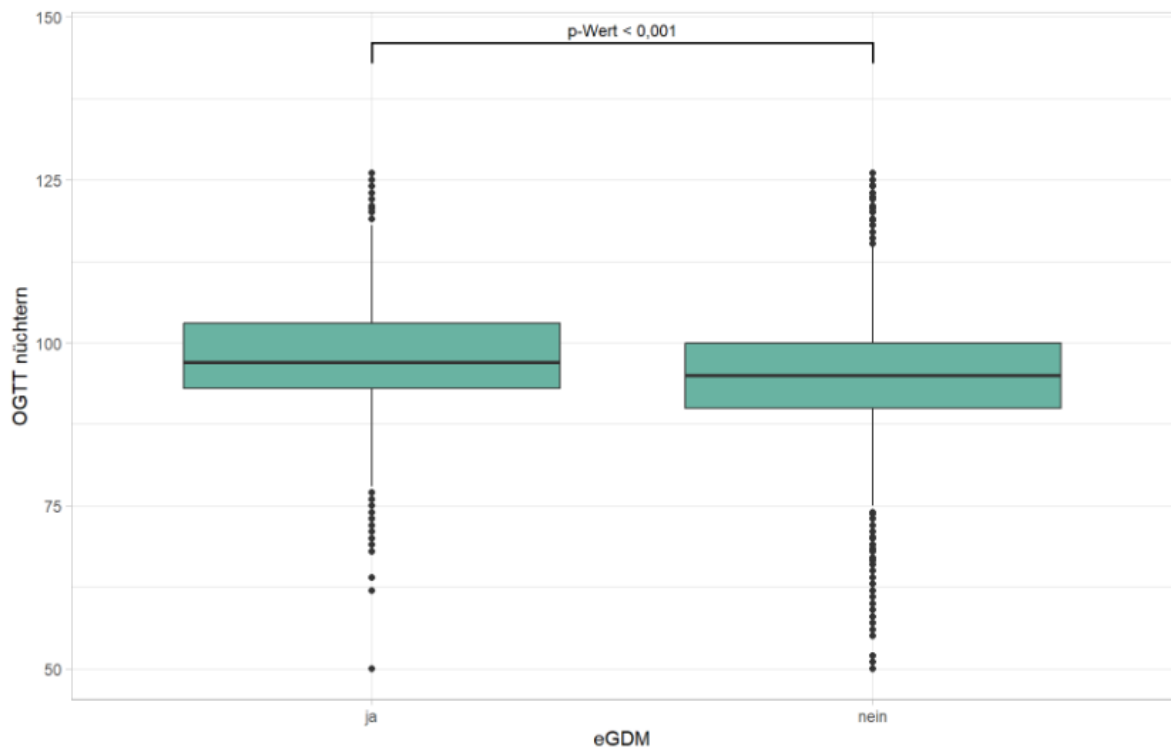


**Abbildung 12:** Prozentuale Wahrscheinlichkeit einen eGDM oder GDM zu entwickeln bei vorliegender Diabetesanamnese in der Familie. Die Gruppe positiver Diabetesanamnese links und negativer Diabetesanamnese rechts.

#### 4.3.3.5. Laborwerte

Eine eGDM-Diagnose während der Schwangerschaft war mit einem höheren HbA1c von 5,22% (95% KI 5,205; 5,239) verbunden. GDM-Betroffene hatten im Schnitt einen HbA1c von 5,194% (95% KI 5,189; 5,2). Im Vergleich zu anderen Variablen zeigt sich der HbA1c als prädiktiver Wert für den eGDM als eher nachrangig.

Der nüchtern OGTT Wert war signifikant erhöht in der eGDM Kohorte (eGDM: 98.064 mg/dl [95% KI 97.613; 98.522] vs. GDM 94.663 mg/dl [95% KI 94.518; 94.808]). Im Ranking der numerischen Variablen (Abb. 6) rangiert die Nüchtern glukose als einer der stärksten Vorhersagewerte für eine eGDM-Manifestation.



**Abbildung 13:** Box Plot des nüchternen Glukosewertes beim OGTT in Bezug auf den eGDM und GDM. Die Gruppen mit eGDM links und GDM rechts.

Die Effektstärke nach Wilcoxon - Rangsummentest beträgt 0,10235. Hier liegt statistisch betrachtet ein geringer Effekt vor.

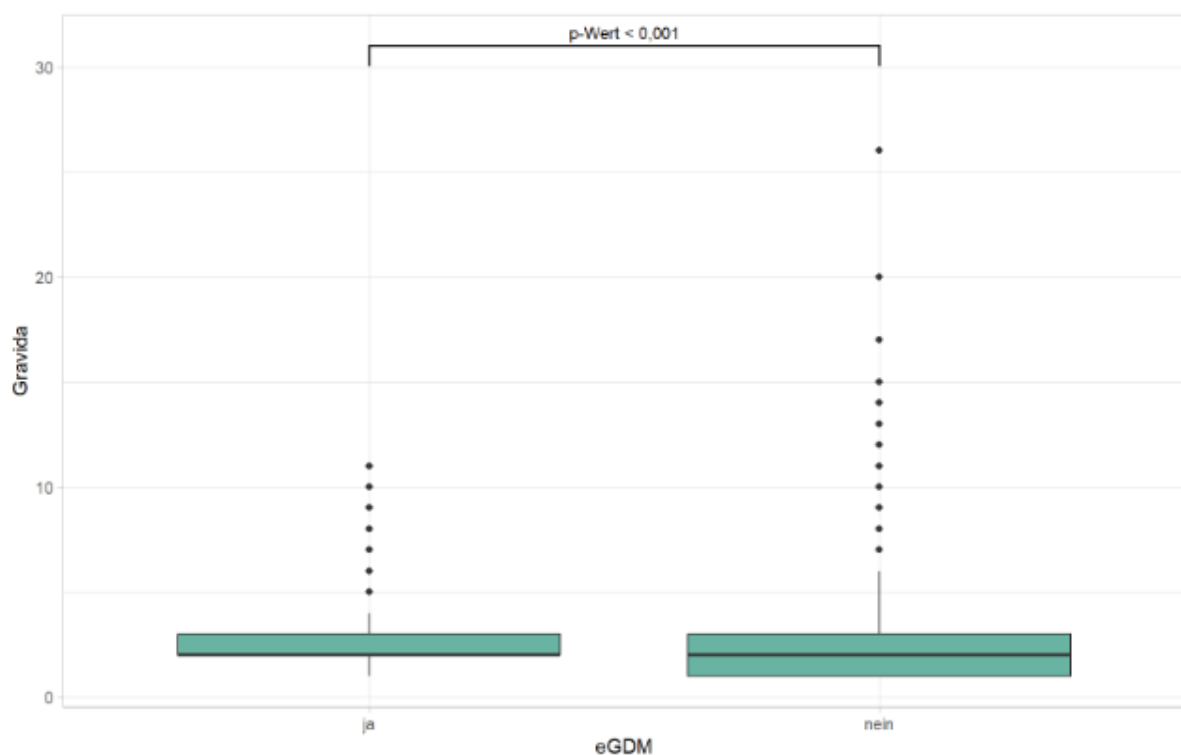
Der nüchternen Glukosewert beim OGTT (Abb.13) war bei eGDM-Patientinnen im Durchschnitt 2–3 mg/dl höher (Box Plot: Oberes Quartil 103; Unterstes Quartil: 93; Median: 97) als bei GDM-Patientinnen (Box Plot: Oberes Quartil: 100; Unterstes Quartil: 90; Median: 95).

Die weiteren OGTT Werte (1-h- Wert, 2-h-Wert; s. Tab. 5) verhielten sich konträr und waren durchgehend höher bei Teilnehmerinnen mit GDM (OGTT 1h: 171,243 [95% KI 170,756; 171,73]; OGTT 2h: 133,982 [95% KI 133,565; 134,399]; OGTT Mittelwert: 133,288 mg/dl [95% KI 133,033; 133,543]). Im Vergleich zeigten eGDM-Patientinnen niedrigere Werte (OGTT 1h: 158,270 [95% KI 156,428; 160,113]; OGTT 2h: 124,284 [95% KI 122,84; 125,727]; OGTT Mittelwert: 126,860 mg/dl [95% KI 125,862; 127,859]). Die Korrelation zwischen den Variablen fiel hier negativ aus. Auch der Gelegenheitsglukosewert war mit 110,942 mg/dl (95% KI 110,106; 111,778) höher in der GDM-Gruppe als in der eGDM-Gruppe, wo er bei 104,726mg/dl (95% KI 102,352; 107,1) lag. Auch hier zeigte sich eine negative Korrelation zu einem eGDM.

#### 4.3.3.6. Gravidität

Für 6501 Patientinnen war es die erste Schwangerschaft (Abb.14). Patientinnen der eGDM-Gruppe hatten anamnestisch häufiger vorangegangene Schwangerschaften (2,685 [95% KI 2,613; 2,756]) im Vergleich zur GDM-Gruppe (2,273 [2,25; 2,295]). Die Effektstärke nach dem Wilcoxon-Rangsummentest beträgt 0,10164, was für einen geringen Effekt spricht.

Aufgrund des methodisch bedingt eher niedrigen Zahlenspektrums stellen sich die Box-Plots schmal dar. Der eGDM hat eine stark rechtsschiefe Verteilung – d.h., der Median ist stark im unteren Quartil angesiedelt (Box Plot: Oberes Quartil: 3; Unteres Quartil: 2; Median: 2). Die Box-Plot-Darstellung des GDM ist ausgeglichen und mittig zentriert (Box-Plot: Oberes Quartil: 3; Unteres Quartil: 1; Median: 2).

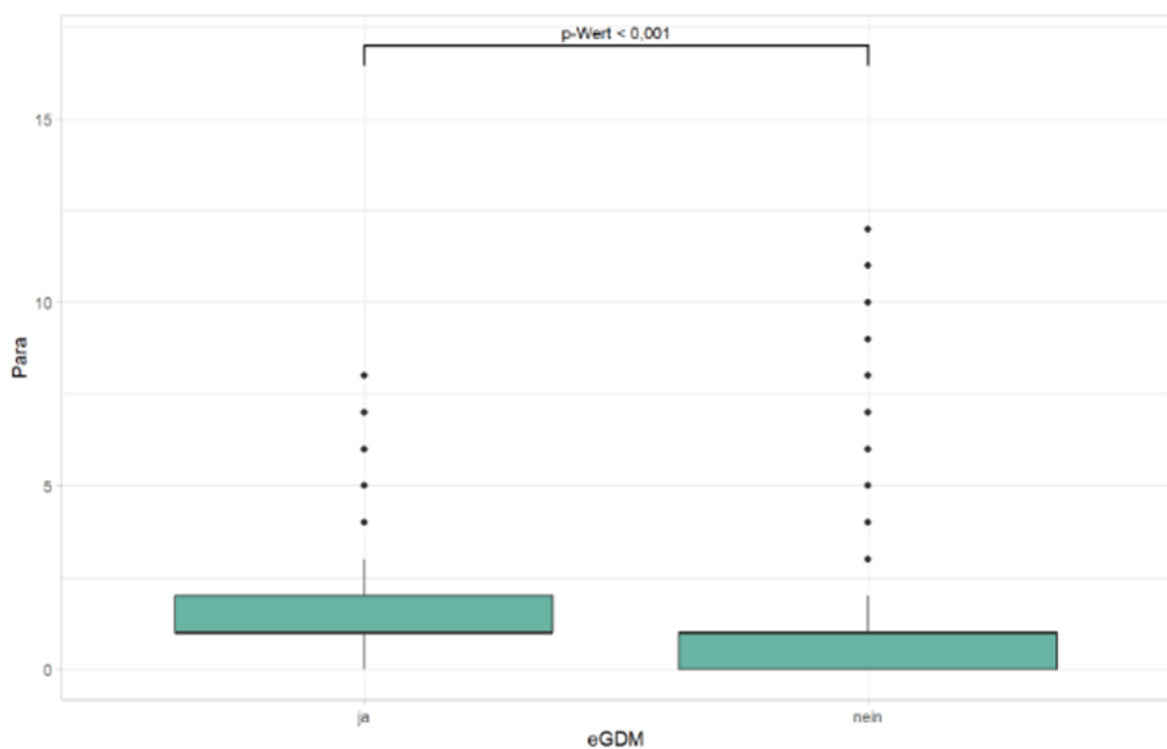


**Abbildung 14:** Box-Plot der Gravidität in Bezug auf den eGDM und GDM. Die Gruppen eGDM links und GDM rechts.

#### 4.3.3.7. Parität

Für 6.284 Patientinnen war es die erste Geburt (Abb.15). Die Effektstärke nach dem Wilcoxon-Rangsummentest beträgt 0,10063, was auch hier für einen geringen Effekt spricht.

Im eGDM Box-Plot liegt eine starke Rechtsschiefe vor (Box-Plot: Oberes Quartil: 2; Unteres Quartil: 1; Median: 1). Konträr dazu stellt sich eine starke linksschiefe – d.h. eine starke Median Ansiedelung im oberen Quartil – im GDM Box Plot dar (Oberes Quartil: 1; Unteres Quartil: 0; Median: 1).



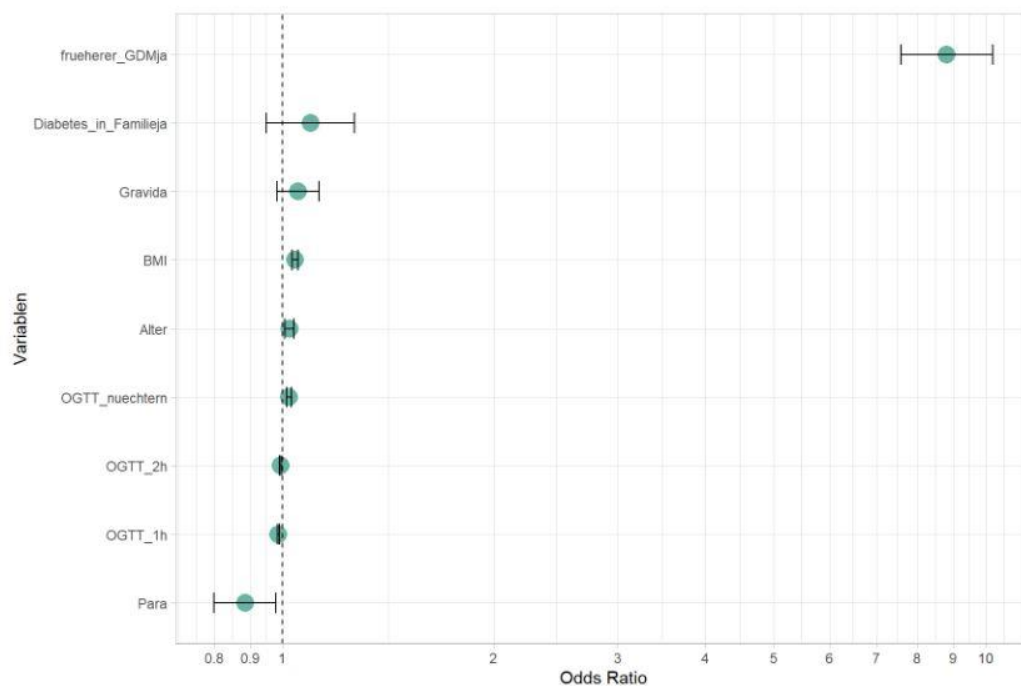
**Abbildung 15:** Box-Plot der Parität in Bezug auf den eGDM und den GDM. Gruppen mit eGDM links und GDM rechts.

#### 4.4. Odds Ratio

Der Einfluss einer möglichen Erhöhung der einzelnen Variablen wurde mittels Odds Ratio und Konfidenzintervallen quantifiziert. Anschließend stellten wir die Odds Ratio in einem Odds Plot dar. Wir sahen die signifikantesten Odds Ratios (Abb. 16) bei

einem GDM in einer früheren Schwangerschaft (OR: 0,113; 95% KI 0,097; 0,131) und bei einer familiären Diabetesbelastung (OR: 0,911; 95% KI 0,789; 1,052). Sollten eine oder beide Variablen nicht vorhanden sein, zeigt auch unsere Studie ein deutlich reduziertes Risiko für einen eGDM.

BMI (OR: 1,042; 95% KI 1,031- 1,053), Gravität (OR: 1,052; 95% KI 0,982; 1,127), OGTT nüchtern (OR: 1,022; 95% KI 1,014; 1,030) und das Alter der Mutter (OR 1,023; 95% KI 1,008; 1,039) lagen in der Odds Ratio über 1, somit bestand ein hoher Einfluss auf das eGDM-Risiko, falls diese Parameter um eine Größeneinheit erhöht werden. Hinsichtlich der stetigen Variablen waren Parität (Odds Ratio 0,885; 95% KI 0,800; 0,979), der 1h OGTT-Wert (OR 0,988; 95% KI: 0,985; 0,990) und der 2h OGTT-Wert (OR: 0,994; 95% KI 0,991; 0,997) nicht signifikant.



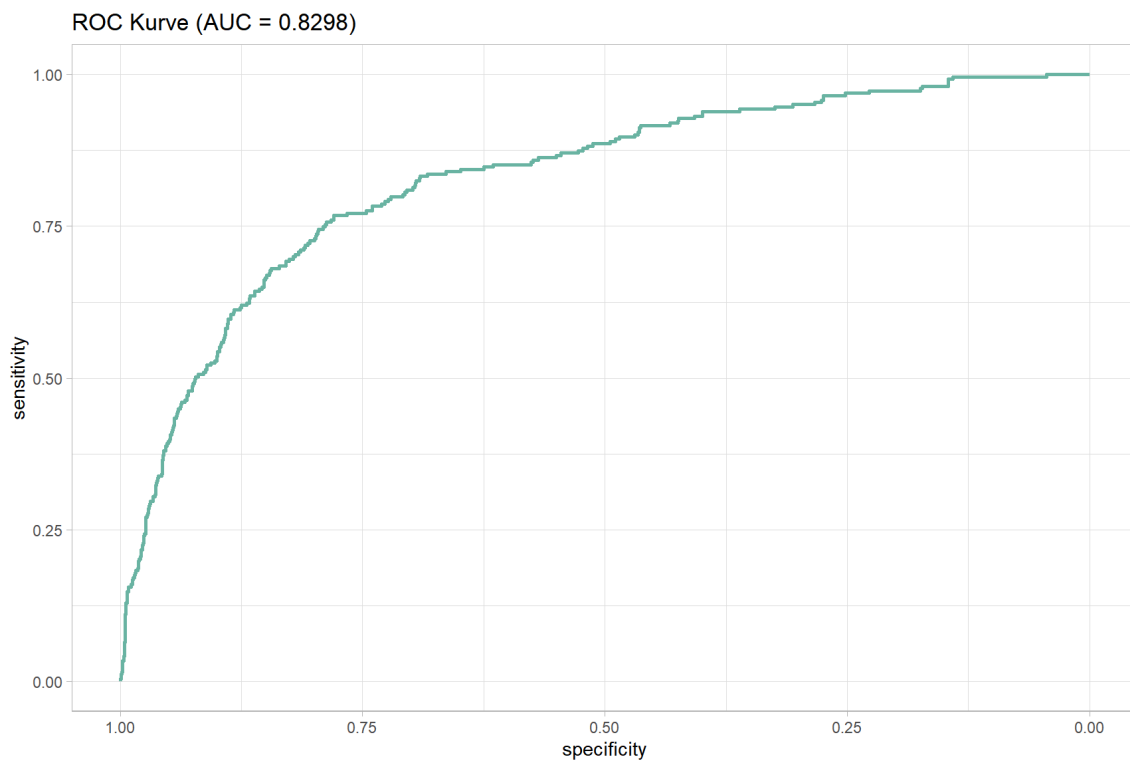
**Abbildung 16:** Odds Plot der Parameter des Regressionsmodells. Erhöhung der Chance um eine Einheit bei Vorhandensein von Risiken mit einem OR >1.

#### 4.5. ROC-Kurve

Der Odds Plot und die Odds Ratios stellen die Parameter für die ROC-Kurve dar. Wir filterten zunächst die wichtigsten Parameter unserer Studie bezüglich ihrer eGDM-Vorhersagekraft heraus. Insgesamt flossen neun Parameter in das anschließende

logistische Regressionsmodell ein: BMI, Alter, früherer GDM, familiäre Diabetesbelastung, OGTT nüchtern, 1h OGTT, 2h OGTT, Gravida und Parität. Hieraus wurde eine ROC-Kurve für die Sensitivität und Spezifität generiert. Die Sensitivität gibt den Anteil der eGDM-Patientinnen an, der mittels logistischer Regression korrekt als eGDM klassifiziert wird. Die Spezifität gibt den Anteil der GDM-Patientinnen an, die als GDM (und nicht eGDM) klassifiziert werden. Die Kurve wird durch die Schwelle des aus der logistischen Regression berechneten Scores gebildet und stellt einen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität dar (Abb.17).

Die prädiktive Performance des logistischen Regressionsmodell mit den genannten Parametern ergab eine AUC von 0,8298, was einem guten Vorhersagewert entspricht.



**Abbildung 17:** ROC-Kurve des logistischen Regressionsmodells. (BMI, Alter, früherer GDM, familiärer Diabetesbelastung, OGTT nüchtern, 1h OGTT, 2h OGTT, Gravida, Para); AUC = 0,8298.

## 5. Diskussion

### 5.1. Die Diagnose des Gestationsdiabetes mellitus

Der Schwangerschaftsdiabetes stellt weltweit ein zunehmendes Morbiditätsrisiko für Mutter und Kind dar. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse sind in den letzten Jahren stetig gewachsen. Bereits in der 15. SSW kann bei Müttern mit später diagnostiziertem GDM ein erhöhter Insulin- und Glukosespiegel in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen werden.<sup>75</sup> Zu diesem Zeitpunkt wird auch ein gesteigertes fetales Wachstum als Folge der mütterlichen Hyperglykämie beobachtet.<sup>76</sup> In dieser Phase könnte mit Lebensstilinterventionen ein gesünderes Neugeborenes mit verringertem späterem kindlichen Übergewicht erreicht werden.<sup>77</sup> Nicht zuletzt suggerierten die Ergebnisse der HAPO–Follow-up Studie (HAPO FUS), dass die mütterliche Hyperglykämie einen deutlich höheren Einfluss auf den langfristigen Kindesmetabolismus ausübt als bisher gedacht.<sup>78</sup>

Internationale Leitlinien ignorieren diese Erkenntnisse weitgehend; es wird weiter an einem tradierten Überwachungssystem mit einer Screeninguntersuchung auf GDM in der 24.–28. SSW, unabhängig von möglicherweise vorliegenden Risikofaktoren, festgehalten. International gibt es zudem kein diagnostisches Protokoll, welches universal akzeptiert wird. Eine fehlende einheitliche Testung führt in der Literatur häufig zu Schwierigkeiten, Prävalenzen oder Studienergebnisse miteinander zu vergleichen.<sup>79</sup>

Initial wurden diagnostische Kriterien z.B. der IADPSG oder von Carpenter und Coustan (Kapitel 2.1.4) entwickelt, um einen Diabetes in der Schwangerschaft zu erfassen. Die Kriterien decken jedoch auch eine hyperglykämie Stoffwechsellage unterhalb der Grenzwerte eines manifesten Diabetes auf. Frauen mit einem Risiko für Gestationsdiabetes werden zu einem Zeitpunkt übersehen, zu dem sinnvolle Interventionen, für die allerdings auch noch die Standards fehlen, starten sollten. Die nach der 24. SSW angewendete Teststrategie (OGTT) ist umständlich und wird teilweise uneinheitlich umgesetzt. Für eine Anwendung des OGTT in früheren Schwangerschaftsphasen fehlen angepasste Grenzwerte.

Es fehlen somit eindeutige diagnostische Kriterien, in welcher Woche getestet und mit welchen Tests oder Richtwerten gearbeitet werden soll. Insbesondere ist bislang

noch unklar, wie mit den unterschiedlichen Blutglukosedyneken während der verschiedenen Trimester sowie den variierenden Schweregraden der Hyperglykämie diagnostisch umgegangen werden soll. Kürzlich erst ließ das US-amerikanische Center of Disease Control verlauten, dass zwischen den Jahren 2016 und 2020 eine Steigerung der GDM-Inzidenz von 30% stattfand.<sup>80</sup> Klar ist: Ein frühzeitiger risikostratifizierter Ansatz zur Prävention, Diagnose und Therapie des GDM ist notwendig. Dabei sollten die individuellen Risikofaktoren berücksichtigt werden, um weder Risikopatientinnen zu übersehen noch unergiebige Screeningmethoden bei allen Schwangeren anzuwenden. Die Strategie „Ein Test für alle“ sollte durch einen personalisierten Ansatz abgelöst werden.<sup>81</sup> Umso wichtiger scheint die Sammlung von mehr Evidenz für neue diagnostische und therapeutische Richtlinien.

## **5.2. Registerstudien mit Sekundärdaten**

Diese Studie wird als retrospektive Registerstudie eingeordnet. Diese Studien dienen hauptsächlich der Qualitätssicherung in der Routineversorgung. Im weiteren Sinne handelt es sich um eine Abbildung der Versorgerrealität.<sup>82</sup> Erhoben werden sogenannte „Real World Data“ über Krankheitsregister, elektronische Gesundheitsdatenbanken, Versicherungsdaten und Wearables. Die daraus gezogenen Daten werden gerne herangezogen, um die Verwendung, Wirkung und die Nebenwirkungen von Arzneimitteln sowie Krankheitsverläufe zu dokumentieren.<sup>83</sup> In dieser Studie wurden Sekundärdaten aus einem Datenregister verwendet. Als Sekundärdaten werden Daten bezeichnet, die über ihren primären Erhebungsanlass hinaus einen späteren Nutzen, meist im wissenschaftlichen Umfeld, finden. Ein Vorteil dieser Daten ist oft das große Volumen, wie es auch in dieser Studie vorhanden ist. Nachteilig ist jedoch, dass der Entstehungsgrund und die Fragestellungen der Daten nicht auf die folgenden Studien speziell ausgelegt wurden. Hieraus resultieren oft aufwendige Prozessierungen des Rohdatensatzes.<sup>84</sup> Aufgrund der Struktur des Datensatzes konnte keine Aussage zu dem postpartalen Verlauf der Teilnehmerinnen, inklusive möglicher späterer T2D Manifestation, getroffen werden. Von großem Nutzen hingegen war die hohe Anzahl der Teilnehmerinnen und auch die zahlreich dokumentierten Parameter.

### 5.3. Clusteranalyse

Die aktuellen IADPSG Leitlinien definieren einen eGDM als einen GDM, der vor der 24. SSW diagnostiziert wird. Unklar ist allerdings, ob eine frühzeitige Therapie von Nutzen ist. Trotz früher Diagnose und Therapie war in einer australischen Studie das eGDM-Outcome eher mit einem Diabetes in der Schwangerschaft vergleichbar, als mit einem Gestationsdiabetes diagnostiziert nach der 24. SSW. Sweeting et al. sprechen bei eGDM-Patientinnen in diesem Zusammenhang sogar von einer alleinstehenden Hochrisikogruppe.<sup>53</sup> Pathophysiologisch beginnt der GDM weit vor der 24. SSW, mit einer zugrundeliegenden Insulinresistenz beginnend im ersten Trimester oder möglicherweise sogar vor der Konzeption.<sup>34, 85</sup> Traditionell gelten Adipositas, ein hoher BMI, familiäre Belastung für einen T2D und einen GDM in der Anamnese zu den Risikofaktoren eines GDM. Bisher wird dieser Risikogruppe – ohne eindeutige Evidenz – zu einer vorzeitigen Testung geraten. Patientinnen mit den genannten Risikofaktoren haben oft schon vor der Schwangerschaft eine leichtgradige Insulinresistenz. Aufgrund der zusätzlichen physiologischen Insulinresistenz während der Schwangerschaft entsteht bei der Risikogruppe oft vorzeitig eine hyperglykämische Stoffwechsellage.<sup>85</sup>

Dennoch wurde trotz der Tragweite für Mutter und Kind bisher kein Testungszeitpunkt vor der standardmäßigen 24.–28. SSW im Konsens der internationalen Fachgesellschaften festgelegt, um die eGDM-Patientinnen mit ihrem häufig komplikationsträchtigeren Verlauf rechtzeitig zu identifizieren und zu überwachen.

In unserer Clusteranalyse haben wir auf der Basis von ML den eGDM und GDM in zwei SSW-Cluster eingeteilt und den eGDM beginnend vor der 20,88 SSW definiert. Diese Erkenntnis knüpft an die vorangegangene Studie von Simmons et al. an, in der eine GDM-Diagnostik nach WHO-Empfehlungen in der 20. SSW durchgeführt wurde.<sup>60</sup> In unserer Clusteranalyse konnte dieser Ansatz durch eine homogene Gruppenverteilung belegt werden. In der Literatur ist diese Studie nach unserem Wissen eine der Ersten mit einem sehr großen Datenvolumen von 18.495 Fällen. Aufgrund der abgebildeten homogenen Verteilung und des hohen Datenvolumens sind wir in der Lage, die beschriebene Einteilung beider Gruppen als Grundlage für die nachfolgenden Auswertungen zu definieren.

## 5.4. Risikofaktoren

In der Literatur gehören zu den gut dokumentierten Risikofaktoren eines GDM folgende Indikatoren: Fortgeschrittenes Alter der Mutter (>35 Jahre), Übergewicht oder Adipositas, nicht-kaukasische Ethnizität, GDM in vorheriger Indexschwangerschaft, familiäre Diabetesbelastung, Mehrlingsschwangerschaften, Genetische Faktoren, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Nikotinabusus sowie physische Inaktivität.<sup>9, 20-25</sup> Frauen, die einen oder mehrere dieser Risikofaktoren haben, wird ein früheres Screening hinsichtlich einer präkonzeptionell existierenden diabetogenen Stoffwechsellage empfohlen.<sup>9</sup> Eine australische Metaanalyse prüfte die Evidenz von frühem Screening und früher Behandlung des eGDM und kam zu dem Ergebnis, dass der eGDM Phänotyp multipar ist, ein höheres Alter, einen höheren BMI und eine familiäre Prädisposition für T2D aufweist.<sup>55</sup>

Ein Hauptziel der vorliegenden Studie war es, Parameter für das Risiko eines möglicherweise komplikationsreicheren eGDM zu stratifizieren. Basierend auf unseren Auswertungen findet sich ein mütterliches Übergewicht als zuverlässiger Prädiktionsfaktor. Das Gewicht vor der Schwangerschaft (eGDM: 86,654 kg vs. GDM: 76,813 kg) und der BMI (eGDM: 31,153 vs. GDM: 27,994) fielen in der eGDM-Gruppe vergleichsweise höher aus. Dieses Ergebnis korrespondiert mit den Erkenntnissen der bereits existierenden Literatur.<sup>54,55,85</sup> Vermutlich tritt ein Gestationsdiabetes mellitus aufgrund der Adipositas und der damit reduzierten Insulinresistenz deutlich vor der 24. SSW auf. Bozkurt et al. hatten das bereits im Jahr 2015 als Erklärung zur Pathophysiologie vorgeschlagen.<sup>85</sup> Sie postulierten, dass das Gewicht vor der Konzeption eine größere Rolle spielt als das Gewicht bei der Diagnose des GDM.

Zwischen dem BMI und dem mütterlichen Gewicht besteht ein direkter kausaler Zusammenhang. In unseren Daten fand sich ein direkter linearer Anstieg des eGDM in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse der Betroffenen. Wenn die einzelnen Gewichtsklassen analysiert werden, findet sich der größte Anteil von eGDM bei der Gewichtsklasse Adipositas Grad 3 (knapp 20%). Eine detaillierte Aussage zum Gewichtsverlauf während der Schwangerschaft war anhand der Registerdaten nicht möglich.

Als Erstlinientherapie wird von nationalen und internationalen Institutionen zunächst eine Therapie mittels Lebensstilmodifikation (sportliche Betätigung, Ernährungstherapie) empfohlen.<sup>9,41</sup> Auch bei einem eGDM ist dies eine sinnvolle Intervention, da

eine adäquate Ernährung vor allem einer überschießenden Gewichtszunahme entgegenwirken soll und somit auch eine progrediente Insulinresistenz abschwächt. Die Kohorte der multizentrischen randomisierten „DALI“-Studie bestand aus Teilnehmerinnen mit einem BMI >29 kg/m<sup>2</sup> und einer Einlingsschwangerschaft. Bei über 23% der Teilnehmerinnen konnte ein eGDM diagnostiziert werden. Passend zu unseren Ergebnissen fand die DALI-Gruppe in einer Subanalyse den präkonzeptionell erhöhten BMI als alleinigen Risikofaktor für einen eGDM.<sup>52</sup> Ob eine spezielle Ernährungstherapie mit verringerter Gewichtszunahme auch präventiv gegen einen Gestationsdiabetes wirkt, konnte aus deren Studiendaten nicht gefolgert werden.<sup>86</sup> Beim Neugeborenen kam es allerdings zu einer leichten Reduktion der neonatalen Fettmasse.<sup>87</sup> Eine US-amerikanische Übersichtsarbeit empfiehlt trotz heterogener Literaturdaten eine präkonzeptionell oder in der frühen Schwangerschaft beginnende Lebensstilmodifikation als eine Möglichkeit zur Prophylaxe einer (e)GDM-Entwicklung.<sup>88</sup>

In einer sehr aktuellen US-amerikanischen Studie wurden Teilnehmerinnen in der 15. SSW und 35. SSW bezüglich eines GDM getestet. In der 15. SSW erfüllten 29 der insgesamt 193 Teilnehmerinnen Kriterien für einen eGDM. Anschließend erhielt die Hälfte der Patientinnen eine zusätzliche Ernährungs- und Trainingsberatung. Bei der geplanten Wiedervorstellung in der 35. SSW erfüllten 18 Teilnehmerinnen, die in der 15. SSW eine hyperglykämie Stoffwechsellage aufwiesen, keine Diabeteskriterien mehr. Dies führten Mittendorfer et al. vor allem auf die reduzierte Gewichtszunahme von bis zu 45% zurück.<sup>89</sup> Bei einem Teil der Patientinnen wurde vor der Verlaufskontrolle in der 35. SSW der GDM extern -durch einen nicht unmittelbar an der Studie beteiligten Arzt- diagnostiziert mit anschließender Lebensstilberatung durch diesen, sodass die Resultate dadurch leicht verändert sein könnten. Eine japanische Studie untersuchte den therapeutischen Effekt einer Ernährungstherapie bei eGDM-Patientinnen, begonnen vor der 20. SSW. In 18 von 41 eGDM-Patientinnen lag bei einer Kontrolle zwischen der 24. und 32. SSW eine normalisierte Glukosetoleranz vor. Genau diese Patientinnen entwickelten postpartal seltener einen T2D. Zum einen konnte die Studie einen kurzfristigen Effekt nachweisen durch den Rückgang der Hyperglykämie. Es konnte zum anderen ein langfristiger Effekt der Lebensstilmodifikationen nachgewiesen werden, mit der Risikoreduktion eines T2D.<sup>90</sup> Takemoto et al. gehen einen Schritt weiter und empfehlen insbesondere bei übergewichtigen eGDM-Patientinnen eine frühzeitige (ggf. auch medikamentöse) Behandlung. Diese Empfehlung

korrespondiert mit den neusten Erkenntnissen aus der TOBOGM-Studie, die eine moderate Senkung der neonatalen Komplikationen (insbesondere LGA-Neugeborenen) durch sofortige Lebensstil- und medikamentöse Intervention zeigen konnte.<sup>54,60</sup> Ist die Mutter präkonzeptionell bereits übergewichtig, so steigt auch das Risiko langfristig an einem T2D zu erkranken. Durch die mütterliche Hyperglykämie entsteht eine fetale Hyperinsulinämie, die wiederum zu Geburtskomplikationen bei Mutter und Kind, aber auch zu langfristigen Problemen wie Übergewicht in der Kindheit führen kann.<sup>91</sup> Unsere Daten bestätigen an einem sehr großen Kollektiv, dass die frühe GDM-Manifestation mit mütterlichem Übergewicht einhergeht.<sup>92</sup> Maßnahmen zur Risikoreduktion sollten idealerweise bereits vor der Konzeption eingeleitet werden. Weitere Parameter, die eine eGDM-Entwicklung begünstigten, waren Gravidität (eGDM: 2,685 vs. GDM: 2,273) und Parität (eGDM: 1,270 vs. GDM: 0,970) der Mutter. In beiden Fällen fand sich eine diskrete Erhöhung zugunsten des eGDM. Pathophysiologisch lässt sich dies aufgrund des verbleibenden überschüssigen Gewichtes nach der Indexschwangerschaft erklären; zudem sind die Frauen oft älter. Eine weitere Hypothese ist die Vorbelastung durch rezidivierende Episoden von Insulinresistenzen aufgrund vorangegangener Schwangerschaften.<sup>93</sup> Primigravität wurde bei Harreiter et al. sogar als präventiv gegenüber einer eGDM-Entwicklung angesehen (OR 0.51, 95% KI 0.30; 0.86, P <0.01).<sup>52</sup> Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine hohe Zahl von Gravidität und/oder Parität das eGDM Risiko erhöht.<sup>53,94</sup>

Ein weiterer klassischer Risikofaktor zur Entwicklung eines GDM ist das fortgeschrittene mütterliche Alter.<sup>79,95</sup> Die Altersgrenze für ein höheres GDM Risiko wird in der Literatur zwischen 25 bis >35 Jahren angegeben.<sup>9</sup> Definiert ist „fortgeschrittenes mütterliches Alter“ in der Regel jedoch als >35 Jahre.<sup>96</sup> In unserer Studie diente das mütterliche Alter (eGDM: 33.231 vs. GDM: 32.630) nur als schwach aussagekräftiger Parameter für einen eGDM; die Teilnehmerinnen waren nicht signifikant älter als die Vergleichsgruppe. In der Literatur wird der eGDM-Phänotyp oftmals älter im Vergleich zum GDM-Gegenpart beschrieben.<sup>55,97</sup> Es gibt diverse Ansätze, warum das fortgeschrittene Alter der Mutter einen Risikofaktor für einen GDM darstellen könnte. Es wird davon ausgegangen, dass die pankreatischen Betazellen im Alter um 0,7% pro Jahr abnehmen und eine milde Glukoseintoleranz aufgebaut wird.<sup>98</sup> Während einer Schwangerschaft ist die Proliferation des pankreatischen Gewebes dann vermutlich

zunehmend eingeschränkt.<sup>95</sup> In einer bereits zuvor angesprochenen US-amerikanischen Studie von Mittendorfer et al. wurden die Insulinsensitivität und Betazellfunktion von Schwangeren mit und ohne GDM in der 15. und 35. SSW untersucht. Teilnehmerinnen mit GDM wiesen eine abgeschwächte Betazellproliferation auf und waren insulinresistenter.<sup>89</sup> Ein weiteres Problem stellt der Verlust der fettfreien Körpermasse mit fortschreitendem Alter dar. Da die Skelettmuskulatur essenziell für die insulinabhängige Glukoseaufnahme ist, wird die Insulinresistenz bei älteren Schwangeren mit bereits reduzierter Muskelmasse fortschreiten.<sup>96</sup>

In unserer Studie gab es abweichend zur Literatur keinen signifikanten Altersunterschied. Zum einen sind beide Gruppen im Durchschnitt <35 Jahre alt. Zum anderen ist die Altersdifferenz zwischen beiden Gruppen nur marginal. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Australien untersuchte den adversen perinatalen Outcome von Teilnehmerinnen sowie ihren Neugeborenen mit eGDM (<24. SSW) und GDM (>24. SSW). Beide Kohorten erhielten nach Diagnose eine Diabetes-Diätberatung, Physiotherapie und – falls notwendig – eine medikamentöse Therapie. Der Outcome der Mütter (z.B. hypertensive Erkrankungen, postpartale Hämorrhagie, Geburtseinleitung und Sektorate) zwischen beiden Gruppen war ohne signifikante Differenz. Auch in dieser Studie war das Alter beider Kohorten vergleichbar, beide Gruppen waren im Schnitt < 35 Jahre alt. Der neonatale Outcome (Hypoglykämie, Geburtsverletzungen, NICU Aufenthalt, Totgeburt, Respiratory Distress Syndrome und Phototherapie) hingegen waren in der eGDM Gruppe im Vergleich zu der GDM Gruppe signifikant reduziert.<sup>99</sup>

Von den kategorialen Variablen zeigte der frühere GDM die beste Prädiktionsperformance. Bei den Teilnehmerinnen mit eGDM hatten 28,76% bereits einen GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft. Verglichen dazu manifestierte sich ein eGDM bei nur 4,67% der Teilnehmerinnen ohne GDM-Anamnese. Hatte die Frau bereits einen GDM in einer vorherigen Schwangerschaft, war das Risiko eines Rezidivs bei erneuter Schwangerschaft folglich sehr hoch<sup>16</sup> und hebt die Bedeutung einer ausführlichen ärztlichen Anamnese hervor. Eine aktuelle türkische Studie identifizierte GDM-Risikofaktoren bei 474 Schwangeren in einem Universitätskrankenhaus nach Kriterien der ADA. 25% der Frauen mit einem GDM in vorheriger Schwangerschaft erlitten ein Rezidiv im Gegensatz zu nur 5,7% der Frauen ohne GDM in vorangegangener Schwangerschaft. Dies bedeutet ein 1,761-fach höheres Risiko für einen GDM

nach GDM in einer früheren Schwangerschaft.<sup>100</sup> Allein eine Risikofaktorenanamnese kann also bereits hochprädiktiv die mögliche Entwicklung eines eGDM vorhersagen.<sup>55</sup> Auf die Bedeutung eines GDM in einer früheren Schwangerschaft wies bereits R.G. Moses 1996 hin.<sup>16</sup> In einer australischen Längsschnittuntersuchung beobachtete er 480 Schwangere mit GDM über 5 Jahre. In diesem Zeitraum wurden 100 Personen erneut schwanger. Bei 35 Teilnehmerinnen (35%) wurde erneut ein GDM diagnostiziert. Moses beschrieb die Teilnehmerinnen mit einem Rezidiv als älter mit höherer Parität und höherem BMI verglichen zu der Indexschwangerschaft. Frauen, die kein Rezidiv in der erneuten Schwangerschaft verzeichneten, nahmen hingegen kein Gewicht zwischen den Schwangerschaften zu.<sup>16</sup> Diese Erkenntnisse ziehen sich konsequent durch die Literatur.<sup>94,100</sup> Ein hohes präkonzeptionelles Körpergewicht wird negativ durch eine oder gar mehrfache Schwangerschaften in der Anamnese beeinflusst. Aufgrund vermuteter psychosozialer Faktoren und mangels körperlicher Aktivität erhöht sich der BMI zwischen den Schwangerschaften. Wie in unserer Studie beschrieben, steigt schließlich das Risiko für einen frühen GDM je höher Körpergewicht und BMI der Mutter sind, wobei die Parität oft mit dem Alter der Mutter korreliert. Die Auswertung unserer Registerdaten bestätigt diese Tendenz. Die Anwendung des Cramer-V-Tests auf unsere kategorialen Variablen ergab für einen GDM in früherer Schwangerschaft den stärksten Risikoeffekt mit einer Assoziation von 0,330. Demnach wird das eGDM-Risiko erhöht, sobald eine Indexschwangerschaft durch einen GDM kompliziert wurde.

Da diese Studie auf Sekundärdaten basiert, war es retrospektiv nicht möglich, eine Aussage zu der Ethnizität der Teilnehmerinnen zu machen. Zu dieser Frage führten Kim et al. ein systematisches Review durch. Sie fanden eine starke Korrelation zwischen einem wiederholt auftretenden GDM und der jeweiligen Ethnizität. Das Rezidivrisiko wird in dem Review zwischen 30–84% angegeben. Hierbei scheinen Frauen mit südostasiatischer Abstammung (speziell chinesische Frauen) ein höheres GDM-Risiko zu bergen.<sup>18</sup> Auf die erhöhte Prävalenz in bestimmten Ethnien wurde bereits in Kapitel 2.1.2 ausführlich eingegangen.

Neben den modifizierbaren Einflüssen untersuchten wir in unserer Studie auch die Verbindung zu einer familiären Diabetesanamnese. Nach Anwendung des Cramer-V-Tests ergab sich eine Effektstärke von 0,045. Dies spricht für eine geringe Assoziation zu einem eGDM – eine Erhöhung dieser Variable scheint das Risiko, einen eGDM zu entwickeln, also nicht wesentlich zu steigern, auch wenn der prozentuale

Anteil an Frauen mit einer familiären Diabetesbelastung in der eGDM-Gruppe leicht erhöht war (eGDM: 10,57% vs. GDM: 7,85%). In dem von uns durchgeführten Odds Plot korrelierte eine positive Familienanamnese hingegen sehr stark mit einem eGDM. Diese gute Performance lässt sich auf das große Datenvolumen zurückführen und der zwangsläufigen überzogenen Signifikanz der resultierenden Ergebnisse. Aus diesem Grund sehen wir primär die Auswertungen, die der Cramer-V-Test ergeben hat, als bedeutsam an.

Im Unterschied zu unserem Ergebnis gilt die familiäre Diabetesbelastung in der Literatur als klassischer Risikofaktor für einen eGDM. Sweeting et al. untersuchten in ihrer Studie mit 4.873 Teilnehmerinnen die Prävalenz, Charakteristika und den Outcome zwischen eGDM, GDM und Teilnehmerinnen mit präexistentem T2D. Knapp 27% aller Frauen in dieser Studie wurden mit einem eGDM diagnostiziert. Die Hauptcharakteristika der eGDM-Kohorte waren ein höheres Alter, Multiparität, ein höherer BMI und eine positive Familienanamnese für einen T2D<sup>53</sup> (siehe auch Kapitel 2.2.2). Eine familiäre Diabetesanamnese wird auch in anderen Studien als signifikanter Risikofaktor genannt.<sup>54,55,101</sup>

## **5.5. Testungen (Welche Tests in welcher Woche?)**

Der IADPSG und auch die deutschen Leitlinien der DDG und der DGGG empfehlen bei vorhandenen Risikofaktoren Testungen vor der 24. SSW. Sie schlagen die Durchführung eines FPG-Wertes mit 92 mg/dl (5,1 mmol/l) als Grenzwert vor, verbunden mit einer Zweitmessung am Folgetag. Bei erneut positivem FPG-Wert erfolgt die Diagnose eines eGDM, ein weiterer OGTT ist nicht mehr nötig. Sollte dieser jedoch negativ ausfallen, muss eine erneute Testung in der 24.–28. SSW erfolgen. Wenn keine Risikofaktoren vorliegen, wird standardmäßig zwischen der 24.–28. SSW mittels OGTT getestet.

Am prädikativsten hinsichtlich der Diagnostik eines eGDM war in unserer Studie der nüchtern OGTT. Der 1h- und 2h OGTT zeigten dagegen eine negative Assoziation für eine eGDM-Risikostratifikation. Nach unseren Daten scheint für die Diagnose eines eGDM der nüchtern OGTT auch einem HbA1c überlegen. In unseren Auswertungen wurden Frauen mit eGDM mit einem nüchternen OGTT-Wert von 98,067 mg/dl (95% KI 97,613; 98,522) diagnostiziert. Die Vorstellung der Schwangeren erfolgte im Mittel

in der 13,9. SSW. Im Vergleich zu den von uns erhobenen Durchschnittswerten wählte eine chinesische Studie einen FPG-Wert von 92 mg/dl (5,1 mmol/l), um Frauen bei ihrer ersten pränatalen Vorstellung auf einen GDM zu testen. Bei anschließendem Kontroll-OGTT in der 24.–28. SSW konnte lediglich noch bei einem Drittel der Patientinnen ein GDM festgestellt werden. Eine bestätigende Studie mit einer anderen Ethnie gibt es bis heute nicht. Zhu et al. empfehlen einen FPG-Wert von 110–124 mg/dl (6,1– 6,9 mmol/l) als Grenzwert zur Diagnose eines GDM bei Erstvorstellung, da ein FPG-Wert von 92 mg/dl zu einer Überdiagnose in der Studie führte – nur bei 39,8% der Frauen mit einem auffälligen FPG-Wert wurde in der 24.–28. SSW schließlich ein GDM diagnostiziert. Die Autoren rufen dennoch dazu auf, in der frühen Schwangerschaft Werte zwischen 92–109 mg/dl ernst zu nehmen und betroffene Patientinnen in Lebensstilmodifikationen anzuleiten sowie den standardmäßigen OGTT in der 24.–28. SSW zum endgültigen Ausschluss durchzuführen.<sup>50</sup> Hintergrund für diese Lebensstilmodifikationen sind die beschriebenen Assoziationen von transienter Hyperglykämie im ersten Trimester und neonataler Makrosomie, LGA und erhöhter primärer Sektio-Rate aus einer israelischen Studie. Sollte um die 10. SSW eine Hyperglykämie bei der Mutter vorliegen, steigt schon zu diesem Zeitpunkt das Risiko eines LGA-Kindes, unabhängig von einer eGDM- oder GDM-Diagnose. Ein FPG-Wert von >92 mg/dl erwies sich auch in dieser Studie als höchst prädiktiv für eine GDM-Diagnose in der 24.–28. SSW.<sup>102</sup> Im Umkehrschluss scheinen Frauen mit niedrigem Ersttrimester FPG-Wert ein sehr geringes Risiko für eine GDM-Entwicklung zu haben.<sup>103</sup>

In der Studie von Simmons et al.<sup>60</sup> lag der FPG-Wert von eGDM-Patientinnen durchschnittlich bei 92 mg/dl. Die Kontrollkohorte, welche eine aufgeschobene Intervention nach erneutem OGTT in der 24.– 28. SSW erhielt, wies im Durchschnitt einen FPG-Wert von 90 mg/dl auf. Der FPG-Wert verblieb bei der Kontrolle unverändert; höher als bei der initialen Testung waren hingegen 1h ( $175 \pm 35$  mg/dl) und 2h OGTT ( $140 \pm 32$  mg/dl). Ein Drittel der Patientinnen in der Gruppe mit aufgeschobener Intervention hatte einen unauffälligen Kontroll-OGTT in der 24.–28. SSW. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Zhu et al.<sup>50,60</sup>. Eine Subgruppenanalyse der Studie von Simmons et al. legt nahe, dass eGDM-Betroffene mit höheren OGTT-Werten und/oder einer Diagnose vor der 14. SSW in Bezug auf neonatale Komplikationen eher von einer sofortigen Behandlung profitieren. Ergänzend wiesen die Autoren eine höhere SGA-

Rate bei Teilnehmerinnen nach, die eine sofortige eGDM-Behandlung erhielten, obwohl sie eher niedrig-pathologische OGTT-Werte aufwiesen.<sup>60</sup>

Der nüchtern OGTT-Wert lag in unserer Studie mit knapp 6 mg/dl höher als der von der IADPSG empfohlene OGTT nüchtern Wert von 92 mg/dl<sup>9</sup>. Der 1h OGTT lag in unserer eGDM-Gruppe bei 158.270 mg/dl (95% KI 156.428;160.113 mg/dl) und der 2h OGTT Wert bei 124.284 mg/dl (95% KI 122.84;125.727 mg/dl). Die Werte wiederum sind deutlich niedriger als die IADPSG Richtwerte (1h OGTT 180 mg/dl, 2h OGTT 153 mg/dl) für die 24. bis 28. SSW. Das zentrale Problem ist der stetig fallende FPG-Wert im Laufe der Schwangerschaft, mit einem Nadir um die 10. SSW.<sup>104</sup> Aufgrund einer fehlenden Datenlage wurden zuletzt für den eGDM dieselben OGTT-Richtwerte wie für den GDM mit Testung zur 24.–28. SSW verwendet. Unsere OGTT-Daten von kumulativ knapp 18.500 Teilnehmerinnen legen allerdings den Schluss nahe, dass eine eGDM-Diagnose eigene Richtwerte orientierend an der Blutzuckerdynamik während der Schwangerschaft benötigt. Die aktuellen IADPSG Richtwerte können nicht ohne Weiteres für eine eGDM-Diagnose eingesetzt werden.<sup>105</sup>

Ein GDM wurde im Mittel in der 27,231. SSW diagnostiziert; zu dem Zeitpunkt zeigte sich ein nüchtern OGTT-Wert von 94,663 mg/dl (95% KI 94,518; 94,808 mg/dl), 1h OGTT von 171,243 mg/dl (95% KI 170.756;171.73 mg/dl) und ein 2h OGTT-Wert von 133,982 mg/dl (95% KI 133.565;134.399 mg/dl) im Durchschnitt. Auch hier weichen die Werte deutlich von den IADPSG Kriterien ab, mit vergleichsweise höherem FPG-Wert, jedoch niedrigeren 1h - und 2h OGTT-Werten.<sup>9</sup> Im Gegensatz dazu beschreiben Mittendorfer et al. einen deutlich niedrigeren durchschnittlichen FPG-Wert ( $88\pm 12$  mg/dl) in ihrem OGTT und höhere 1h OGTT - ( $172\pm 23$  mg/dl) und 2h OGTT ( $148\pm 27$  mg/dl) Werte.<sup>89</sup> Unsere Studiendaten bezüglich des GDM nach der 21. SSW lassen sich somit eher mit der eingangs erwähnten TOBOGM-Studie von Simmons et al. vergleichen<sup>60</sup> (s. Kapitel 2.2.2) und unterstreichen die Komplexität der Suche nach adäquaten Referenzwerten – und damit auch die Notwendigkeit diagnostischer Alternativen für den (e)GDM.

Eine kürzlich publizierte israelische Studie untersuchte die Assoziation von variierenden Graden an Glukoseintoleranz während der Schwangerschaft und dem Risiko, einen T2D im späteren Leben zu entwickeln. Eine starke Verbindung mit einem später auftretenden T2D zeigte der nüchtern OGTT-Wert.<sup>106</sup> Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine kanadische Studie mit 50.000 Teilnehmerinnen. Je mehr Werte des OGTT

pathologisch waren, umso höher war auch das spätere Risiko, an einem T2D zu erkranken. Ein pathologischer nüchtern OGTT war auch hier am prädiktivsten.<sup>107</sup>

Insbesondere während der COVID-19 Pandemie wurde der HbA1c als OGTT-Alternative vorgeschlagen, welcher bei den damals geltenden Kontaktbeschränkungen deutlich weniger Vorkehrungen bedurfte. In der GDM-Diagnostik ist er umstritten, da er deutlichen Schwankungen während der Schwangerschaft unterliegt. Ein Vorteil ist jedoch das Fehlen präanalytischer Voraussetzungen (nicht-nüchterne Patientin, einfache und spontane Durchführung möglich), die eine große Hürde für die OGTT-Durchführung darstellen. Die gesteigerte Erythrozytenproduktion zu Beginn der Schwangerschaft führt initial zu einem hohen Zellumsatz mit einem niedrigeren HbA1c zu Beginn der Schwangerschaft. Im weiteren Verlauf kommt es häufig zu einer Eisenmangelanämie, die wiederum die Lebensdauer der Erythrozyten verlängert und den HbA1c um 1–1,5% Punkte anhebt. Erschwerend kommen unterschiedliche physiologische HbA1c Grenzwerte in verschiedenen Ethnizitäten hinzu.<sup>108</sup>

McIntyre et al. empfehlen einen HbA1c von 5,9% als Grenzwert in der frühen Schwangerschaft, da in einer neuseeländischen Studie durch diesen Schwellenwert alle Patientinnen mit T2D und Hochrisikogruppen für Schwangerschaftskomplikationen erfasst wurden.<sup>56,109</sup>

Sweeting et al. untersuchten in einer multiethnischen Kohorte eGDM und GDM-Teilnehmerinnen und die Beziehung des HbA1c bei Erstvorstellung und Schwangerschaftskomplikationen wie Makrosomie, LGA und Sektio-Rate. Ein HbA1c von 5,9–6,4% wies auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko hin, wobei die Assoziation zu Komplikationen in der eGDM-Gruppe weniger ausgeprägt war. Des Weiteren konnte ein HbA1c Wert >5,9% in der eGDM-Gruppe nicht alle Risiken – z.B. das LGA-Risiko – adäquat abbilden.<sup>110</sup> Das Risiko von fetalen Anomalien scheint jedoch mit einem HbA1c über 6,5% deutlich anzusteigen.<sup>111</sup> Hughes et al. kommentieren in ihrem Artikel die Relevanz des HbA1c in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft. Nach Durchsicht der Literatur kommen sie zu dem Ergebnis, dass Frauen mit späterer GDM-Diagnose im ersten Trimester oft keinen erhöhten HbA1c-Wert aufwiesen. Lag ein erhöhter HbA1c zu Beginn der Schwangerschaft vor, korrelierte dies mit einem höheren GDM-Risiko. Sie schlussfolgern, dass ein HbA1c zwischen 5,8–6,0% in der frühen Schwangerschaft eine hohe Spezifität habe und höchst prädiktiv für eine eGDM-Diagnose sei.<sup>108</sup>

Ob der HbA1c zur Diagnose in der frühen Schwangerschaft nützlich ist, analysierte eine iranische Observationsstudie. Bei 700 GDM-Patientinnen untersuchte sie monatlich den HbA1c. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der HbA1c aufgrund seiner nicht ausreichenden Sensitivität nicht für die Diagnose des eGDM geeignet ist. Eine frühe Bestimmung sei dennoch sinnvoll, da ein hoher HbA1c in der frühen Schwangerschaft ein Warnsignal für eine GDM-Diagnose sei.<sup>112</sup>

Wir konnten in unseren eGDM-Daten einen durchschnittlichen HbA1c Wert von 5,222% feststellen (95% KI 5,205; 5,239%); nach der 20. SSW lag er etwas niedriger bei 5,194% (95% KI 5,189; 5,2%). Ähnliche eGDM-Werte zeigten sich auch in anderen Studien.<sup>60,61</sup> Der HbA1c korrelierte in unserem Ranking nur schwach mit einem potenziellen eGDM. Auch andere Studien sehen den Gebrauch des HbA1c in der frühen Schwangerschaft kritisch, hauptsächlich aufgrund der fehlenden Evidenz der Richtwerte und der beschriebenen physiologischen Schwankungen während der Schwangerschaft. Der Test zeichnet sich zwar durch eine hohe Spezifität aus; eine niedrige Sensitivität schwächt allerdings seine Bedeutung.<sup>55</sup> Unabhängig davon kann die Bestimmung eines HbA1c in der frühen Schwangerschaft einen präexistenten T2D ausschließen.<sup>113</sup> Nach Überprüfung der vorhandenen Literatur eignet sich der HbA1c zum aktuellen Zeitpunkt nicht für die Diagnose eines eGDM. Dennoch stellen Frauen mit einem erhöhten – als Prädiabetes klassifizierten – HbA1c eine Risikokohorte dar, bei der ein engmaschigeres medizinisches Monitoring indiziert ist. Der HbA1c kann als Marker für Schwangerschaftskomplikationen in Betracht gezogen werden, ist jedoch als allgemeiner Screeningparameter für den eGDM nicht geeignet.

## 5.6. ROC Kurve und Prädiktionsmodelle

Bei fortschreitender globaler Digitalisierung wurde in den letzten Jahren die Verwendung von künstlicher Intelligenz vermehrt in der Medizin etabliert. In der vorliegenden Studie konnten wir verschiedene Risikofaktoren identifizieren, die wir als Variablen für eine logistische Regressionsanalyse verwendeten. Damit kann die Auswirkung der identifizierten Variablen auf die (komplexe) Wahrscheinlichkeit eines eGDM berechnet werden. Hierbei wird eine optimale Kombination aus Sensitivität (Y-Achse) und Spezifität (X-Achse) gesucht, mit einem Höchstwert von 1. Eine Kurve von über 0.8 wird als positive Prädiktion angesehen, über 0.9 als exzellente Prädiktionskraft<sup>114</sup>. Insgesamt konnten neun Parameter (BMI, Alter, früherer GDM, Diabetes in der Familie, OGTT nüchtern, 1h und 2 OGTT, Gravidität und Parität) verwendet werden, deren richtig-positiven und falsch-positiven Raten in einer ROC-Kurve aufgetragen wurden. Diese ROC-Kurve liegt weit oben mit einer großen Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,829. Nach aktueller Studienlage handelt es sich bei unserer ROC-Kurve um eine der aussagekräftigsten AUCs für eine eGDM Vorhersage.

Die Datenlage zu Prädiktionsmodellen für die eGDM Vorhersage ist spärlich. Eine chinesische Studie untersuchte Daten von 721 Studienteilnehmerinnen, die im Rahmen einer fetalen Nackendichtemessung zwischen der 12. und 13. SSW vorstellig wurden.<sup>115</sup> Neben einem OGTT wurden auch ein 3h OGTT und postprandiale Insulinwerte erhoben. Des Weiteren beantworteten die Teilnehmerinnen einen Fragenkatalog: Alter, Gewicht und Körpergröße (Teilnehmerin und Partner), Gravidität/Parität, familiäre Diabetesprädisposition und Nikotinabusus. Anschließend wurden zunächst ROC-Kurven mit den erhobenen Daten und auf Grundlage der Richtwerte der I-ADPSG, NICE und WHO erstellt. Diese erbrachten allesamt keine gute Aussagekraft, sodass neue Richtwerte durch die Wissenschaftler festgelegt wurden. Aus diesem Modell ergab sich durch die neuen Richtwerte und dem Alter, dem BMI, FPG, 1h und 2h-OGTT sowie dem 2h postprandialen Insulinwert eine AUC von 0,8720. Eine Subgruppenanalyse zeigte eine überlegene Sensitivität und Prädiktion bei adipösen Teilnehmerinnen. Bei normalgewichtigen Teilnehmerinnen präsentierte sich jedoch eine bessere Spezifität und Performance des Tests (AUC adipös: 0,8352 vs. AUC normalgewichtig: 0,8587).<sup>116</sup> Andere Studien konnten im Vergleich keine gute Vorhersage durch die gewählten Parameter treffen.<sup>117, 118, 119, 120</sup>

Der Vorteil unserer Studie im Vergleich zu der chinesischen Studie von Wu et al. ist die verhältnismäßig einfache Erhebung der benötigten Daten für eine leistungsfähige ROC-Kurve. Die Daten können im klinischen Alltag bei einer ärztlichen Vorstellung in der Frühschwangerschaft erhoben werden und somit eine gute GDM-Risikoeinschätzung mit der Notwendigkeit einer engmaschigeren Blutzuckerkontrolle begründen. Darüber hinaus wird der postprandiale Insulinwert, der in der Studie von Wu et al. mit in das Regressionsmodell einbezogen wurde, nicht gängig im klinischen Alltag bestimmt. Eine Validierung unserer Daten durch einen weiteren Datensatz steht aus. Es ist denkbar, dass zukünftige Strategien zur Vorhersage eines Gestationsdiabetes in der frühen Schwangerschaft Machine learning berücksichtigen, die aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse aufnehmen. Ihre Modelle könnten neben typischen Risikoprofilen auch auf die jeweilige Schwangerschaftswoche angepasste Normwerte und lokale sowie ethnische Besonderheiten berücksichtigen.<sup>116</sup>

## 6. Zukünftige GDM-Diagnostik

Mit dem technologischen Fortschritt könnten sich zukünftig weitere Screeningmethoden etablieren. Während der Schwangerschaft exprimieren Fettgewebe und Plazenta Biomarker, die Einfluss auf die Entzündung und die Insulinresistenz haben.<sup>121</sup> Diese Marker können im mütterlichen Blut und/oder Urin bestimmt werden.

### 6.1. Biochemische Marker

Das menschliche Fettgewebe ist ein endokrines Organ mit der Fähigkeit Hormone auszuschütten. Einer dieser Faktoren ist Leptin, ein vom Fettgewebe produziertes Adipokin, das als Hormon an der Steuerung von Hunger- und Sättigungsgefühl beteiligt ist. Die Leptinspiegel in der Schwangerschaft werden durch plazentaren Transfer und Fettgewebsaktivierung gesteuert. Die Funktion des Leptins liegt wahrscheinlich in einer Regulation des mütterlichen Stoffwechsels, um ausreichend Substrate für das fetale Wachstum bereitzustellen. Beim Gestationsdiabetes werden durch die periphere Insulinresistenz und den Hyperinsulinismus neben Leptin auch weitere proinflammatorische Substanzen, u. a. IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  und Angiotensin II verstärkt sezerniert. Diese systemischen inflammatorischen Prozesse nehmen Einfluss auf die Gefäßreaktivität, Thrombogenese, Angiogenese sowie wiederum auf die Insulinsensitivität.<sup>121</sup>

Leptinspiegelveränderungen sind ab der 14. SSW nachweisbar. Bei GDM-Patientinnen wurde Leptin ab dem zweiten Trimester als deutlich erhöht im Vergleich zu gesunden Schwangeren nachgewiesen.<sup>122</sup> Im Gegensatz dazu stagniert die Adiponektinkonzentration während der Schwangerschaft. Adiponektin wird von den Adipozyten produziert und in die Blutzirkulation sezerniert. Der Serumspiegel verändert sich ab der 6. SSW.<sup>121</sup> Bei GDM-Patientinnen ist der Adiponektin-Spiegel signifikant reduziert, verglichen mit Schwangeren ohne GDM. Ein pathologisch niedriger Adiponektinspiegel korrelierte mit einem bis zu 4,6-fach erhöhten GDM-Risiko. Eine inverse Korrelation mit BMI, Insulinresistenz und Leptinspiegel ermöglicht einen Adiponektin/Leptin Quotienten ( $<0,33$ ) als prädiktiven Wert für die GDM-Vorhersage, der schon ab Mitte des ersten Trimesters verwendet werden könnte.<sup>122,123</sup>

Die Plazenta sezerniert weitere Faktoren während der Schwangerschaft, die potenziell in der GDM-Diagnostik einsetzbar wären.<sup>124</sup> Das Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A) ist eine Metalloproteinase, wird von Synzythioplasten synthetisiert und spaltet das Insulin-like Growth Factor (IGF) binding Protein 4 mit dem Ziel einer besseren IGF-Aktivität. Während des Ersttrimesterscreenings wird das PAPP-A routinemäßig getestet, um eine Präeklampsie oder Chromosomenaberrationen auszuschließen. Physiologisch wird der PAPP-A Blutspiegel mit fortschreitender Schwangerschaft höher. Frauen mit GDM haben offensichtlich einen geringen PAPP-A Spiegel.<sup>125</sup> Die genaue Pathophysiologie ist noch nicht geklärt, es scheint jedoch in Verbindung mit reduziertem IGF binding Protein und dadurch reduziertem IGF zu einer Hyperinsulinämie zu kommen. Ein weiteres placentare Hormon ist das Sex Hormone binding Protein (SBGH). Initial in der Leber gebildet, wird es von der Plazenta ausgeschüttet, um Steroide zu regulieren. In der Literatur wird es bereits in Verbindung mit dem Metabolischen Syndrom gesehen.<sup>126</sup> Während des ersten Trimesters wurde eine pathologische Reduktion von SBGH mit einem prädiktiven Risiko für GDM in Verbindung gebracht, selbst wenn eine GDM-Behandlung mit Insulin vorgenommen wird.<sup>122</sup> In einer Studie fand sich ein erniedrigtes SBGH in Verbindung mit einem hohen BMI (>30), Makrosomie und familiärer Diabetesprädisposition.<sup>127</sup> Mütterlicher Urin enthält ebenfalls Metabolite, die zur GDM-Diagnostik beitragen können. In einer Studie wurden hohe Spiegel von Steroidhormon- und Tryptophanmetaboliten im Urin von GDM-Betroffenen im dritten Trimester gemessen. Diese Akkumulation ist mit einer erhöhten Insulinresistenz, oxidativem Stress und einer Entzündung verbunden.<sup>128</sup> Des Weiteren konnten ab dem zweiten Trimester bei GDM-Patientinnen erhöhte Aminosäuren- und Serotoninspiegel im Urin gemessen werden.<sup>129</sup>

## **6.2. Molekulare Marker**

In der Bestrebung, neue Marker zu finden, ist die Wissenschaft auch auf molekulare Marker für die GDM-Diagnose gestoßen. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um zirkulierende Ribonukleinsäure (RNS), insbesondere Micro RNS (miRNS), die je nach Einteilung auch zu den epigenetischen Markern (s.u.) gezählt werden. Ihre Funktion im Körper ist vielfältig; sie sind an Stoffwechselprozessen – besonders In-

sulin und Glukose – und Fettprozessen beteiligt. Die miRNS findet sich in vielen Körperflüssigkeiten und im Gewebe; während der Schwangerschaft werden sie auch von der Plazenta sezerniert. Nachweisbar sind Schwangerschaftsspezifische miRNS‘ schon ab der 6. SSW.<sup>122</sup> Bei miRNS‘ handelt es sich um nicht kodierende RNS-Moleküle mit einer Länge von 22 Nucleotiden.<sup>130</sup> Im menschlichen Körper finden sich zahlreiche davon – bis zu 2500-miRNS. Für das miRNS–29a konnte eine Assoziation zum GDM bereits nachgewiesen werden. Dieses ist laborchemisch signifikant erhöht bei GDM-Betroffenen ab der 20. SSW. Es wurde jedoch in der Literatur auch im Kontext eines T2D erhöht gemessen, sodass eine klare GDM Diskriminierung nicht gesichert ist.<sup>130,131</sup> Eine stärkere GDM-Affinität konnte dagegen für den Marker miRNS–223 ab dem zweiten Trimester nachgewiesen werden: Der Marker ist bei adipösen GDM-Patientinnen erhöht, bei T2D-Patienten hingegen erniedrigt.<sup>130</sup>

Generell ist die Diagnostik bezüglich der biochemischen und molekularen Marker noch in der präklinischen Anfangsphase. Eine Vielzahl weiterer Marker sind aktuell Gegenstand der Forschung. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um aus der hohen Anzahl der neuen Biomarker die prädiktivsten herauszufiltern und auch kommerziell nutzbare Verfahren für die Diagnostik zu etablieren.<sup>131</sup>

### **6.3. Epigenetische Marker**

Unter Epigenetik versteht man Veränderungen des Nukleosoms; also der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und der mit dieser assoziierten Histonproteine und nicht kodierenden (Mikro-)RNS, die nicht die Basensequenz der DNS betreffen. Umwelteinflüsse, körperliche Aktivität und Ernährung sind die wesentlichen Mechanismen, die über epigenetische Modifikationen auf die Genexpression einwirken. Hierdurch kann das Risiko für kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen sowie Diabetes mellitus beeinflusst werden.<sup>132</sup> Eine Hyperglykämie während der Schwangerschaft kann das intrauterine Milieu verändern und damit Einfluss auf Methylierungsprozesse bei Mutter und Kind nehmen. Eine veränderte Methylierung repetitiver Sequenzen konnte in der Plazenta und im Nabelschnurblut von Frauen mit GDM nachgewiesen werden.<sup>133</sup> Eine spanische Studie untersuchte unlängst das periphere Blut während der Schwangerschaft (24.–28. und 36.–38. SSW) auf potenzielle epigenetische Biomarker für den Gestationsdiabetes. Dabei stellten sie Unterschiede zwischen GDM-

Patientinnen und Nicht-GDM-Patientinnen an über 200 methylierten CpGs (Cytosinphosphatase-Guanin-Stelle) fest und postulieren eine Rolle dieser epigenetischen Marker in der GDM-Entstehung. Drei CpGs waren mit hoher Sensitivität und Spezifität in der Lage, GDM-Patientinnen zu identifizieren und könnten als Biomarker für die Diagnose eines GDM dienen.<sup>134</sup> Die Studienergebnisse sind vielversprechend; es fehlen allerdings aktuell Daten für epigenetische Marker, die in der frühen Schwangerschaft aus dem peripheren Blut der Mütter gewonnen werden können und zuverlässig und kostengünstig als Screeningmethode für eine eGDM-Vorhersage dienen können.<sup>135</sup>

## 7. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer Registerdaten-Studie mit einer großen Kohorte von knapp 18.500 Schwangeren eine zeitliche Definition des eGDM zu treffen und die Charakteristika der eGDM-Betroffenen zu definieren. Nach Anwendung des k-Means Algorithmus (Machine learning) konnten wir zwei Cluster identifizieren: ein Cluster mit dem Diagnosezeitpunkt  $<20,88$ . SSW und ein Cluster jenseits der 20,88. SSW. Aufgrund der klaren Homogenität wurde der Cluster  $<20,88$ . SSW als eGDM und der Cluster  $>20,88$ . SSW als GDM definiert. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann eine frühzeitigere Testung für Schwangere mit Risikofaktoren in der Anamnese empfohlen werden. Nach unseren Ergebnissen und den Literaturdaten scheint ein Intervallzeitraum innerhalb der 16.–20. SSW sinnvoll zu sein.

Neben einem optimalen Testzeitpunkt für die Evaluation eines eGDM konnten wir in der Datenbank, basierend auf den beiden Clustern, verschiedene Risikofaktoren für den eGDM identifizieren. Frauen mit einem eGDM hatten einen höheren FPG-Wert in der frühen Schwangerschaft, ein hohes Gewicht vor der Schwangerschaft mit hohem präkonzeptionellen BMI, einen GDM in einer vorherigen Schwangerschaft oder mehrfache vorangegangene Schwangerschaften. Das Alter der Mutter wird oft als klassischer Risikofaktor für einen (e)GDM gehandelt. In unserer Studie fanden wir keinen Zusammenhang zwischen dem fortgeschrittenen mütterlichen Alter und dem Risiko, an einem eGDM zu erkranken. Auch eine familiäre T2D Vorbelastung – häufig als Risikofaktor für den GDM aufgeführt – resultierte in unserer Studie nicht in einer früheren Manifestation eines GDM.

Diagnostisch könnte vor allem der Nüchternblutzuckerwert relevant sein; die restlichen OGTT-Werte scheinen nicht für die Frühdiagnose geeignet, sinngemäß gilt das auch für den HbA1c Wert. Der durchschnittliche FPG-Wert der eGDM-Kohorte unserer Studie lag bei 98,067 (95% KI [97,613; 98,522]). Auf dieser Grundlage schlagen wir einen Grenzwert von  $<99$  mg/dl vor. Hier sehen wir einen sinnvollen und kostengünstigen Ansatz für ein eGDM-Screening in der Praxis mit einer möglichst geringen Rate falsch positiver Befunde.

Zusätzlich könnte mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells, in das neun Faktoren (BMI, Alter, früherer GDM, familiäre Diabetesbelastung, FPG, 1h OGTT, 2h OGTT, Gravidität, Parität) einfließen, ein computergestützter Risikotest durchgeführt

werden. Mit einer AUC von 0,8298 entspricht unser Modell einem guten Vorhersagewert bezüglich eines eGDM.

Aus unseren Daten leiten wir folgendes ab: Der eGDM beginnt deutlich vor der 24. SSW, eine Testung zwischen der 16. und 20. SSW kann nach unseren Daten empfohlen werden. Eine Testung vor diesem Intervall ist nicht zielführend, da ein im ersten Trimenon diagnostizierter eGDM in einem klassischen oGTT nach der 24. SSW nicht immer Bestand hat. Sinngemäß gilt das auch wegen der Unsicherheit, ob eine Hyperglykämie im ersten Schwangerschaftsdrittel behandelt werden sollte. Als Testmethode zeigte sich der nüchtern Blutglukosewert mit einem Grenzwert von 99 mg/dl für den eGDM als kostengünstiger Wert mit einfacher Anwendung in der klinischen Praxis. Dieser Ansatz könnte durch unser logistisches Regressionsmodell ergänzt werden, welches neun verschiedene Parameter beinhaltet, die bei der Erstvorstellung anamnestisch erhoben werden und computerisiert ausgewertet werden können. Die Bemühungen um eine frühzeitige Diagnose und Therapie eines Gestationsdiabetes erhalten durch unsere Ergebnisse wertvolle Hinweise und könnten Eingang in zukünftige Leitliniendiskussionen finden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Powers, A.C., Niswender, K.D., Evans-Molina, C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. S. 3094 McGraw-Hill Education; 2022. Accessed June 21, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265445787>
2. [https://www.researchgate.net/publication/336666069\\_History\\_of\\_Diabetes\\_Mellitus](https://www.researchgate.net/publication/336666069_History_of_Diabetes_Mellitus) (zitiert am: 21.06.2024)
3. <https://www.ibms.org/resources/documents/history-of-diabetes-mellitus/history-of-diabetes-mellitus-from-tasting-to-testing.pdf> (zitiert am: 21.06.2024)
4. Heidemann, C., & Scheidt-Nave, C. (2017). Prevalence, incidence and mortality of diabetes mellitus in adults in Germany - A review in the framework of the Diabetes Surveillance. *Journal of health monitoring*, 2(3), 98–121. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-062>
5. Powers, A.C., Niswender, K.D., Evans-Molina, C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. S. 3095-3096 McGraw-Hill Education; 2022. Accessed June 21, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265445787>
6. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guarguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
7. Powers, A.C., Niswender, K.D., Evans-Molina, C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. S. 3099 – 3100 McGraw-Hill Education; 2022. Accessed June 21, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265445787>
8. ElSayed, N.A., Aleppo, G., Aroda, V.R., Bannuru, R.R., Brown, F.M., Bruemmer, D., Collins, B.S., Hilliard, M.E., Isaacs, D., Johnson, E.L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S.K., Perry, M.L., Prahalad, P., Pratley, R.E., Seley, J.J., Stanton, R.C., Gabbay, R.A.; American Diabetes Association. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S19-S40. *Diabetes Care*. 2023 Sep 1;46(9):1715. doi: 10.2337/dc23-ad08. Erratum for: *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. PMID: 37356047; PMCID: PMC10552401.
9. Schäfer-Graf, U. M., Gembruch, U., Kainer, F., Groten, T., Hummel, S., Hösl, I., Grieshop, M., Kaltheuner, M., Bühner, C., Kautzky-Willer, A., Laubner, K., & Ban-

---

cher-Todesca, D. (2018). Gestational Diabetes Mellitus (GDM) - Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 78(12), 1219–1231. <https://doi.org/10.1055/a-0659-2596>

10. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2014; 37 (Supplement\_1): S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>

11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. DOI: 10.6101/AZQ/000475 (zitiert am: 27.02.2024)

12. Powers A.C., Stafford J.M., Rickels M.R. Diabetes Mellitus: Complications. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. S. 3120-3126 McGraw-Hill Education; 2022. Accessed June 21, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265446032>

13. White, S. L., Ayman, G., Bakhai, C., Hillier, T. A., & Magee, L. A. (2023). Screening and diagnosis of gestational diabetes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 381, e071920. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071920>

14. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition; S. 54 | [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) (zitiert am: 21.06.2024)

15. Guariguata, L., Linnenkamp, U., Beagley, J., Whiting, D. R., & Cho, N. H. (2014). Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>

16. Moses, R.G; The Recurrence Rate of Gestational Diabetes in Subsequent Pregnancies. *Diabetes Care* 1 December 1996; 19 (12): 1348–1350. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1348>

17. Carr, D. B., Utzschneider, K. M., Hull, R. L., Tong, J., Wallace, T. M., Kodama, K., Shofer, J. B., Heckbert, S. R., Boyko, E. J., Fujimoto, W. Y., & Kahn, S. E. (2006). Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(9), 2078–2083. <https://doi.org/10.2337/dc05-2482>

18. Kim, C., Berger, D. K., & Chamany, S. (2007). Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes care*, 30(5), 1314–1319. <https://doi.org/10.2337/dc06-2517>

- 
19. Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S. C., Tan, B. K., Davies, M. J., & Gillies, C. L. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
20. Teede, H. J., Harrison, C. L., Teh, W. T., Paul, E., & Allan, C. A. (2011). Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 51(6), 499–504. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01356.x>
21. Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*, 25(10), 1862–1868. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1862>
22. Monod, C., Kotzaeridi, G., Linder, T., Eppel, D., Rosicky, I., Filippi, V., Tura, A., Hösl, I., & Göbl, C. S. (2023). Prevalence of gestational diabetes mellitus in women with a family history of type 2 diabetes in first- and second-degree relatives. *Acta diabetologica*, 60(3), 345–351. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-02011-w>
23. Wu, L., Cui, L., Tam, W. H., Ma, R. C., & Wang, C. C. (2016). Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Scientific reports*, 6, 30539. <https://doi.org/10.1038/srep30539>
24. Lauenborg, J., Grarup, N., Damm, P., Borch-Johnsen, K., Jørgensen, T., Pedersen, O., & Hansen, T. (2009). Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(1), 145–150. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1336>
25. Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H. R., & Ross, G. P. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*, 43(5), 763–793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
26. Weiss, J. L., Malone, F. D., Emig, D., Ball, R. H., Nyberg, D. A., Comstock, C. H., Saade, G., Eddleman, K., Carter, S. M., Craigo, S. D., Carr, S. R., D'Alton, M. E., & FASTER Research Consortium (2004). Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(4), 1091–1097. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.058>
27. Hedderson, M., Ehrlich, S., Sridhar, S., Darbinian, J., Moore, S., & Ferrara, A. (2012). Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes care*, 35(7), 1492–1498. <https://doi.org/10.2337/dc11-2267>
28. Hedderson, M. M., Gunderson, E. P., & Ferrara, A. (2010). Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 115(3), 597–604. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cfce4f>
29. O'Sullivan, E. P., Avalos, G., O'Reilly, M., Dennedy, M. C., Gaffney, G., Dunne, F., & Atlantic DIP collaborators (2011). Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the

---

prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*, 54(7), 1670–1675. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2150-4>

30. Simmons, D., & Sweeting, A. (2023). Defining gestational diabetes: not just about cutoffs. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 11(5), 303–304. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00092-X)

31. Kampmann, U., Knorr, S., Fuglsang, J., & Ovesen, P. (2019). Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *Journal of diabetes research*, 2019, 5320156. <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>

32. Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*, 30 Suppl 2, S112–S119. <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>

33. Zeng, Z., Liu, F., & Li, S. (2017). Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Annals of nutrition & metabolism*, 70(1), 59–65. <https://doi.org/10.1159/000459633>

34. Catalano P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 31(3), 273–281. <https://doi.org/10.1111/dme.12381>

35. Friedman, J. E., Kirwan, J. P., Jing, M., Presley, L., & Catalano, P. M. (2008). Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- $\alpha$  and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes*, 57(3), 606–613. <https://doi.org/10.2337/db07-1356>

36. Pinto, Y., Frishman, S., Turjeman, S., Eshel, A., Nuriel-Ohayon, M., Shrossel, O., Ziv, O., Walters, W., Parsonnet, J., Ley, C., Johnson, E. L., Kumar, K., Schweitzer, R., Khatib, S., Magzal, F., Muller, E., Tamir, S., Tenenbaum-Gavish, K., Rautava, S., Salminen, S., ... Koren, O. (2023). Gestational diabetes is driven by microbiota-induced inflammation months before diagnosis. *Gut*, 72(5), 918–928. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328406>

37. Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, A., Akrami, R., Lee, Y. S., De Vadder, F., Arora, T., Hallen, A., Martens, E., Björck, I., & Bäckhed, F. (2015). Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell metabolism*, 22(6), 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.001>

38. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Persson, B., Rogers, M. S., & Sacks, D. A.

---

(2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*, 358(19), 1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>

39. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013. 4, Recommendations. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169023/> (zitiert am: 22.06.2024)

40. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and its Complications from Pre-conception to the Postnatal Period. NICE Clinical Guideline NG3. 2015 (zitiert am: 22.06.2024)

41. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Jeffrie Seley, J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S254–S266. <https://doi.org/10.2337/dc23-S015>

42. Brown, J., Alwan, N. A., West, J., Brown, S., McKinlay, C. J., Farrar, D., & Crowther, C. A. (2017). Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD011970. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011970.pub2>

43. Moses, R. G., Barker, M., Winter, M., Petocz, P., & Brand-Miller, J. C. (2009). Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes care*, 32(6), 996–1000. <https://doi.org/10.2337/dc09-0007>

44. Laredo-Aguilera, J. A., Gallardo-Bravo, M., Rabanales-Sotos, J. A., Cobo-Cuenca, A. I., & Carmona-Torres, J. M. (2020). Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6151. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176151>

45. Rasmussen, K. M., Yaktine, A. L., & Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (Eds.). (2009). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. National Academies Press (US). DOI: [10.17226/12584](https://doi.org/10.17226/12584)

46. Camelo Castillo, W., Boggess, K., Stürmer, T., Brookhart, M. A., Benjamin, D. K., Jr, & Jonsson Funk, M. (2015). Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA pediatrics*, 169(5), 452–458. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.74>

- 
47. Balsells, M., García-Patterson, A., Solà, I., Roqué, M., Gich, I., & Corcoy, R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *350*, h102. <https://doi.org/10.1136/bmj.h102>
48. Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., Moore, M. P., & MiG Trial Investigators (2008). Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *The New England journal of medicine*, *358*(19), 2003–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>
49. Rowan, J. A., Rush, E. C., Plank, L. D., Lu, J., Obolonkin, V., Coat, S., & Hague, W. M. (2018). Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ open diabetes research & care*, *6*(1), e000456. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>
50. Zhu, W. W., Yang, H. X., Wei, Y. M., Yan, J., Wang, Z. L., Li, X. L., Wu, H. R., Li, N., Zhang, M. H., Liu, X. H., Zhang, H., Wang, Y. H., Niu, J. M., Gan, Y. J., Zhong, L. R., Wang, Y. F., & Kapur, A. (2013). Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china. *Diabetes care*, *36*(3), 586–590. <https://doi.org/10.2337/dc12-1157>
51. Corrado, F., D'Anna, R., Cannata, M. L., Interdonato, M. L., Pintaudi, B., & Di Benedetto, A. (2012). Correspondence between first-trimester fasting glycemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes & metabolism*, *38*(5), 458–461. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.03.006>
52. Harreiter, J., Simmons, D., Desoye, G., Corcoy, R., Adelantado, J. M., Devlieger, R., van Assche, A., Galjaard, S., Damm, P., Mathiesen, E. R., Jensen, D. M., Andersen, L. L., Dunne, F., Lapolla, A., Dalfrà, M. G., Bertolotto, A., Mantaj, U., Wender-Ozegowska, E., Zawiejska, A., Hill, D., DALI Core Investigator group (2016). IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Diabetes care*, *39*(7), e90–e92. <https://doi.org/10.2337/dc16-0200>
53. Sweeting, A. N., Ross, G. P., Hyett, J., Molyneaux, L., Constantino, M., Harding, A. J., & Wong, J. (2016). Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes care*, *39*(1), 75–81. <https://doi.org/10.2337/dc15-0433>
54. Takemoto, A., Nagai, Y., Kawanabe, S., Nakagawa, T., Matsumoto, K., Hasegawa, J., Suzuki, N., Tanaka, Y., & Sone, M. (2023). Patients with gestational diabetes mellitus may be treated in both early and late pregnancy, especially in patients with pre-pregnancy overweight: A cross-sectional study in Japan. *Diabetology international*, *14*(4), 381–389. <https://doi.org/10.1007/s13340-023-00646-w>

- 
55. Immanuel, J., & Simmons, D. (2017). Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current diabetes reports*, 17(11), 115. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0943-7>
56. McIntyre, H. D., Sacks, D. A., Barbour, L. A., Feig, D. S., Catalano, P. M., Damm, P., & McElduff, A. (2016). Issues With the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. *Diabetes care*, 39(1), 53–54. <https://doi.org/10.2337/dc15-1887>
57. Sovio, U., Murphy, H. R., & Smith, G. C. (2016). Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes care*, 39(6), 982–987. <https://doi.org/10.2337/dc16-0160>
58. Jayasinghe, I. U., Koralegedara, I. S., & Agampodi, S. B. (2022). Early pregnancy hyperglycemia as a significant predictor of large for gestational age neonates. *Acta diabetologica*, 59(4), 535–543. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01828-1>
59. Nakanishi, S., Aoki, S., Kasai, J., Shindo, R., Obata, S., Hasegawa, Y., Mochimaru, A., Kurasawa, K., & Miyagi, E. (2023). Non-efficacy of early intervention strategy for non-obese patients with early-onset gestational diabetes mellitus: solely based on the short-term outcomes. *BMJ open diabetes research & care*, 11(3), e003230. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003230>
60. Simmons, D., Immanuel, J., Hague, W. M., Teede, H., Nolan, C. J., Peek, M. J., Flack, J. R., McLean, M., Wong, V., Hibbert, E., Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., Backman, H., Gianatti, E., Sweeting, A., Mohan, V., Enticott, J., Cheung, N. W., & TOBOGM Research Group (2023). Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *The New England journal of medicine*, 388(23), 2132–2144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214956>
61. Nakanishi, S., Aoki, S., Kasai, J., Shindo, R., Obata, S., Hasegawa, Y., Mochimaru, A., & Miyagi, E. (2020). High probability of false-positive gestational diabetes mellitus diagnosis during early pregnancy. *BMJ open diabetes research & care*, 8(1), e001234. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001234>
62. Siegmund-Schultze N. Versorgungsforschung: Innovationen sollen Kranke rascher erreichen. *Dt Arztebl* 2008, 105: A2689-A2690
63. Schraeven S., Mlynski R. Register – Auswertung von multizentrischen Daten. *Laryngo-Rhino-Otol* 2019;98:5173-5184
64. Schmitt, J., Bierbaum, T., Geraedts, M., Gothe, H., Härter, M., Hoffmann, F., Ihle, P., Kramer, U., Klinkhammer-Schalke, M., Kuske, S., March, S., Reese, J. P., Schoffer, O., Swart, E., Vollmar, H. C., Walther, F., & Hoffmann, W. (2023). Das Gesundheitsdatennutzungsgesetz – Potenzial für eine bessere Forschung und Ge-

---

sundheitsversorgung. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 85(4), 215–222. <https://doi.org/10.1055/a-2050-0429>

65. von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & STROBE Initiative (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*, 61(4), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>

66. Slagman, A., Hoffmann, F., Horenkamp-Sonntag, D., Swart, E., Vogt, V., Herrmann, WJ. Analyse von Routinedaten in der Gesundheitsforschung: Validität, Generalisierbarkeit und Herausforderungen. *Z Allg Med* 99, 86–92 (2023). <https://doi.org/10.1007/s44266-022-00004-0>

67. Adamczewski, H., Weber, D., Faber-Heinemann, G, Heinemann, L., Kalthener, M.; Einfluss der Gestationsdiabetes-Leitlinie der DDG auf die Versorgungsrealität: Analysen des Register GestDiab. *Diabetologie* 2016;11:341-349

68. Hoffmann, F., Kaiser, T., Apfelbacher, C., Benz, S., Bierbaum, T., Dreinhöfer, K., Hauptmann, M., Heidecke, C. D., Koller, M., Kostuj, T., Ortman, O., Schmitt, J., Schünemann, H., Veit, C., Hoffmann, W., & Klinkhammer-Schalke, M. (2021). Versorgungsnahe Daten zur Evaluation von Interventionseffekten: Teil 2 des Manuals [Routine Practice Data for Evaluating Intervention Effects: Part 2 of the Manual]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 83(6), e40. <https://doi.org/10.1055/a-1516-8823>

69. Wiedenbeck, M., Züll, C.; Clusteranalyse. In: Wolf, D., Best, H. (Hrsg.). *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*. Springer Verlag 2010, S.525-552

70. Guse, R., Thiebes, S., Hennel, P, Rosenkranz C., Sunyaev A.; Datenmarktplätze für Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen: Potenziale, Herausforderungen und Strategien zur Bewältigung. *HMD* 2022;59, 1527–1544. <https://doi.org/10.1365/s40702-022-00922-4>

71. Dietterich TG, Michalski RS. A comparative review of selected methods for learning from examples. *Machine Learning Vol 1*, Elsevier, 1983 <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-051054-5.50007-8>

72. Zou, K. H., O'Malley, A. J., & Mauri, L. (2007). Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 115(5), 654–657. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929>

73. SAP Help Portal; Fläche unter der ROC Kurve (AUC) [https://help.sap.com/docs/SAP\\_ANALYTICS\\_CLOUD/00f68c2e08b941f081002fd3691d86a7/235c79933a7b4f398369e23a04520a3e.html?locale=de-DE](https://help.sap.com/docs/SAP_ANALYTICS_CLOUD/00f68c2e08b941f081002fd3691d86a7/235c79933a7b4f398369e23a04520a3e.html?locale=de-DE) (zitiert am: 22.06.2024)

- 
74. Safari, S., Baratloo, A., Elfil, M., & Negida, A. (2016). Evidence Based Emergency Medicine; Part 5 Receiver Operating Curve and Area under the Curve. *Emergency (Tehran, Iran)*, 4(2), 111–113.
75. Carpenter, M. W., Canick, J. A., Hogan, J. W., Shellum, C., Somers, M., & Star, J. A. (2001). Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes care*, 24(7), 1259–1263. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1259>
76. van Poppel, M. N. M., Damm, P., Mathiesen, E. R., Ringholm, L., Zhang, C., & Desoye, G. (2023). Is the Biphasic Effect of Diabetes and Obesity on Fetal Growth a Risk Factor for Childhood Obesity?. *Diabetes care*, 46(6), 1124–1131. <https://doi.org/10.2337/dc22-2409>
77. Josefson, J. L., Scholtens, D. M., Kuang, A., Catalano, P. M., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Petito, L. C., Lowe, W. L., Jr, Metzger, B. E., & HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group (2021). Newborn Adiposity and Cord Blood C-Peptide as Mediators of the Maternal Metabolic Environment and Childhood Adiposity. *Diabetes care*, 44(5), 1194–1202. <https://doi.org/10.2337/dc20-2398>
78. Scholtens, D. M., Kuang, A., Lowe, L. P., Hamilton, J., Lawrence, J. M., Lebenthal, Y., Brickman, W. J., Clayton, P., Ma, R. C., McCance, D., Tam, W. H., Catalano, P. M., Linder, B., Dyer, A. R., Lowe, W. L., Jr, Metzger, B. E., HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group, & HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group (2019). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes care*, 42(3), 381–392. <https://doi.org/10.2337/dc18-2021>
79. McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
80. Gregory, E. C., & Ely, D. M. (2022). Trends and Characteristics in Gestational Diabetes: United States, 2016-2020. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 71(3), 1–15
81. van Hoorn, F., Koster, M., Naaktgeboren, C. A., Groenendaal, F., Kwee, A., Laimain-de Ruyter, M., Franx, A., & Bekker, M. N. (2021). Prognostic models versus single risk factor approach in first-trimester selective screening for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based multicentre cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 128(4), 645–654. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16446>

- 
82. Griesinger, F., Jänicke, M. Was können Register leisten? Warum Real World Data zur Versorgungsrealität aus Registern so wichtig sind [What can registries contribute to health services research? Why real world data on routine care from registries are so important]. *Präv Gesundheitsf.* 2022 Aug 22:1–6. German. doi: 10.1007/s11553-022-00969-7. Epub ahead of print. PMID: PMC9395927
83. Cave, A., Kurz, X., & Arlett, P. (2019). Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 106(1), 36–39. <https://doi.org/10.1002/cpt.1426>
84. Gothe, H., Ihle, P., Swart, E. (2021) Was verstehen wir unter Sekundärdaten? – Ein Grundsatzbeitrag zur terminologischen Einordnung und Definition. *Gesundheitswesen* 83:S64–S68 (zitiert am: 22.06.2024)
85. Bozkurt, L., Göbl, C. S., Pfligl, L., Leitner, K., Bancher-Todesca, D., Luger, A., Baumgartner-Parzer, S., Pacini, G., & Kautzky-Willer, A. (2015). Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(3), 1113–1120. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4055>
86. Simmons, D., Devlieger, R., van Assche, A., Jans, G., Galjaard, S., Corcoy, R., Adelantado, J. M., Dunne, F., Desoye, G., Harreiter, J., Kautzky-Willer, A., Damm, P., Mathiesen, E. R., Jensen, D. M., Andersen, L., Lapolla, A., Dalfrà, M. G., Bertolotto, A., Wender-Ozegowska, E., Zawiejska, A., ... van Poppel, M. N. (2017). Effect of Physical Activity and/or Healthy Eating on GDM Risk: The DALI Lifestyle Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(3), 903–913. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3455>
87. van Poppel, M. N. M., Simmons, D., Devlieger, R., van Assche, F. A., Jans, G., Galjaard, S., Corcoy, R., Adelantado, J. M., Dunne, F., Harreiter, J., Kautzky-Willer, A., Damm, P., Mathiesen, E. R., Jensen, D. M., Andersen, L. L., Tanvig, M., Lapolla, A., Dalfrà, M. G., Bertolotto, A., Wender-Ozegowska, E., ... Desoye, G. (2019). A reduction in sedentary behaviour in obese women during pregnancy reduces neonatal adiposity: the DALI randomised controlled trial. *Diabetologia*, 62(6), 915–925. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4842-0>
88. Zhang, C., Rawal, S., & Chong, Y. S. (2016). Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible?. *Diabetologia*, 59(7), 1385–1390. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3979-3>
89. Mittendorfer, B., Patterson, B. W., Haire-Joshu, D., Cahill, A. G., Cade, W. T., Stein, R. I., & Klein, S. (2023). Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function During Early and Late Pregnancy in Women With and Without Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 46(12), 2147–2154. <https://doi.org/10.2337/dc22-1894>

- 
90. Horie, I., Kawasaki, E., Sakanaka, A., Takashima, M., Maeyama, M., Ando, T., Hanada, H., & Kawakami, A. (2015). Efficacy of nutrition therapy for glucose intolerance in Japanese women diagnosed with gestational diabetes based on IADPSG criteria during early gestation. *Diabetes research and clinical practice*, 107(3), 400–406. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.011>
91. Desoye, G., & van Poppel, M. (2024). Is a new discussion about diagnosis of gestational diabetes needed?. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 12(1), 11–12. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00328-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00328-5)
92. Deshpande, S., Kinnunen, T. I., Khadilkar, A., Unni, J., Khanijo, V., Donga, N., & Kulathinal, S. (2023). Pre-pregnancy weight, the rate of gestational weight gain, and the risk of early gestational diabetes mellitus among women registered in a tertiary care hospital in India. *BMC pregnancy and childbirth*, 23(1), 586. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05907-9>
93. Peters, R. K., Kjos, S. L., Xiang, A., & Buchanan, T. A. (1996). Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *The lancet (London, England)*, 347(8996), 227–230. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90405-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90405-5)
94. Jokelainen, M., Stach-Lempinen, B., Rönö, K., Nenonen, A., Kautiainen, H., Teramo, K., & Klemetti, M. M. (2020). Oral glucose tolerance test results in early pregnancy: A Finnish population-based cohort study. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108077. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108077>
95. Zhang, Y., Xiao, C. M., Zhang, Y., Chen, Q., Zhang, X. Q., Li, X. F., Shao, R. Y., & Gao, Y. M. (2021). Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*, 2021, 6692695. <https://doi.org/10.1155/2021/6692695>
96. Mirabelli, M., Tocci, V., Donnici, A., Giuliano, S., Sarnelli, P., Salatino, A., Greco, M., Puccio, L., Chiefari, E., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2023). Maternal Pre-conception Body Mass Index Overtakes Age as a Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of clinical medicine*, 12(8), 2830. <https://doi.org/10.3390/jcm12082830>
97. Punnose, J., Malhotra, R. K., Sukhija, K., M, R. R., Choudhary, N., Sharma, A., Vij, P., & Bahl, P. (2023). Gestational diabetes mellitus in early pregnancy amongst Asian Indian women: Evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 40(1), e14993. <https://doi.org/10.1111/dme.14993>

- 
98. Szoke, E., Shrayyef, M. Z., Messing, S., Woerle, H. J., van Haeften, T. W., Meyer, C., Mitrakou, A., Pimenta, W., & Gerich, J. E. (2008). Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes care*, 31(3), 539–543.  
<https://doi.org/10.2337/dc07-1443>
99. Clarke, E., Cade, T. J., & Brennecke, S. (2020). Early Pregnancy Screening for Women at High-Risk of GDM Results in Reduced Neonatal Morbidity and Similar Maternal Outcomes to Routine Screening. *Journal of pregnancy*, 2020, 9083264.  
<https://doi.org/10.1155/2020/9083264>
100. Canday M. (2024). Identifying gestational diabetes mellitus and assessing risk factors in affected women: a comprehensive study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 28(2), 734–746.  
[https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202401\\_35073](https://doi.org/10.26355/eurrev_202401_35073)
101. Syngelaki, A., Pastides, A., Kotecha, R., Wright, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2015). First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal diagnosis and therapy*, 38(1), 14–21.  
<https://doi.org/10.1159/000369970>
102. Riskin-Mashiah, S., Younes, G., Damti, A., & Auslender, R. (2009). First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes care*, 32(9), 1639–1643. <https://doi.org/10.2337/dc09-0688>
103. Riskin-Mashiah, S., Damti, A., Younes, G., & Auslender, R. (2010). First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 152(2), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.036>
104. Mills, J. L., Jovanovic, L., Knopp, R., Aarons, J., Conley, M., Park, E., Lee, Y. J., Holmes, L., Simpson, J. L., & Metzger, B. (1998). Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism: clinical and experimental*, 47(9), 1140–1144. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(98\)90290-6](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90290-6)
105. Kuo, C. H., & Li, H. Y. (2019). Diagnostic Strategies for Gestational Diabetes Mellitus: Review of Current Evidence. *Current diabetes reports*, 19(12), 155.  
<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1271-x>
106. Bardugo, A., Bendor, C. D., Rotem, R. S., Tsur, A. M., Derazne, E., Gerstein, H. C., Tzur, D., Pinhas-Hamiel, O., Cukierman-Yaffe, T., Raz, I., Hod, M., Tirosh, A., Lebenthal, Y., Afek, A., Chodick, G., & Twig, G. (2023). Glucose intolerance in pregnancy and risk of early-onset type 2 diabetes: a population-based cohort study. *The*

---

*lancet. Diabetes & endocrinology*, 11(5), 333–344. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00062-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00062-1)

107. Hirsch, L., Shah, B. R., Berger, H., Geary, M., McDonald, S. D., Murray-Davis, B., Halperin, I., Retnakaran, R., Barrett, J., Melamed, N., & for DOH-NET (Diabetes, Obesity and Hypertension in Pregnancy Research Network) and SOON (Southern Ontario Obstetrical Network) Investigators (2021). Oral Glucose Tolerance Test Results in Pregnancy Can Be Used to Individualize the Risk of Future Maternal Type 2 Diabetes Mellitus in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 44(8), 1860–1867. <https://doi.org/10.2337/dc21-0659>

108. Hughes, R. C., Rowan, J., & Florkowski, C. M. (2016). Is There a Role for HbA1c in Pregnancy?. *Current diabetes reports*, 16(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0698-y>

109. Hughes, R. C., Moore, M. P., Gullam, J. E., Mohamed, K., & Rowan, J. (2014). An early pregnancy HbA1c  $\geq 5.9\%$  (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes care*, 37(11), 2953–2959. <https://doi.org/10.2337/dc14-1312>

110. Sweeting, A. N., Ross, G. P., Hyett, J., Molyneaux, L., Tan, K., Constantino, M., Harding, A. J., & Wong, J. (2017). Baseline HbA1c to Identify High-Risk Gestational Diabetes: Utility in Early vs Standard Gestational Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(1), 150–156. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2951>

111. Al-Shwyiat, R. M. M., & Radwan, A. M. (2023). Fetal anomalies in gestational diabetes mellitus and risk of fetal anomalies in relation to pre-conceptional blood sugar and glycosylated hemoglobin. *Journal of mother and child*, 26(1), 73–77. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20222601.d-22-00040>

112. Valadan, M., Bahramnezhad, Z., Golshahi, F., & Feizabad, E. (2022). The role of first-trimester HbA1c in the early detection of gestational diabetes. *BMC pregnancy and childbirth*, 22(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04330-2>

113. Saravanan, P., Diabetes in Pregnancy Working Group, Maternal Medicine Clinical Study Group, & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK (2020). Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(9), 793–800. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30161-3)

114. Polo, T. C. F., & Miot, H. A. (2020). Use of ROC curves in clinical and experimental studies. *Jornal vascular brasileiro*, 19, e20200186. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200186>

- 
115. Wu, S., Li, L., Hu, K. L., Wang, S., Zhang, R., Chen, R., Liu, L., Wang, D., Pan, M., Zhu, B., Wang, Y., Yuan, C., & Zhang, D. (2023). A Prediction Model of Gestational Diabetes Mellitus Based on OGTT in Early Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 108(8), 1998–2006. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad052>
116. Sontag, I., Adamek, H.E. Droht ein Diabetes? Prognose schon in der Frühschwangerschaft möglich. *Info Diabetologie*. 2024; 18 (1): 22 – 23
117. Guo, F., Yang, S., Zhang, Y., Yang, X., Zhang, C., & Fan, J. (2020). Nomogram for prediction of gestational diabetes mellitus in urban, Chinese, pregnant women. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2703-y>
118. Zheng, T., Ye, W., Wang, X., Li, X., Zhang, J., Little, J., Zhou, L., & Zhang, L. (2019). A simple model to predict risk of gestational diabetes mellitus from 8 to 20 weeks of gestation in Chinese women. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2374-8>
119. Duo, Y., Song, S., Qiao, X., Zhang, Y., Xu, J., Zhang, J., Peng, Z., Chen, Y., Nie, X., Sun, Q., Yang, X., Wang, A., Sun, W., Fu, Y., Dong, Y., Lu, Z., Yuan, T., & Zhao, W. (2023). A Simplified Screening Model to Predict the Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Chinese Women. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 14(12), 2143–2157. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01480-8>
120. Li, R., Yuan, K., Yu, X., Jiang, Y., Liu, P., & Zhang, K. (2023). Construction and validation of risk prediction model for gestational diabetes based on a nomogram. *American journal of translational research*, 15(2), 1223–1230.
121. Lorenzo-Almorós, A., Hang, T., Peiró, C., Soriano-Guillén, L., Egido, J., Tuñón, J., & Lorenzo, Ó. (2019). Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0935-9>
122. Karami, M., Mousavi, S. H., Rafiee, M., Heidari, R., & Shahrokhi, S. Z. (2023). Biochemical and molecular biomarkers: unraveling their role in gestational diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*, 15(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-00980-8>
123. Cseh, K., Baranyi, E., Melczer, Z., Kaszás, E., Palik, E., & Winkler, G. (2004). Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes care*, 27(1), 274–275. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.274>

- 
124. Yanachkova, V., Staynova, R., Stankova, T., & Kamenov, Z. (2023). Placental Growth Factor and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as Potential Early Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *59*(2), 398. <https://doi.org/10.3390/medicina59020398>
125. Fruscalzo, A., Cividino, A., Rossetti, E., Maurigh, A., Londero, A. P., & Driul, L. (2020). First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring. *Scientific reports*, *10*(1), 5131. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61830-5>
126. Ding, E. L., Song, Y., Malik, V. S., & Liu, S. (2006). Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *295*(11), 1288–1299. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
127. Nanda, S., Savvidou, M., Syngelaki, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2011). Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis*, *31*(2), 135–141. <https://doi.org/10.1002/pd.2636>
128. López-Hernández, Y., Herrera-Van Oostdam, A. S., Toro-Ortiz, J. C., López, J. A., Salgado-Bustamante, M., Murgu, M., & Torres-Torres, L. M. (2019). Urinary Metabolites Altered during the Third Trimester in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus: Relationship with Potential Upcoming Metabolic Disorders. *International journal of molecular sciences*, *20*(5), 1186. <https://doi.org/10.3390/ijms20051186>
129. Leitner, M., Fragner, L., Danner, S., Holeschovsky, N., Leitner, K., Tischler, S., Doerfler, H., Bachmann, G., Sun, X., Jaeger, W., Kautzky-Willer, A., & Weckwerth, W. (2017). Combined Metabolomic Analysis of Plasma and Urine Reveals AHBA, Tryptophan and Serotonin Metabolism as Potential Risk Factors in Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Frontiers in molecular biosciences*, *4*, 84. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00084>
130. Dinesen, S., El-Faitarouni, A., Frisk, N. L. S., Sørensen, A. E., & Dalgaard, L. T. (2023). Circulating microRNA as Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*, *24*(7), 6186. <https://doi.org/10.3390/ijms24076186>
131. Gu, Z. J., Song, Q. J., Gu, W. Q., Zhang, G. P., Su, Y., Tang, Y., Wang, M. F., Guo, Y., Wu, W. M., & Chen, J. (2023). New approaches in the diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *European review for medical and pharmacological sciences*, *27*(21), 10583–10594. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202311\\_34338](https://doi.org/10.26355/eurrev_202311_34338)

---

132. Adamek, M.U., Bergmann, L., Adamek, H.E. Körperliche Aktivität und Ernährung in der Prävention und Therapie des Kolorektalen Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2023; 61: 818-826 DOI: 10.1055/a-2099-9658

133. Reichetzeder, C., Dwi Putra, S. E., Pfab, T., Slowinski, T., Neuber, C., Kleuser, B., & Hocher, B. (2016). Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes. *Clinical epigenetics*, 8, 82.  
<https://doi.org/10.1186/s13148-016-0247-9>

134. Linares-Pineda, T., Peña-Montero, N., Fragoso-Bargas, N., Gutiérrez-Repiso, C., Lima-Rubio, F., Suarez-Arana, M., Sánchez-Pozo, A., Tinahones, F. J., Molina-Vega, M., Picón-César, M. J., Sommer, C., & Morcillo, S. (2023). Epigenetic marks associated with gestational diabetes mellitus across two time points during pregnancy. *Clinical epigenetics*, 15(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01523-8>

135. Elliott, H. R., Sharp, G. C., Relton, C. L., & Lawlor, D. A. (2019). Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia*, 62(12), 2171–2178. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05011-8>

## **9. Danksagung**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird die Danksagung in der elektronischen Version dieser Dissertation nicht veröffentlicht.

## 10. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Isabel Lieselotte Sonntag
Geburtsort	Mainz
Geburtsdatum	04.08.1994
Staatsangehörigkeit	Deutsch

### Ärztliche Tätigkeit

Seit 06/2021	Assistenzärztin der Inneren Medizin am Klinikum Leverkusen
--------------	--

### Studium

02/21	Approbation als Ärztin
09/2014 - 12/2020	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“ –Varna, Bulgarien

### Schulische Ausbildung

2014	Abitur am Johannes Gymnasium Lahnstein
------	--

### Sprachkenntnisse

Deutsch	Muttersprache
Englisch	fließend
Französisch	Grundkenntnisse
Bulgarisch	Grundkenntnisse