

Aus der Klinik für Geburtsmedizin Campus Virchow-Klinikum der  
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Kohlenhydratzufuhr auf den  
Kohlenhydratstoffwechsel Schwangerer mit und ohne  
Gestationsdiabetes, gemessen mit dem kontinuierlich  
messenden Glukosesensor (CGMS<sup>®</sup>, Fa. MedtronicMinimed<sup>®</sup>)

Zur erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité  
Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Engel  
aus Hilstrup (Münster)

**Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K.J.Bühling**

**2. Prof. Dr. med. F. Kainer**

**3. Prof. Dr. med. W. Friedmann**

**Datum der Promotion: 19.05.2006**

**Für Basil**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Definition</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels</b>	<b>1</b>
1.2.1	Resorptionsphase	1
1.2.2	Postresorptionsphase	2
<b>1.3</b>	<b>Triglyceridstoffwechsel</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	<b>Stoffwechsel in der Schwangerschaft</b>	<b>5</b>
1.4.1	Hormonelle Situation in der Schwangerschaft	5
1.4.1.1	Die erste Schwangerschaftshälfte	5
1.4.1.2	Die zweite Schwangerschaftshälfte und Insulinresistenz	6
<b>1.5</b>	<b>Pathophysiologische Aspekte des Gestationsdiabetes</b>	<b>7</b>
<b>1.6</b>	<b>Risikofaktoren</b>	<b>9</b>
<b>1.7</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>9</b>
1.7.1	Screening	9
1.7.1.1	Der orale 50 g Glukose-Screeningtest	9
1.7.1.2	Stellenwert des oralen 50 g Glukose-Screeningtests	10
1.7.2	Der diagnostische orale Glukosetoleranztest (oGTT)	11
1.7.2.1	Indikationen und Durchführung	11
1.7.2.2	Bewertung	11
1.7.3	Blutzuckertagesprofil („BZTP“)	13
1.7.4	Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM)	13
<b>1.8</b>	<b>Klinische Relevanz des GDM</b>	<b>14</b>
1.8.1	Mutter	15
1.8.1.1	Langfristige Entwicklung einer Kohlenhydratintoleranz	15
1.8.2	Kind	15
<b>1.9</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>16</b>
<b>1.10</b>	<b>Therapieansätze</b>	<b>17</b>
1.10.1	Ernährung	17
1.10.1.1	Energiezufuhr	17
1.10.1.2	Nahrungszusammensetzung	18
1.10.2	Training	22
1.10.3	Indikation zur medikamentösen Therapie	22
<b>1.11</b>	<b>Fragestellungen der vorliegenden Arbeit</b>	<b>23</b>

<b>2</b>	<b>PROBANDINNEN, MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Kollektiv</b>	<b>24</b>
2.1.1	Einschlußkriterien	24
2.1.2	Ausschlußkriterien	24
<b>2.2</b>	<b>Ernährung</b>	<b>24</b>
2.2.1	Randomisation und Beratung	24
2.2.2	Allgemeine Empfehlungen	25
2.2.3	Empfehlungen zum Kohlenhydratverzehr	26
2.2.4	Ernährungsanalyse	26
<b>2.3</b>	<b>Blutzuckerdiagnostik</b>	<b>27</b>
2.3.1	Das kontinuierliche Glukosemeßsystem (CGMS®)	27
2.3.2	Blutzuckertagesprofil	29
2.3.3	Oraler Glukosetoleranztest	30
2.3.3.1	Gruppeneinteilung	30
<b>2.4</b>	<b>Erhebung der Patientinnendaten</b>	<b>30</b>
2.4.1	Alter	30
2.4.2	Herkunftsländer	30
2.4.3	Größe und Gewicht	31
2.4.4	Geburtsanamnese	31
2.4.5	Nikotin- und Alkoholkonsum	31
<b>2.5</b>	<b>Geburt</b>	<b>31</b>
2.5.1	Schwangerschaftsdauer	31
2.5.2	Geburtsverlauf und –modus	31
<b>2.6</b>	<b>Erhebung der kindlichen Daten</b>	<b>32</b>
<b>2.7</b>	<b>Bestimmung der Laborparameter</b>	<b>32</b>
<b>2.8</b>	<b>Datenverarbeitung</b>	<b>32</b>
2.8.1	Software	32
2.8.2	Statistische Testverfahren	32
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Probandinnendaten</b>	<b>33</b>
3.1.1	Allgemeine Daten	33
3.1.2	Aufteilung nach Glukosetoleranz	35
3.1.2.1	Probandinnen nach Gruppen	35
3.1.2.2	Geburt und kindliche Daten	37
<b>3.2</b>	<b>Umsetzung der Ernährungsempfehlung</b>	<b>38</b>
<b>3.3</b>	<b>Evaluation des konventionellen Blutzuckertagesprofils</b>	<b>43</b>
3.3.1	Compliance	43
3.3.2	Auswirkungen anhand des BZTPs	43

<b>3.4</b>	<b>Auswirkungen anhand der kontinuierlichen Blutzuckermessungen</b>	<b>46</b>
<b>3.5</b>	<b>Selektion einer Untergruppe</b>	<b>52</b>
3.5.1	Analyse der Ernährungsprotokolle für die Untergruppe in Gruppenteilung	54
3.5.2	Auswirkungen anhand des konventionellen Blutzuckertagesprofils in der Untergruppe	55
3.5.3	Auswirkungen auf die kontinuierlichen Blutzuckermessungen	56
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>59</b>
<b>4.1</b>	<b>Fragestellungen der vorliegenden Arbeit</b>	<b>59</b>
<b>4.2</b>	<b>Probandinnendaten</b>	<b>60</b>
<b>4.3</b>	<b>Umsetzung der Ernährungsempfehlung</b>	<b>62</b>
<b>4.4</b>	<b>Die Auswertung nach Anzahl der erhöhten Werte beim BZTP ("DDG-Kriterien")</b>	<b>63</b>
<b>4.5</b>	<b>Einfluß des Zeitpunktes der Blutentnahme auf das BZTP</b>	<b>64</b>
<b>4.6</b>	<b>Die Auswertung anhand des Nüchtern- bzw. des BZTP-Mittelwertes</b>	<b>65</b>
<b>4.7</b>	<b>Vergleich BZTP-Mittelwert und AUC</b>	<b>67</b>
<b>4.8</b>	<b>Selektion einer Untergruppe</b>	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>
	<b>Publikationen</b>	<b>87</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>88</b>

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Definition**

Als Gestationsdiabetes bezeichnet man jede in der Schwangerschaft erstmalig festgestellte Kohlenhydratintoleranz. Die Definition der „Fourth Workshop Conference on Gestational Diabetes“ erfaßt nicht die Differenzierung zwischen einem präexistenten und einem während der Schwangerschaft entstandenen Diabetes [Metzger 1998].

Der Gestationsdiabetes stellt ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen dar. Er ist gekennzeichnet durch ein Ungleichgewicht in der Glukosehomöostase, mit dem Insulin auf der einen und einer Vielzahl kontrainsulinärer Mechanismen auf der anderen Seite [Kimmerle 2000].

## **1.2 Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels**

Der Glukosespiegel im Plasma wird erhöht durch

- die Glukoseaufnahme aus dem Darm ins Blut
- die insulinabhängige endogene Glukoseerzeugung (Glukoneogenese) in der Leber
- die glukagonabhängige Freisetzung von Glukose in Leber und Muskel aus ihrer Speicherform Glykogen (Glykogenolyse)

und gesenkt durch Speicherung oder Verbrauch, d.h. durch

- den direkten Glukoseverbrauch (Versorgung der Zellen)
- die insulinabhängige Synthese von Triglyceriden in Leber und Adipozyten
- die Synthese von Glykogen in Leber und (insulinabhängig) Skelettmuskel.

Für den Transport von Glukose in die Zellen werden besondere Proteine, GLUT 1 bis GLUT 5, benötigt, da Glukose nicht ohne weiteres durch Zellmembranen diffundieren kann. Mittels der insulinabhängigen GLUT 4-Transporter wird Glukose in die Fett-, Hirn-, Herz- und Muskelzellen aufgenommen. Insulin fördert sowohl die intrazelluläre Neubildung dieser Transportproteine wie auch deren Einbau in die kapillarseitige Zellmembran.

### **1.2.1 Resorptionsphase**

Nach Aufnahme von Kohlenhydraten mit der Nahrung steigt der Glukosespiegel im Blut. Dies führt zu einer Zunahme des Glukoseflusses über Glukosetransportproteine in die Inselzellen des Pankreas. Insulin wird reaktiv vermehrt aus diesen Zellen ausgeschüttet. Es fördert die Triglycerid- und Glykogensynthese, und führt somit zur Senkung des Glukosespiegels.

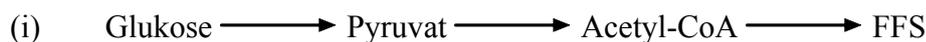
Desweiteren hemmt Insulin die Lipolyse, die Glykogenolyse, die Proteolyse sowie die Glukoneogenese.

### 1.2.2 Postresorptionsphase

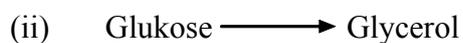
Im Nüchtern- bzw. Hungerzustand muß der Glukosespiegel durch die Glukoneogenese bzw. Glykogenolyse aufrechterhalten werden. Die Glukoneogenese wird unterhalten durch die Umsetzung von glukoplastischen Aminosäuren bzw. Glycerol, das durch die Lipolyse entsteht. Insulin hemmt diese beiden Prozesse, so daß sein Spiegel in dieser Phase physiologischerweise niedrig ist.

### 1.3 Triglyceridstoffwechsel

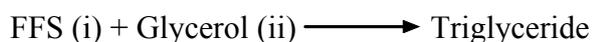
Triglyceride entstehen durch eine Zusammensetzung aus freien Fettsäuren („FFS“) und Glycerol. Beide Komponenten können aus Glukose erzeugt werden.



bzw. über den Pentosephosphatweg (auch als Hexosephosphatweg bekannt)



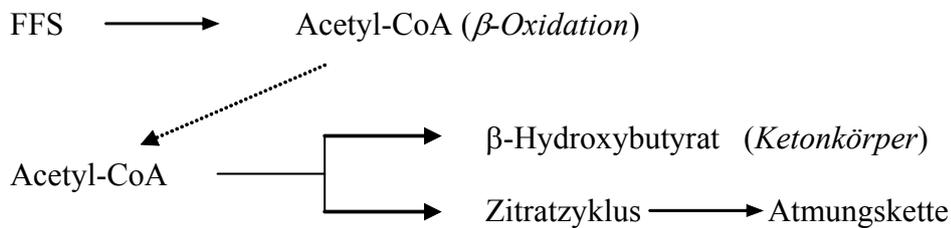
Die Zusammensetzung findet dann in der Leber bzw. direkt in den Adipozyten statt:



Durch die Lipolyse, die in den Adipozyten abläuft, entstehen wieder FFS und Glycerol. Die FFS werden ans Blut abgegeben, worin sie zum größten Teil mit Hilfe des Albumins transportiert werden. Im Hungerzustand werden die Glykogenspeicher rasch verbraucht. Die meisten Gewebesorten können ihren Energiebedarf über die FFS decken, manche (z.B. Gehirn und Erythrozyten) sind jedoch zumindest anfangs auf ein Mindestmaß an Glukose angewiesen. Etwas Glukose kann aus dem freigesetzten Glycerol bereitgestellt werden.

Im Gegensatz zu Glykogen können Triglyceride jedoch nicht die Funktion eines wirklichen Glukosespeichers übernehmen. Obwohl die Glukoneogenese aus Glycerol möglich ist, ist dies für die FFS nicht der Fall. Sie werden über die  $\beta$ -Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut. Diese

„aktivierte Essigsäure“ hat mehrere biochemische Funktionen. Sie dient z.B. als Vorstufe für die Synthese von Cholesterol und somit der Steroidhormone. Im Rahmen des Energiehaushaltes kann sie entweder in den Zitratzyklus eingeschleust werden, und somit in die Atmungskette, oder in der Leber bei der Synthese von Ketonkörpern als Energieträger verwertet werden.



Der Einfluß des Fettgewebes auf den Glukosestoffwechsel

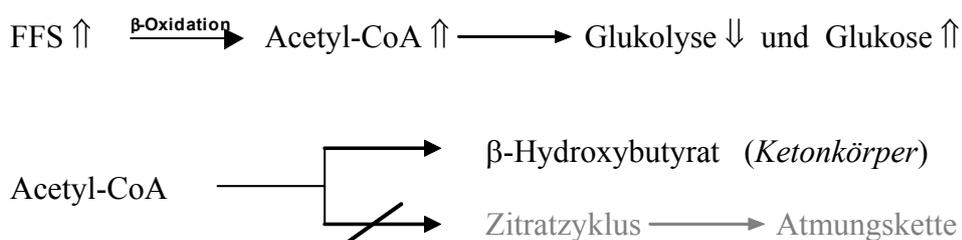
Bei steigender Konzentration von FFS im Blut, beispielsweise durch die Lipolyse, die im Hungerzustand ausgelöst wird, werden diese vermehrt in die Zellen aufgenommen und in Acetyl-CoA umgesetzt. Acetyl-CoA bewirkt

eine negative Rückkopplung auf die Umwandlung von Glukose in FFS

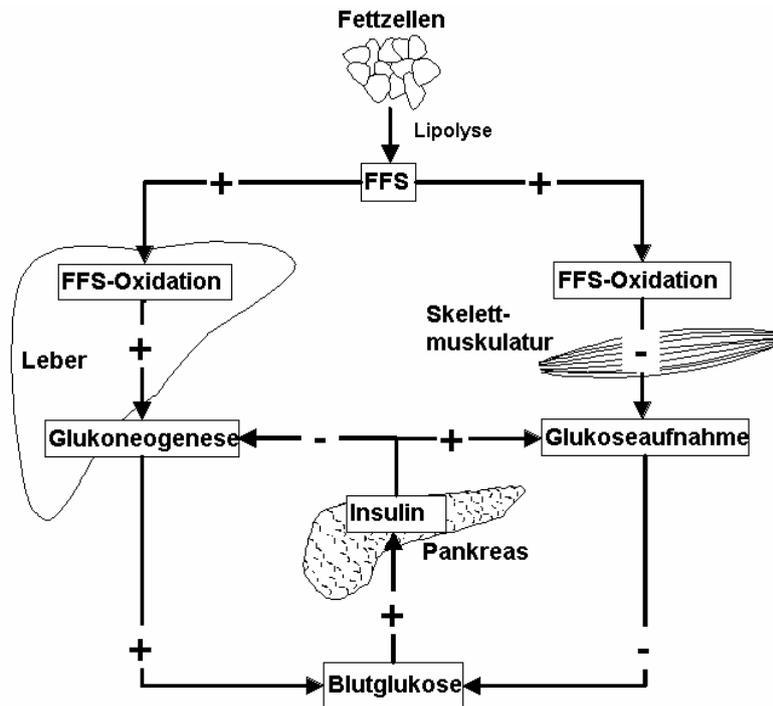
eine positive Rückkopplung auf die Glukoneogenese aus Pyruvat

Durch die  $\beta$ -Oxidation werden zudem vermehrt Reduktionsäquivalente erzeugt, so daß der Ablauf des Zitratzyklus verlangsamt wird. Zitrat, das auch ein positiver Effektor für die Glukoneogenese in der Leber ist, staut sich an.

Zusammenfassend fördern FFS die Glukoneogenese sowie die Bildung von Ketonkörpern:



Die steigende Konzentration von Acetyl-CoA führt in dieser Weise zu einer effektiven Einsparung von Glukosereserven. Dies ist im Hungerzustand sinnvoll, da manche Gewebearten wie Nebennierenmark, ZNS und Erythrozyten auf Glukose als Energieträger angewiesen sind, obwohl das Nervengewebe sich mit der Zeit an den Verbrauch von Ketonkörpern anpassen kann. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, daß die FFS einen direkt hemmenden Einfluß auf die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskelzellen, und somit eine blutzuckersteigernde Wirkung haben [Homko 2003].



**Abbildung 1: Skizze zum Glukosestoffwechsel (nach Boden [Boden 1999])**

Die Lipolyse wird in den Adipozyten mit Hilfe der sogenannten hormonsensitiven Lipase unterhalten, wobei der fördernde Einfluß von u.a. Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, TSH und Wachstumshormonen, und der hemmende von u.a. Insulin bekannt sind. Durch die Unterdrückung der Lipolyse wirkt Insulin in einer zusätzlichen, indirekten Weise einer Steigerung des Glukosespiegels entgegen [Koolman 1994].

Die anabolen Wirkungen des Insulins, d.h. die Hemmung der Lipolyse und der Proteolyse, und die direkte Hemmung der Glukoneogenese in der Leber sind seit längerem bekannt. Bislang weniger erforscht ist der hormonelle Einfluß der Adipozyten auf die periphere Insulinverwertung. Das Fettgewebe fungiert als endokrines Organ, mit der Ausschüttung von u.a. TNF-  $\alpha$  und dem Peptidhormon Resistin. TNF-  $\alpha$  führt auf autokrinem Wege zu einer Herunterregulation von GLUT 4-Transportern [Jain 1999], sowie zu einer Inhibition der Aufnahme von Insulin in die Adipozyten [Lui 1998]. Resistin führt zu einer erhöhten Insulinresistenz [Steppan 2001]. Tiermodellversuche mit Knock-out-Mäusen zeigen, daß die selektive Unterbindung der Bildung von den GLUT 4-Rezeptoren der Adipozyten zu einer erheblichen Verringerung der Wirkung von Insulin auf Skelettmuskulatur und Leber führt [Abel 2001].

## **1.4 Stoffwechsel in der Schwangerschaft**

### **1.4.1 Hormonelle Situation in der Schwangerschaft**

Die Kohlenhydratverwertung der Mutter während der Schwangerschaft wird maßgeblich von ihrem Hormonhaushalt bestimmt. Wegen des zunehmenden Einflusses der Plazenta ist es zweckmäßig, zwischen der frühen und der späten Schwangerschaft zu unterscheiden. Insbesondere die steigende Produktion der Plazentahormone (insbesondere HPL und Progesteron) übt einen zunehmend anti-insulinären Einfluß aus. Man spricht von einer wachsenden Insulinresistenz. In der Schwangerschaft können normale Glukosewerte trotz der zunehmenden Insulinresistenz durch eine erhöhte Insulinausschüttung aufrechterhalten werden.

Das humane Plazentalaktogen (HPL), ein Peptidhormon, wird in den Synzytiotrophoblasten erzeugt, und besitzt große Ähnlichkeit mit dem Wachstumshormon STH. Sein Spiegel steigt während der gesamten Schwangerschaft stetig an [Persson 1975]. Über die Aktivierung der hormonsensitiven Lipase setzt HPL freie Fettsäuren aus Triglyceriden frei. Versuche mit HPL-Infusionen an Gesunden zeigen, daß dieses Hormon durch eine Verschlechterung der Glukosetoleranz und einen gleichzeitigen Insulinanstieg diabetogen wirkt [Beck 1967].

Progesteron wird nach der 17. Schwangerschaftswoche hauptsächlich in der Plazenta gebildet. In Konzentrationen, die denen des letzten Schwangerschaftsdrittels entsprechen, führt Progesteron zu einer erniedrigten peripheren Insulinempfindlichkeit. Es entsteht ein Hyperinsulinismus, wodurch die Glukosetoleranz erhalten bleibt [Kalkhoff 1970].

Der Plasmaspiegel von Cortisol steigt während der Schwangerschaft, allerdings ist der Anstieg des freien und biologisch aktiven Hormons deutlich niedriger aufgrund der durch Östrogen induzierten Vermehrung des Transcortins [Bibergeil 1972]. Cortisol induziert eine Verringerung der Insulinempfindlichkeit in Muskel und Leber.

#### **1.4.1.1 Die erste Schwangerschaftshälfte**

In der ersten Schwangerschaftshälfte ist die Insulinsensitivität physiologischerweise normal bis erhöht. Entsprechend sind die Insulin- und Glukosespiegel erniedrigt. Die Energiereserven der Mutter werden aufgebaut. Die Nüchternglukose sinkt, während die Glukoseutilisation in der Peripherie im Sinne der Energiespeicherung gleichzeitig steigt. Diese Phase ist eine vorwiegend lipogenetische, die mit einer Senkung der Konzentration an freien Fettsäuren im Blut einhergeht [Catalano 1993, Catalano 1998a].

#### **1.4.1.2 Die zweite Schwangerschaftshälfte und Insulinresistenz**

Unter einer Insulinresistenz wird eine verminderte Wirkung von Insulin auf die Zielzellen v.a. in Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe verstanden. Die vorhandenen Insulinmengen reichen nicht mehr aus, um die hepatische Glukoneogenese zu hemmen, die Glykogensynthese zu fördern, die Blutglukose in die Muskelzellen zu transportieren, oder die Lipolyse im Fettgewebe zu unterdrücken.

Die nüchternen Phasen der späteren Schwangerschaft weisen eine beschleunigte Lipolyse auf (nach Freinkel, „accelerated starvation“). Der Plasmaspiegel an FFS steigt, mit der Folge einer signifikanten Abschwächung der Insulinwirkung auf die hepatische Glukoneogenese sowie auf die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur [Boden 1996]. Die Entstehungsmechanismen der Insulinresistenz sind jedoch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

In der Resorptionsphase dagegen wird die Lipogeneserate gesteigert, die mütterlichen Energiespeicher werden nach Nahrungsaufnahme wieder aufgefüllt („facilitated anabolism“, [Freinkel 1972]).

Mittels der hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp-Technik ließ sich zeigen, daß sich im gesamten Verlauf einer normalen Schwangerschaft die periphere Insulinwirkung um ca. 50-70% vermindert [Buchanan 1990, Ryan 1985]. Die infolgedessen verminderte Glukoseaufnahme bzw. -verwertung mit begleitendem Anstieg im Glukosespiegel führt zu einer reaktiv erhöhten Insulinausschüttung, zur Hyperinsulinämie. Die Insulinsekretion auf eine Glukosebelastung erhöht sich um das 3- bis 4-fache [Jovanovic 1981].

Die Insulinresistenz der Schwangerschaft dient der Ernährung des Fetus. Die Erniedrigung der Glukoseclearance aus dem mütterlichen Blut bewirkt einen längeren Kontakt der Glukose mit der Plazenta. Die Energiereserven der Mutter werden somit dem wachsenden Fetus leichter zur Verfügung gestellt.

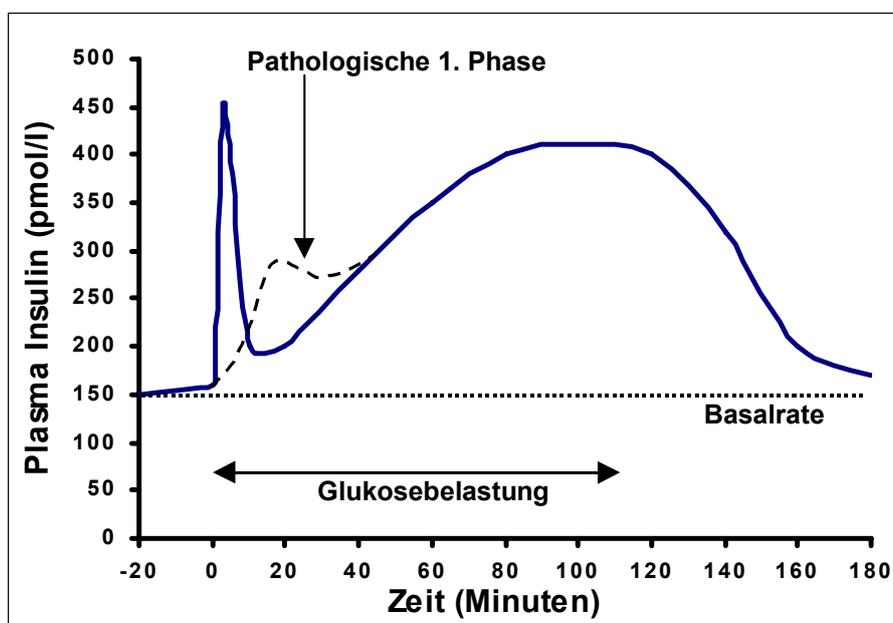
Zudem ist die hepatische Glukoneogenese trotz eines höheren Insulinspiegels um 16-30 % gesteigert [Kalhan 1979]. Der zunehmende Glukoseverbrauch der wachsenden Plazenta und der des Fetus führen trotz der erhöhten Insulinresistenz zu Nüchtern-Blutglukosespiegeln in der gesunden Schwangerschaft mit Werten zwischen 60 mg/dl und 90 mg/dl [Gillmer 1975].

Schwangerschaftsspezifisch werden die diabetogenen Einflüsse der Schwangerschaftsadipositas sowie die der antiinsulinären Hormone durch einen beschleunigten Abbau des mütterlichen Insulins durch plazentaeigene Enzyme verstärkt [Freinkel 1960].

## 1.5 Pathophysiologische Aspekte des Gestationsdiabetes

Die Schwangere, die im Verlauf der Schwangerschaft eine Glukosetoleranzstörung erwirbt, ist nicht in der Lage, ihre Insulinproduktion gemäß der ausgeprägten Insulinresistenz zu steigern. Es entsteht ein relativer Insulinmangel.

Der Gestationsdiabetes hat viele Charakteristika mit dem Typ 2-Diabetes mellitus gemein. Die endokrinen (Insulinausschüttung) und metabolischen (Insulinresistenz) Störungen sind in beiden Diabetesformen praktisch identisch. Auch die Risikofaktoren weisen Gemeinsamkeiten auf, z.B. Übergewicht und höheres Lebensalter [Pendergrass 1995]. Obwohl es eine hohe Variabilität der glykämischen Reaktion auf eine Glukosebelastung gibt, besteht ein im Verhältnis zur schwangeren Typ-I-Diabetikerin höherer Insulinbedarf als ein Beleg für die oft beobachtete ausgeprägte Insulinresistenz der Gestationsdiabetikerin [Weiss 1984, Rayburn 1985, Langer 1988a].



**Abbildung 2: Biphasische Insulinsekretion nach Glukosebelastung**

(nach Polonsky [Polonsky 1988])

Physiologischerweise verläuft die Insulinsekretion nach Nahrungsaufnahme in zwei Phasen. Eine erste Insulinausschüttung findet innerhalb der ersten fünf Minuten statt. Die zweite Phase verläuft über die Dauer der Resorption [Hepp 1994, Pratley 2001]. Typischerweise ist die Insulinausschüttung bei Glukoseintoleranz mit einer verminderten Phase I-Sekretion

vergesellschaftet. Durch die Verzögerung der Insulinantwort entstehen hohe postprandiale Glukosespitzenwerte, die zu einer negativen Wirkung auf den Fetus führen.

Die durch die erniedrigte Insulinsensitivität der Zielzellen erhöhten Anforderungen an die  $\beta$ -Zellen werden belegt durch die bei Gestationsdiabetikerinnen beobachtete exzessive Ausschüttung von Proinsulin bei einer Glukosebelastung [Dornhorst 1991, Kautzky-Willer 1997, Persson 1991]. Dornhorst berichtete, daß der Nüchternwert von Proinsulin signifikant erhöht war bei den Schwangeren, die im weiteren Verlauf insulinpflichtig wurden im Vergleich zu denen, die es nicht wurden (12,2 vs 5,8 pmol/l,  $p < 0,02$ ). In einer Studie von Kautzky-Willer wiesen Gestationsdiabetikerinnen („GDMs“) signifikant erhöhte durchschnittliche Proinsulin-Werte im Vergleich zu Normalschwangeren auf. Das postprandiale Verhältnis von Proinsulin zu Insulin war ebenfalls signifikant erhöht (11 vs 7 %,  $p < 0,05$ ). Swinn fand heraus, daß der Anteil von proinsulinähnlichen Molekülen zu insulinähnlichen Molekülen signifikant erhöht war bei den Müttern, die später einen Gestationsdiabetes entwickelten (13,9 vs 10,3 % für die Normalschwangeren,  $p < 0,003$ ). Die Menge proinsulinähnlicher Moleküle (PLM) wies eine stärkere Assoziation mit späterem Gestationsdiabetes Mellitus („GDM“) auf als Alter, Übergewicht oder Grad der Hyperglykämie beim Screening [Swinn 1995].

Ein eventuell genetischer Hintergrund des Gestationsdiabetes hat zahlreiche Studien beschäftigt. Die HLA DR 2, 3 und 4 gehören zu den anerkannten genetischen Merkmalen einer Autoimmunkrankheit. Deren Häufigkeiten sind jedoch bei Gestationsdiabetikerinnen und schwangeren Kontrollen ähnlich [Møller-Jensen 1987]. Laborchemische Untersuchungen zur Prävalenz von Inselzellantikörpern („ICA“) als Markern einer autoimmunen Destruktion der  $\beta$ -Zellen zeigen bei Gestationsdiabetikerinnen den Kontrollen entsprechende Spiegel [Damm 1994, Catalano 1990].

Im Hinblick auf eine mögliche Pankreasinsuffizienz konnte eine Mutation des Glukokinase-Gens in einer Studie von Chiu [Chiu 1994] ausgeschlossen werden, so daß die Sensitivität der Inselzellen auf Glukose nicht beeinträchtigt zu sein scheint. Im Hinblick auf die Zielzellen scheinen die Insulinrezeptorbindung [Toyoda 1982, Lerario 1985, Nolan 1996] und die Tyrosinkinaseaktivität [Puavilai 1982] bei Gestationsdiabetikerinnen normal zu sein. Studien zur Insulinbindung deuten darauf hin, daß die Insulinresistenz distal von den Insulinrezeptoren lokalisiert ist („Postrezeptorebene“).

## 1.6 Risikofaktoren

Das mütterliche Alter korreliert mit der Inzidenz von Gestationsdiabetes mellitus. In einer Studie in den USA betrug die Inzidenz 0,5 % bei Frauen jünger als 20 Jahre. Sie stieg auf 4,0 % bei Frauen in der Altersgruppe von 35-39 Jahren [Coustan 1989].

Außerdem assoziiert mit einer erhöhten Prävalenz von GDM sind

- Kohlenhydratintoleranz in früheren Schwangerschaften
- Entbindung eines makrosomen Kindes
- Eltern oder Geschwister mit Diabetes mellitus
- Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit einer hohen Diabetes-Prävalenz
- Übergewicht

## 1.7 Diagnostik

Da der GDM keine subjektiven Symptome verursacht, ist eine gezielte Suche nach dem Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz erforderlich.

Die diagnostischen Kriterien eines GDM sind noch nicht einheitlich festgelegt, was sich auch auf die epidemiologischen Angaben des GDM auswirkt (s.u.). In den USA wird der 100 g-orale Glukosetoleranztest („oGTT“) benutzt. In der Charité, Campus Virchow Klinikum, wird der 75g-oGTT, entsprechend den Empfehlungen der DDG und ADA, standardmäßig angewandt (s. Tabelle 1).

### 1.7.1 Screening

Das Ziel eines Screeningtests ist nicht, eine Krankheit zu diagnostizieren, sondern eine mit einem Risiko behaftete Subpopulation herauszufiltern.

Um die Kosten- / Nutzeneffektivität zu steigern, wurde vorgeschlagen, ein Screening nur bei Vorliegen von anerkannten Risikofaktoren anzuwenden [Metzger 1998]. Mit dieser Einschränkung würde allerdings etwa die Hälfte der an Gestationsdiabetes Erkrankten nicht erkannt werden [O'Sullivan 1973a, Lavin, Jr. 1985, Coustan 1989].

#### 1.7.1.1 Der orale 50 g Glukose-Screeningtest

Entsprechend dem ausgeprägten Anstieg des Insulinbedarfs ab der 20. Schwangerschaftswoche, empfiehlt die American Diabetes Association, den oralen 50 g Glukose-Screeningtest bei Schwangeren mit mindestens einem Risikofaktor durchzuführen (4<sup>th</sup> international workshop conference) [Metzger 1998, American Diabetes Association 2003]. Dazu werden der Frau 50 g

eines Oligosaccharidgemisches unabhängig von der Tageszeit oral verabreicht. Die Einnahme erfolgt auch unabhängig von vorangegangenen Mahlzeiten. Nach einer Stunde erfolgt eine kapilläre Blutentnahme, deren Glukosekonzentration den Grenzwert von 140 mg/dl nicht erreichen oder überschreiten sollte. Gegebenenfalls ist ein oGTT so bald als möglich durchzuführen.

### **1.7.1.2 Stellenwert des oralen 50 g Glukose-Screeningtests**

Der 50 g-Screeningtest stellt ein für die Praxis wegen seines geringen Zeitaufwandes attraktives Verfahren dar. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß das Ergebnis weder von der Tageszeit noch dem Zeitpunkt und der Zusammensetzung der letzten Mahlzeit unabhängig ist [Bühling 1997].

In einer diesbezüglichen Studie von Coustan [Coustan 1986] wurde herausgestellt, daß ein im nüchternen Zustand durchgeführtes Screening eine höhere Sensitivität aufweist, einen Gestationsdiabetes aufzudecken, als ein Screening nach Nahrungsaufnahme.

Ein Screeningtest erfüllt seine Aufgabe, wenn er außer einer einfachen Handhabung auch eine ausreichende Zuverlässigkeit im Sinne von Reliabilität und Reproduzierbarkeit aufweist. Sacks [Sacks 1989] führte ein 50 g-Screening an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durch, allerdings mit einer Schwelle von 135 mg/dl. 27 % der 30 zuvor diagnostizierten Gestationsdiabetikerinnen wären nach einem Screening als gesund eingestuft worden, bei einer Wiederholung wären es noch 10 %. Somit stufte Sacks die Reliabilität und Reproduzierbarkeit des Tests als „mäßig“ ein.

Mit einem Grenzwert von 140 mg/dl erreicht das Screening eine Sensitivität von 79 %. Hierbei werden circa 6 % der Frauen als positiv eingestuft, die dann einen oGTT durchführen müssen. Bei einer Schwelle von 130 mg/dl beträgt die Sensitivität fast 100 %. Es müssten dann circa 15-20 % der Frauen einem oGTT zugeführt werden [Carr 1998].

Andere diagnostische Methoden, wie z.B. HbA1c- und Fructosaminbestimmung sind für Screening und Diagnostik des Gestationsdiabetes nicht geeignet [Roberts 1983, Nasrat 1990, Cousins 1984, Hughes 1995]. Auch einzelne Nüchtern- bzw. Gelegenheits-Blutglukosewerte sowie die alleinige Bestimmung der Uringlukose sind unzuverlässig [Sacks 1992, Jowett 1987, Stangenberg 1985, Lind 1985, Bühling 2004].

## 1.7.2 Der diagnostische orale Glukosetoleranztest (oGTT)

### 1.7.2.1 Indikationen und Durchführung

Eine routinemäßige Durchführung eines oGTT ist nicht in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehen. Es gibt folgende Indikationen hierfür:

erhöhter 50 g Glukose-Screeningtest, Glukosurie

V.a. Makrosomie, Plazentadicke > 6 cm

Adipositas (body mass index („BMI“)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ), übermäßige Gewichtszunahme

hypertensive Schwangerschaftserkrankung, rezidivierende Harnwegsinfekte

in früheren Schwangerschaften: Makrosomie, intrauteriner Fruchttod, wiederholte Frühgeburten oder Aborte, schwere kongenitale Fehlbildungen

Die Patientin soll sich 3 Tage vor dem Test kohlenhydratreich ernähren, und zum Test nüchtern erscheinen. Die Untersuchung erfolgt aus Kapillarblut.

### 1.7.2.2 Bewertung

Die Handhabung des oGTT variiert international sehr stark. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, besteht keine Einigkeit über die Menge des zu verabreichenden

Oligosaccharidgemisches, über die Anzahl der zu ermittelnden Werte, oder über den Modus der Blutentnahme, z.B. ob venös oder kapillär.

**Tabelle 1: oGTT-Grenzwerte im internationalen Vergleich (in mg/dl)**

75 g oGTT	Nüchtern	Nach 1 h	Nach 2 h	Nach 3 h
Virchow Klinikum <i>kapilläres Vollblut</i>	90	165	145	
WHO IGT <i>Vollblut Diabetes</i>	<120 120		140 200	
DDG <sup>1</sup> <i>kapilläres Vollblut</i>	90	180	155	
<i>Venöses Plasma</i>	95	180	155	
Weiss <i>Vollblut</i>		160		
100 g oGTT				
NDDG <sup>2</sup> (nach O'Sullivan/ Mahan) <i>venöses Plasma</i>	105	190	165	145
ADA <sup>3</sup> (Carpenter / Coustan) <i>venöses Plasma</i>	95	180	155	140

(<sup>1</sup>Deutsche Diabetesgesellschaft, <sup>2</sup>National Diabetes Data Group, <sup>3</sup>American Diabetes Association )

Bei Überschreiten von mindestens zwei Grenzwerten handelt es sich *per definitionem* um einen Gestationsdiabetes. Wird nur ein Wert überschritten, spricht man von einer Impaired Glucose Tolerance („IGT“).

Die in den USA am weitesten verbreiteten diagnostischen Kriterien wurden mit der Zielsetzung festgelegt, das Risiko eines zukünftigen Diabetes mellitus für die Schwangere vorherzusagen. Hierfür wurde bei dem 100 g 3 h-oGTT die diagnostische Schwelle auf einen Gruppenmittelwert +2 Standardabweichungen gesetzt, um der retrospektiv festgestellten Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Typ 2-DM während der nächsten 7-8 Jahre von 22 % zu entsprechen [O'Sullivan 1963]. Die Kriterien wurden damit nicht primär zur Abschätzung des fetalen Risikos definiert.

O'Sullivan und Mahan benutzten venöses Vollblut. Da die Labore seit längerem nur noch Plasma bzw. Serum benutzen, empfiehlt die NDDG eine Erhöhung der ursprünglichen Werte um 15 %, um den Unterschied zwischen Vollblut und Plasma/Serum auszugleichen [National Diabetes Data Group 1979]. Coustan und Carpenter kritisierten die NDDG-Umrechnungswerte in bezug auf die O'Sullivan/Mahan-Werte als zu hoch, und schlugen niedrigere vor.

Die WHO-Kriterien wurden nicht für den schwangerschaftsspezifischen Gebrauch entwickelt. Allerdings weisen die nach diesen Kriterien als IGT eingestuften Schwangerschaften nach Pettitt eine erhöhte perinatale Morbidität auf. Aus Gründen der mit der allgemeinen Diabetesdiagnostik vereinheitlichten Handhabung und der höheren Sensitivität im Vergleich zu den NDDG-Kriterien spricht sich Pettitt für den Gebrauch der WHO-Richtlinien aus [Pettitt 1994].

Eine Diagnostik mittels einer standardisierten Oligosaccharidmenge ohne Berücksichtigung des Körpergewichts bzw. des Verteilungsvolumens wurde von Weiss kritisiert [Weiss 1988]. Er favorisierte die Verabreichung von 1g/kg KG.

Eine Evaluation von Grenzwerten, die nicht das Risiko der Mutter, später einen Diabetes zu entwickeln, sondern das der kindlichen Morbidität erfassen, wird durch die weltweite, multizentrische HAPO-Studie erfolgen, bei der allerdings noch keine endgültigen Ergebnisse vorliegen [Hadden 2000].

### **1.7.3 Blutzuckertagesprofil („BZTP“)**

Die adäquate Überwachung des Blutzuckerprofils ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Therapie, insbesondere bezüglich Entscheidungen über den Einsatz von Insulin (s. Kapitel 1.9.3). Hierzu gehört die aktive Teilnahme der geschulten Schwangeren, sich an die mehrmals tägliche Kontrolle exakt zu halten [Mazze 1984, Langer 1986, Wing 1986].

Es besteht üblicherweise aus mindestens je drei prä- und postprandialen Werten.

Mehrere Studien haben den Wert der Selbstüberwachung unterstrichen. Dieses Verfahren ermöglicht der Schwangeren eine aktive Teilnahme an der Blutzuckerkontrolle, verstärkt ihre Motivation und verhindert eventuell eine stationäre Aufnahme [American Diabetes Association 1997, Walford 1978, Skyler 1980]. In seiner Studie an Schwangeren mit insulinabhängigem Diabetes Mellitus („IDDM“, Insulin Dependent Diabetes Mellitus) konnte Hanson zeigen, daß die Selbstüberwachung im Vergleich zur stationären Kontrolle eine ähnlich gute Blutzuckereinstellung erlaubt [Hanson 1984]. In einer Studie von Jovanovic, ebenfalls mit Schwangeren mit IDDM, konnte unter BZTP-Kontrolle beispielsweise der HbA1c von 9,4 % auf 5 % reduziert werden [Jovanovic 1980]. In einer prospektiven Studie von Goldberg konnte die Makrosomierate von Gestationsdiabetikerinnen mittels selektivem Insulineinsatz unter BZTP-Überwachung signifikant reduziert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Selbstüberwachung [Goldberg 1986].

### **1.7.4 Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM)**

Jovanovic et al führten eine Studie durch, in der 10 Gestationsdiabetikerinnen zusätzlich zum konventionellen BZTP mittels des Continuous Glucose Monitoring System<sup>®</sup> („CGMS“<sup>®</sup>) überwacht wurden [Jovanovic 2000a]. Sie zeigten, daß die Frauen durchschnittlich 5,5 Stunden/Tag einen Blutglukosespiegel über 120 mg/dl (Vollblut) hatten, die mit dem parallel durchgeführten BZTP größtenteils nicht registriert wurden.

Die Festlegung einer klaren Grenze zwischen pathologischem und physiologischem Blutzucker („BZ“-Spiegel scheint auch in Anbetracht des kontinuierlichen Verhältnisses zwischen BZ-Werten und klinischem Outcome der Wirklichkeit fern zu sein. Zum Beispiel haben auch die Kinder von Frauen mit IGT ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Makrosomie, fetaler Hyperinsulinämie oder postpartaler Hypoglykämie [Schäfer-Graf 1998].

## 1.8 Klinische Relevanz des GDM

Die klinischen Auswirkungen des Gestationsdiabetes sind vom Ausmaß der Hyperglykämie abhängig.

Die DIEP-Studien für Typ 1-Diabetes haben kontinuierliche Korrelationen zwischen dem Blutzuckerspiegel (anhand der HbA1c-, Nüchtern- und 1-h-postprandialen Werte) und dem Geburtsgewicht bzw. der Makrosomierate nachgewiesen [Jovanovic 2000b].

Es gibt zahlreiche Belege für einen **kontinuierlichen Zusammenhang** zwischen Kohlenhydratintoleranz und Fetopathie. Parretti et al beobachteten auch bei nichtdiabetischen, normalgewichtigen Schwangeren eine Korrelation zwischen dem postprandialen 1 h-Blutzuckerwert und dem Verhältnis des fetalen Kopf-Abdomenumfangs [Parretti 2001]. Somit wurde gezeigt, daß der Glukosehaushalt auch bei als gesund eingestuften Schwangeren einen Einfluß auf die Entwicklung des Kindes ausübt.

In einer Studie an 249 Schwangeren mit normalem Glukosetoleranztest wurde festgestellt, daß die Geburtsgewichte mit den 2-Stunden postprandial gemessenen BZ-Werten korrelierten [Tallarigo 1986]. In einer 1995 in Kalifornien durchgeführten Studie an 3500 unselektierten Schwangeren konnte auch gezeigt werden, daß es eine signifikant positive Korrelation zwischen mütterlichen Blutzuckerwerten und Geburtsgewicht gibt. Eine Kohlenhydratintoleranz als unabhängiger Prädiktor nachteiliger Auswirkungen wurde weiterhin in dem Toronto Tri-Hospital-Projekt nachgewiesen [Sermer 1995]. Bei den per NDDG-Kriterien als gesund klassifizierten 3637 Schwangeren wurden lineare Beziehungen zwischen mütterlichem Blutzuckerspiegel und der Wahrscheinlichkeit eines Sektioentbindung oder einer Makrosomie festgestellt. Für jede 18 mg/dl-Erhöhung im 3 h-oGTT-Wert wurde ein 10 %-Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer Schnittentbindung beobachtet. Jede 18 mg/dl-Erhöhung des Nüchtern-Blutzuckwertes verdoppelte die Wahrscheinlichkeit einer Makrosomie.

Damit deutet sich an, daß die Festlegung von Grenzwerten, die zwischen pathologisch und physiologisch unterscheiden sollen, willkürlich sein mag.

In diesen Kontext fügen sich auch die von Berkus an Schwangeren mit „nur“ eingeschränkter Kohlenhydrattoleranz (IGT) gewonnenen Ergebnisse. Auch diese Frauen zeigten gegenüber Kontrollen mit normalem oGTT eine erhöhte Morbidität [Berkus 1993].

### **1.8.1 Mutter**

Mit Auftreten eines Gestationsdiabetes ist mit gehäuftem Vorkommen geburtshilflicher Schwangerschaftskomplikationen zu rechnen, z.B.:

- Hydramnion, mit den möglichen Folgen eines vorzeitigen Blasensprungs
- Frühgeburt
- Nabelschnurvorfall
- 2-3 fach erhöhte Präeklampsie- und Sektiorate
- geschwächtes Immunsystem mit der Folge häufiger Harnwegsinfekte

Zudem wird nicht immer eine Normalisierung der Insulinsensitivität bei Gestationsdiabetikerinnen postpartum erreicht [Catalano 1993].

#### **1.8.1.1 Langfristige Entwicklung einer Kohlenhydratintoleranz**

Die Gestationsdiabetikerin hat nach Beendigung der Schwangerschaft trotz zunächst sich wieder normalisierender Blutzuckerwerte ein erhöhtes Risiko, bei einer erneuten Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes und im Laufe ihres weiteren Lebens an einem Typ 2-Diabetes zu erkranken.

In einer longitudinalen Studie war die relative Insulinausschüttung auf einen Glukosestimulus auch 5-11 Jahre nach Entbindung signifikant erniedrigt bei glukosetoleranten, ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen. Bei ähnlichen Insulinspiegeln waren ihre mittleren Glukosespiegel nach dem oGTT signifikant höher als die der Kontrollen [Damm 1995]. In einer anderen Studie hatten normalgewichtige, ehemalige Gestationsdiabetikerinnen fünf Jahre postpartum eine signifikant höhere Insulinresistenz als die ebenfalls Schlanken in der Kontrollgruppe [Byrne 1995].

Die Angaben zur Prävalenz einer Diabetesmanifestation innerhalb von 6 Jahren nach einem GDM schwanken von ca. 3 % bis zu 33 % [Damm 1992, O'Sullivan 1991, Lam 1991, Catalano 1991, Kjos 1990, Benjamin 1993, Persson 1991, Mestman 1972].

### **1.8.2 Kind**

Im Gegensatz zu HPL, Insulin, Glukagon und Wachstumshormonen ist Glukose in der Lage, durch Carriervermittlung die Plazentaschranke zu überqueren. Die Glukoseaufnahme des Fetus steht somit in engem Zusammenhang mit dem mütterlichen Blutzuckerspiegel, der hierdurch einen Einfluß auf die Insulinausschüttung des Fetus ausübt.

Die durch den Gestationsdiabetes beim Kind hervorgerufenen Komplikationen beschränken sich zumeist gemäß des Entstehungszeitraums der Erkrankung auf die post-embryonale Phase. Die perinatale Mortalitätsrate des Fetus ist bei Hyperglykämie der Mutter erhöht [American Diabetes Association 1996]. In zahlreichen Studien gilt die Makrosomie als Stellvertreter der gesamten perinatalen Morbidität. Es wurde gezeigt, daß die Wahrscheinlichkeit einer Makrosomie bei einem mittleren Blutglukosespiegel von mehr als 105 mg/dl signifikant erhöht ist [Langer 1988b]. Die durch den mütterlichen Stoffwechseldefekt bedingte fetale Hyperinsulinämie führt mit ihren anabolen Auswirkungen zu Makrosomieneigung sowie zu anderen metabolischen Problemen [Schaefer-Graf 2003, Coetzee 1979, O'Sullivan 1973b]:

- respiratorische Komplikationen (RDS) aufgrund einer gestörten Surfactantsynthese
- Hypoglykämie sowie Hypokalzämie
- Hyperbilirubinämie durch eine bei herabgesetzter Sauerstoffversorgung bei gestörten plazentaren Austauschvorgängen fetale Polyzythämie mit der Gefahr eines Kernikterus
- intrauteriner Fruchttod

Im weiteren Verlauf des Lebens sind die Prävalenz eines Typ 2-Diabetes [Pettitt 1988, Silverman 1995, Lindsay 2000a, Lindsay 2000b] sowie die einer Adipositas erhöht [Plagemann 1997].

## **1.9 Epidemiologie**

Die Angaben bezüglich der Prävalenz schwanken zwischen ca. 1 und 14 % [McMahon 1998, Kleinwechter 2000]. Diese starken Differenzen erklären sich z.T. durch die Häufigkeit eines (unentdeckten) Typ-2-Diabetes in der untersuchten Population. Auch die verschiedenen Diagnosekriterien (s.o.) ziehen unterschiedliche Zahlen nach sich. Magee et al haben beispielsweise festgestellt, daß die Modifizierungen der ursprünglichen O`Sullivan/Mahan-Kriterien nach Carpenter/Coustan zu einer Erhöhung der GDM-Prävalenz um 50 % führen [Magee 1993].

Desweiteren sind die Prävalenzen auch von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig. So haben z.B. Inderinnen elf Mal häufiger einen Gestationsdiabetes als kaukasische Europäerinnen [Kimmerle 2000].

## **1.10 Therapieansätze**

Das Ziel ist, die Wahrscheinlichkeit der mit einem Gestationsdiabetes assoziierten Morbidität möglichst zu verringern. Dies bedeutet primär, eine Euglykämie zu erreichen.

Dazu muß eine intensive ärztliche Betreuung, eine Ernährungsumstellung und ggf. eine medikamentöse Therapie erfolgen.

### **1.10.1 Ernährung**

Eine Ernährungsumstellung ist die Basistherapie bei Gestationsdiabetes [Durak 1990a].

#### **1.10.1.1 Energiezufuhr**

Ein Ansatz basiert auf den bekannten Zusammenhängen zwischen Übergewicht und Insulinresistenz.

Es gibt bisher keinen Konsens über die optimale Energiezufuhr, weder für die gesunde Schwangere, noch für die Gestationsdiabetikerin [Hollingsworth 1992, Jovanovic-Peterson 1992]. Frühere Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) mit 35 kcal/kg des aktuellen (= schwangeren) Gewichts mit einem 50-60 %-igen Kohlenhydratanteil waren nicht schwangerschaftsspezifisch, und führten zu exzessivem Übergewicht und Hyperglykämie bei Schwangeren. Diese Diät erforderte eine Insulintherapie bei der Hälfte der Patientinnen [Jovanovic-Peterson 1990, Mulford 1993] und basierte auf theoretischen Berechnungen eines angeblich ständig steigenden basalen Energiebedarfs (BMR, „basal metabolic rate“) [Hyttén 1971]. Dieser angebliche Bedarf ist inzwischen stark nach unten korrigiert worden [Durnin 1985].

Das gesunde Wachstum des Kindes ist ein wichtiges Kriterium, das seit Einführung der Ultraschallbiometrie zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Im Falle einer unkomplizierten Schwangerschaft scheint eine große Streubreite der mütterlichen Gewichtszunahme ohne Einfluß auf das Wohl des Kindes zu sein [Abrams 1990]. Indes haben mehrere Studien eine positive Korrelation zwischen mütterlicher Gewichtszunahme und Geburtsgewicht beobachtet, die für Unter- bzw. Normalgewichte ausgeprägter ist als für Übergewichte [Abrams 1986, Catalano 1998b]. Die optimale Gewichtszunahme der Schwangeren steht demnach etwa in inversem Verhältnis zum prägravidem Körpergewicht. Nach den Empfehlungen der ADA sollen Übergewichtige mit einem BMI  $> 29 \text{ kg/m}^2$  circa 7 kg, Untergewichtige mit einem BMI  $< 19,8 \text{ kg/m}^2$  circa 13-18 kg an Gewicht gewinnen im Verlauf der Schwangerschaft [Metzger 1991]. Hierfür empfiehlt die ADA eine aus dem prägravidem Körpergewicht errechnete Energiezufuhr

von 30 kcal/kg KG bei Normalgewichtigen, und von 24 kcal/kg KG bei Übergewichtigen (> 120% des Normalgewichts) [American Diabetes Association 2000]. Die Empfehlungen der DDG lehnen sich an die der ADA. Eine gezielte Gewichtsabnahme ist zu vermeiden. Hingegen ist eine Gewichtsstagnation bzw. leichte Gewichtsreduktion von 1 - 2 kg zu Beginn der Ernährungsumstellung unbedenklich. Die Beschränkung der Kohlenhydratmenge zur Verminderung der postprandialen Hyperglykämie soll 40 % der Tageskalorien nicht unterschreiten (nach dem Leitlinien-Register der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, die in diesem Zusammenhang die Arbeit von Major zitieren [Major 1998], s.u.).

Der bei übergewichtigen Gestationsdiabetikerinnen naheliegende Wunsch einer Kalorienreduktion ist problematisch. Ihr relativer Insulinmangel bewirkt bereits in sich eine gesteigerte Freisetzung von FFS und folglich eine gesteigerte Ketonkörperproduktion. Eine diesbezügliche Studie zeigte, daß eine um 50 % reduzierte Kalorienzufuhr zu einer ausgeprägten Ketonurie und Ketonämie führte [Knopp 1991], und somit nach Ansicht von Magee et al eine potentielle Gefahr für das Kind darstellt [Magee 1990]. Allerdings führte eine um nur 33 % reduzierte Energiezufuhr zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle ohne Ketonämie. Die Frage zu den negativen Auswirkungen der Ketonkörper wird kontrovers diskutiert [Churchill 1969, Rizzo 1991]. Eine Ketonurie tritt bei 10-20 % aller Schwangeren nach nächtlicher Nahrungskarenz auf, ohne dabei offensichtliche Schäden hervorzurufen [Mills 1988].

#### **1.10.1.2 Nahrungszusammensetzung**

Die Meinungen über die optimale Nahrungszusammensetzung gehen auseinander. Der postprandiale Blutglukosespiegel ist in erster Linie vom Kohlenhydratanteil einer Mahlzeit abhängig. Generell wird vom Verzehr zuckerhaltiger Nahrungsmittel abgeraten. Komplexe Kohlenhydrate und ballaststoffreiche Kost sind wegen des im Vergleich zu den schnellverdaulichen Kohlenhydraten langsameren Blutzuckeranstiegs zu bevorzugen. Der günstige Effekt einer hohen Mahlzeitenfrequenz (sechs Mal / Tag) wurde von Jenkins et al [Jenkins 1992] nachgewiesen.

Wegen der oben dargelegten Stoffwechseleränderungen scheint es logisch, durch eine Verringerung der Kohlenhydratzufuhr die beim Gestationsdiabetes erhöhten postprandialen Blutzuckerspitzen zu reduzieren. In einer Studie von Peterson stellte sich ein Zusammenhang zwischen dem Kohlenhydratanteil einer Mahlzeit und dem postprandialen 1-Stunden-Blutzuckerwert heraus [Peterson 1991]. Dieser war tageszeitabhängig und abends besonders

stark ausgeprägt. Um 1-Stunden-Blutzuckerwerte unter 120 mg/dl, äquivalent unter 6,67 mM, (Vollblut) zu erreichen, empfiehlt Petersen eine tageszeitabhängige Kohlenhydratzufuhr von 33 %, 45 % und 40 % für Frühstück, Mittag- und Abendessen respektive.

Die Kohlenhydrataufnahme soll ausreichen, um eine Ketonämie bzw. Ketonurie zu verhindern. Die Empfehlungen des kalifornischen Gesundheitsministeriums (1992) beinhalten einen auf drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten verteilten Kohlenhydratanteil von 40-45 %. Idealerweise soll dabei der Frühstücksanteil aufgrund der morgendlichen Kortisolausschüttung auf 15-30 g Kohlenhydrate beschränkt sein [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001, State of California Department of Health Services 1992].

Die Auswirkungen einer kohlenhydratreduzierten Ernährung bei Gestationsdiabetikerinnen wurden in einer Studie von Wijendran untersucht [Wijendran 1999]. Die durchschnittliche Zufuhr an Kohlenhydraten, Eiweiß und Fett betrug bei den Gestationsdiabetikerinnen 42 %, 21 % und 39 % respektive. Bei den Kontrollen waren es 53 %, 16 % und 33 %. Der Plasmaspiegel an FFS war bei den Gestationsdiabetikerinnen signifikant erhöht. Jovanovic stellte hierzu die Frage, ob dies eine Auswirkung der niedrigen Kohlenhydratzufuhr über den Mechanismus einer erniedrigten Insulinausschüttung, oder eine Folge des höheren Fettanteils in der Nahrung sei [Jovanovic 1999]. Montelongo et al und die DIEP-Study-Group konnten zeigen, daß der Plasmaspiegel des Ketonkörpers  $\beta$ -Hydroxybutyrat bei schwangeren Diabetikerinnen signifikant höher war als bei gesunden Schwangeren [Montelongo 1992, Jovanovic 1998]. Seit vielen Jahrzehnten wird diskutiert, welche Kohlenhydrat – Eiweiß – Fett – Relation die vorteilhafteste sei. Während manche Arbeitsgruppen eine Kohlenhydratrestriktion favorisieren, plädieren andere für einen relativ hohen Kohlenhydratanteil.

Die aktuellen Ernährungsempfehlungen des „Ausschusses Ernährung“ der DDG für Patienten mit Diabetes beinhalten eine Kohlenhydratzufuhr von 45 - 60 Energieprozent, und einen Fettverzehr von 25 - 35 %, und entsprechen den Ernährungsempfehlungen der „European Association for the Study of Diabetes“ (EASD) von 1995 [Ausschuß Ernährung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2000, Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes 1995]. Demgegenüber soll nach einer unten dargestellten Studie von Major die Kohlenhydratmenge bei Schwangeren 42 Energieprozent nicht überschreiten [Major 1998].

Insgesamt scheint eine individuelle Gestaltung des Ernährungsplans angesichts der Variabilität der glykämischen Reaktion sinnvoll [Peterson 1991]. Ausgewählte Studien zum Einfluß der Ernährung auf den Gestationsdiabetes sind in der unten stehenden Tabelle aufgelistet.

**Tabelle 2: Ausgewählte Studien zum Einfluß der Ernährung auf den Gestationsdiabetes**

Studie	Kollektiv	Methodik	Regime	Endpunkte	Ergebnis	Bemerkungen
[Li 1987]	Glukosetolerant (99) und IGT (59) (nach WHO-Klassifikation)	Blind, randomisiert <u>Energierestriktion</u> (bei 85) vs keine Behandlung (bei 73) B (29) = IGT und nicht-behandelt A (30) = IGT und behandelt	30-35 kcal/kgKG bei behandelten Gruppen  Keine Vorgaben bei Kontrollgruppen	Makrosomie (>90c.) Mittleres Geburtsgewicht > 4kg Kaiserschnitt  SSW bei Entbindung	Nicht signifikant B>A (3407g vs 3110g) B>A (4 vs 0)  39.8 (B) vs 38.8 (A)	Signifikante Unterschiede durch Energierestriktion bei IGT  Nachteil: Nahrungszusammensetzung undefiniert
[Magee 1990]	12 übergewichtige Gestationsdiabetikerinnen ca. 28 SSW Dauer 2 Wochen	Prospektiv randomisiert hospitalisiert <u>Energierestriktion</u>	2400 kcal (A) 1200 kcal (B)  50 % Kohlenhydrat („KH“) 30 % Fett 20 % Protein	Nüchtern glukose mittlere Glukose oGTT Nüchterninsulin Triglyceride FFS Glycerol Ketonkörper	Nicht signifikant B<A Nicht signifikant B<A Nicht signifikant Nicht signifikant B<A B verdreifacht	kleine Patientenzahl  nur metabolische Endpunkte
[Peterson 1991]	14 übergewichtige Gestationsdiabetikerinnen  32-36 SSW Dauer 10 Tage	Diät mit fester Kalorienzufuhr und <u>verschiedenen KH-Anteilen</u>	24 kcal/kgKG  Energieverteilung: 12,5 % Frühstück 28 % Mittagessen 28 % Abendessen Rest in 3 kleinen Zwischenmahlzeiten	Korrelation zw. KH-Anteil und 1-h postprand. BZ  1-h BZ-Zielwert: < 7,78 mM < 6,67 mM	Am stärksten beim Abendessen KH-Anteil: Früh: KH <45 % Mittag: KH <55 % Abend: KH <50 % Früh: KH <33 % Mittag: KH <45 % Abend: KH <40 %	Ausgeprägte intra- und interindividuelle Unterschiede → Argument für engmaschige BZ-Kontrolle

Studie	Kollektiv	Methodik	Regime	Endpunkte	Ergebnis	Bemerkungen
[Major 1998]	42 Gestationsdiabetikerinnen  24-28 SSW bis Entbindung	prospektiv nicht randomisiert <u>KH-Restriktion</u>  metabolische Kontrollen nach 6 Wochen	(A): <42 % KH Fett 25 % - 35 % Protein 25 % - 35 %  (B): 45 % <KH< 50% Fett 20 % - 30 % Protein 20 % - 30 %	HbA1c Nüchtern glukose postprand. Glukose LGA Kaiserschnitt Insulinbedarf	Nicht signifikant Nicht signifikant A<B A<B (9% vs 42%) A<B (3% vs 48%) A<B (1:7)	keine genaue Aufschlüsselung des Fett- und Proteinanteils
[Ilic 1999]	10 Gestationsdiabetikerinnen  29-34 SSW	Randomisiert cross-over <u>Einfluß gesättigter Fette</u>	Testmahlzeit mit 20 % des täglichen Energiebedarfs aus: 40 % KH 20 % Protein 40 % Fett: gesättigt (A) vs MUFA (B)	Blutzucker  Insulinspiegel  Lipidprofil  FFS	A<B nach 120 Min. A<B nach 180 Min. A<B nach 120 Min. B<A nach 180 Min.  Nicht signifikant  B<A	Schlußfolgerung: gesättigte Fette mildern den Glukose-anstieg bei Gestations- diabetikerinnen (unabhängig vom KH-Anteil)
[Romon 2001]	80 Gestationsdiabetikerinnen  24-28 SSW bis Entbindung	Prospektiv, nicht randomisiert <u>KH-Einfluß</u>	empfohlen: 55 % KH 30 % Fett 15 % Protein	Geburtsgewicht  LGA	neg. Korrelation mit KH-Einnahme  keine bei KH > 210g/d	schlechte Diät- Compliance bei 24 % . Ernährungsdaten nur aufgrund von zwei 3-tägigen Protokollen erhoben

<: signifikant weniger als

>: signifikant mehr als

### **1.10.2 Training**

Körperliches Training hat als begleitende therapeutische Maßnahme einen Stellenwert [Horton 1991, Bung 1991]. Es kann die Glukosetoleranz verbessern, und die Wahrscheinlichkeit einer Insulintherapie verringern. Dieses wird wahrscheinlich durch eine Erniedrigung der peripheren Insulinresistenz erreicht [Jovanovic-Peterson 1989, Rosas 1992].

Die Sicherheit der schwangeren Frau und des Fetus sind entscheidend bei dem Entschluß zur Trainingstherapie. Die Arm-Ergometrie stellt ein günstiges Verfahren dar, das Blutzuckerprofil der Gestationsdiabetikerin zu verbessern, ohne dabei jedoch fetale Bradykardien oder uterine Kontraktionen auszulösen [Veille 1985, Durak 1990b, Jovanovic-Peterson 1989].

### **1.10.3 Indikation zur medikamentösen Therapie**

Falls eine Ernährungsumstellung das Ziel der Euglykämie nicht erreichen kann, ist eine medikamentöse Behandlung indiziert.

Eine Insulintherapie wird initiiert, wenn anhand des Blutzuckertagesprofils der Nüchternwert und / oder die postprandialen 1- oder 2-Stunden-Grenzwerte überschritten werden. Die von dem American College of Obstetrics and Gynecology 1994 herausgegebene Empfehlung, ab einem Nüchternwert von 105 mg/dl (Plasma), eine Insulintherapie zu beginnen, muß nach der prospektiven Kohortenstudie von Langer et al [Langer 1991a] kritisch bewertet werden. Deren Ergebnisse zeigen eine Verdreifachung der Makrosomierate bei Patientinnen, deren Nüchternwerte zwischen 96 mg/dl und 105 mg/dl lagen, und die infolgedessen nicht mit Insulin, sondern mit diätetischen Maßnahmen behandelt wurden.

Statt des Nüchternwertes werden von anderen eher die postprandialen Blutzuckerwerte zur Indikation herangezogen. Mehrere Studien konnten zeigen, daß der 1-Stunden-Wert bei Diabetikerinnen im 3. Trimenon mit dem Geburtsgewicht korreliert [Jovanovic 2000b]. Bei einem 1-Stunden-Wert im Bereich von höchstens 120-140 mg/dl (Plasma) ist das Risiko einer Makrosomie gering [Major 1998, de Veciana 1995, Combs 1992, Jovanovic-Peterson 1991]. Durch die Durchführung einer Insulintherapie mit diesen Zielwerten wurde die Makrosomierate in einer breit angelegten Studie von Jovanovic von 18 % auf 7 % gesenkt [Jovanovic-Peterson 1997].

Auch der Tagesdurchschnitt des Blutzuckertagesprofils kann der Entscheidung über eine Insulintherapie dienen. Nach ihren Studien haben Langer et al den Gebrauch des Tagesmittelwertes statt der prä- und postprandialen BZ-Werte als einen besseren Prädiktor klinischer Komplikationen befürwortet [Langer 1994]. Dennoch hoben sie in einer späteren Übersicht über die sinnvolle Dauer eines Diätversuches die Vorteile des Gebrauchs der Nüchtern glukose im oGTT hervor (s.u.). Der eigentliche Grund hierfür ist die Notwendigkeit, nach Diagnosestellung, schnell zu handeln, um irreversible Schäden am Fetus zu vermeiden. Ultraschalluntersuchungen haben nämlich ein

beschleunigtes Wachstum der Feten diabetischer Mütter im frühen 3. Trimester (28.-30. SSW) nachweisen können [Ogata 1980, Langer 1991b]. Das Zeitfenster der Handlungsmöglichkeiten ist demnach beschränkt. Es wäre von großem Vorteil, anhand der Nüchtern glukose zügig eine Therapieempfehlung aussprechen zu können.

Später bemerkte Langer, daß die unterschiedlichen Kriterien teilweise die verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten widerspiegeln. Diese haben sich zunehmend verfeinert, so daß heutzutage die Mutter zunehmend in der Lage ist, ihre Blutzuckerkontrolle zu Hause und mehrmals täglich durchzuführen [Langer 1998].

### **1.11 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit**

Im Rahmen unserer Studie zur diätetischen Kontrolle des BZ-Spiegels sollen vorrangig nachfolgende Fragen beantwortet werden:

In welcher Weise realisieren Schwangere eine Ernährungsberatung?

Welche Auswirkungen hat eine kohlenhydratarme vs. -reiche Ernährung in bezug auf den Blutzuckerspiegel von Schwangeren mit und ohne Kohlenhydratintoleranz?

Welche Möglichkeiten und neuen Erkenntnisse liefert das neue kontinuierliche Meßsystem CGMS® in der ambulanten Anwendung?

## **2 PROBANDINNEN, MATERIALIEN UND METHODEN**

Die vorliegende Studie wurde durch das Ethikkomitee der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin genehmigt.

### **2.1 Kollektiv**

Im Zeitraum von Februar bis September 2001 wurden in der Schwangerenberatung des Virchow-Klinikums durch die Diabetes-Sprechstunde und durch Annoncen im redaktionellen Teil einiger Berliner Lokalzeitungen insgesamt 52 Probandinnen für die Studie rekrutiert.

Sie wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt, und haben ihre schriftliche Zustimmung gegeben.

#### **2.1.1 Einschlußkriterien**

Eingeschlossen wurden Schwangere zwischen der 24. und 35. Schwangerschaftswoche, mit negativer Anamnese hinsichtlich eines GDM, sowie Schwangere mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) oder mit diagnostiziertem, diätpflichtigem Gestationsdiabetes.

#### **2.1.2 Ausschlußkriterien**

Andere schwere Stoffwechselerkrankungen, insbesondere ein Typ-1- oder Typ-2-Diabetes Mellitus, sowie Mehrlingsschwangere wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Da eine ausreichende Verständigung notwendig war, mußten Frauen mit unzureichenden Deutschkenntnissen in Wort und Schrift von der Teilnahme ausgeschlossen werden.

### **2.2 Ernährung**

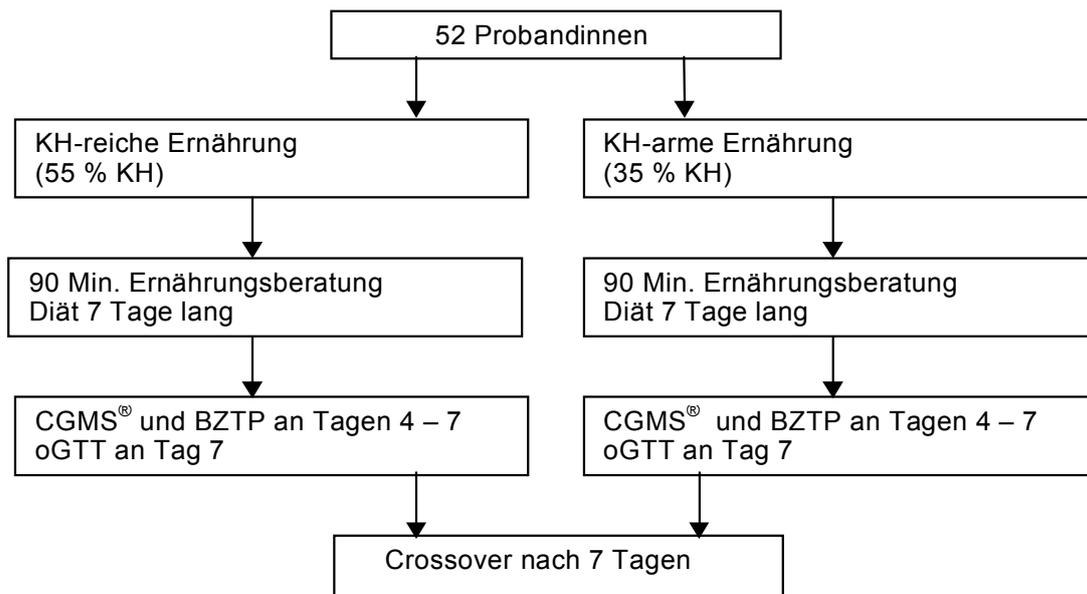
#### **2.2.1 Randomisation und Beratung**

Die Schwangere wurde in einer ca. 1,5-stündigen Ernährungsberatung über das jeweilige Ernährungsregime unterrichtet, und zwar über eine entweder kohlenhydratreiche oder -arme Ernährung. Die jeweilige Reihenfolge wurde randomisiert und in Form eines Cross-over Design, mit Wechsel vor der jeweiligen Studienwoche, festgelegt.

In der Ernährungsberatung stand anfänglich eine Ernährungsanamnese im Vordergrund, um bei der Schwangeren die individuellen Gewohnheiten deutlich werden zu lassen. Eine detaillierte Befragung zur Ermittlung der durchschnittlichen Kalorien- und Kohlenhydrataufnahme wurde zur Analyse des Ist-Zustandes vorgenommen. Dabei wurde auch geklärt, inwieweit die Probandin schon in der Lage war, Nahrungsmittel in Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratträger einzuteilen.

Es wurde ermittelt, inwieweit die Nahrungsaufnahme mahlzeitenbezogen war, und wieviele Mahlzeiten pro Tag durchschnittlich verzehrt wurden. Eventuelle Besonderheiten wie Schichtdienste, schwierige soziale Verhältnisse oder Abneigungen gegenüber bestimmten Speisen wurden erfragt, und ebenso wie alle anderen gewonnenen Erkenntnisse in dem individuellen Ernährungsplan berücksichtigt.

Der Energiebedarf wurde bei vor der Schwangerschaft normalgewichtigen Frauen (BMI bis 27) mit 30 kcal/kg des prägraviden Körpergewichtes (KG) berechnet. Bei vor der Schwangerschaft Übergewichtigen (BMI  $\geq$  27) reduzierte sich die Menge auf 25 kcal / kg KG.



**Flußdiagramm zum Studiendesign**

### 2.2.2 Allgemeine Empfehlungen

Die Austauschereinheit BE/KE (Broteinheit/Kohlenhydrateinheit) ist nicht als Berechnungseinheit, sondern als Schätzeinheit zur praktischen Orientierung bei der Ernährungsplanung anzusehen. Die Probandinnen wurden anhand einer Kohlenhydrataustauschtabelle mit den Nahrungsmitteln vertraut gemacht, die Kohlenhydrate in verdaulicher Form enthalten, und die in BE/KE berechnet werden müssen. Zur Verdeutlichung des möglichen Kohlenhydrataustausches wurden Abbildungen mit Kohlenhydratportionen von 1 bzw. 2 BE herangezogen. Die Schwangeren wurden darüber aufgeklärt, in beiden Wochen Zucker weitestgehend durch Süßstoff auszutauschen, den Verzehr von Fruchtsäften möglichst zu vermeiden und den von Obst grundsätzlich auf eine Menge von 2-3 BE pro Tag zu beschränken. Sie wurden über die auf den Blutzuckerspiegel günstigen Effekte komplexer Kohlenhydrate hingewiesen, und aufgefordert, so weit schmackhaft, Vollkornprodukte wegen des hohen Ballaststoffgehaltes zu bevorzugen. Bezüglich des Verzehrs der leicht resorbierbaren Kohlenhydrate wurde ihnen empfohlen, diese mit der gleichzeitigen Aufnahme von Fett oder Eiweiß zu kombinieren, um eine allzu rasche Resorption zu verhindern.

Fett- und Eiweißmengen wurden nicht vorgeschrieben, um die Studienbedingungen für die Probandinnen praktikabel zu machen. Ihnen wurde eine regelmäßige Mahlzeiteneinnahme mit einer Frequenz von ca. sechs pro Tag empfohlen.

An sechs aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche sollten die Probandinnen ein Ernährungsprotokoll führen, indem sie jedes einzelne Lebensmittel getrennt vor dem Verzehr abwogen, und direkt im Protokoll notierten. Es wurde um eine möglichst genaue Beschreibung des Nahrungsmittels gebeten unter Angabe z.B. des Markennamens und des Fettgehalts, besonders bei Milchprodukten und Aufschnitt. Die Probandinnen erhielten für die Dokumentation entsprechend entworfene Protokollbögen und eine Digitalwaage mit Taraeinstellung (TCM©, 22290 Hamburg; Meßteilung: 1 Gramm, Toleranzen  $\pm 3$  Gramm). Sie konnten somit ihre verzehrte Kohlenhydratmenge in Form von Broteinheiten bestimmen, und ihre Mahlzeiten an der vorgegebenen BE-Menge ausrichten. Während der gesamten Zeit stand die Studienleitung in regelmäßigem telephonischen Kontakt mit der Probandin, um Rückfragen zu erleichtern.

### **2.2.3 Empfehlungen zum Kohlenhydratverzehr**

Um eine möglichst große Trennung bezüglich des Kohlenhydrat („KH“-)Anteils zwischen beiden Wochen zu erreichen, erfolgte die Beratung mit Zielwerten von 35 % der Energiezufuhr in Form von Kohlenhydraten in der kohlenhydratreduzierten Woche, bzw. 55 % in der kohlenhydratreichen Woche.

Um diese Ziele zu erreichen sollten in der kohlenhydratreichen Woche möglichst große Mengen von Brot, Nudeln, Reis und Kartoffeln, in der kohlenhydratarmen hingegen eher Quark, Eier, Käse, Fisch- und Fleischprodukte verzehrt werden.

### **2.2.4 Ernährungsanalyse**

Die mit Hilfe der exakten Wiegemethode erhobenen Ernährungsprotokolle der Probandinnen wurden mittels der Ernährungssoftware Prodi 4.5/03® ausgewertet. Dieses Programm errechnet anhand der von Souci / Fachmann / Kraut zugrundegelegten Daten von bis zu ca. 4000 Lebensmitteln aus der Industrie die jeweiligen Nährstoffanteile [Souci 1989]. Es wurden insbesondere die Durchschnittsberechnungen des Kaloriengehaltes und der jeweiligen Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißanteile ausgewertet. Die Nährstoffangaben wurden hierzu für jeden Protokolltag getrennt berechnet, und es wurde der Durchschnitt aus den sechs Tagen errechnet. Die Mengenangaben erfolgten mehrheitlich nach den protokollierten Grammangaben. Für den Fall einer nur ungefähren Gewichtsbestimmung wurden die von den Autoren der Nährstofftabellen ermittelten Durchschnittswerte zugrunde gelegt. Die Flüssigkeitsaufnahme wurde nur bei kalorienhaltigen Produkten berücksichtigt.

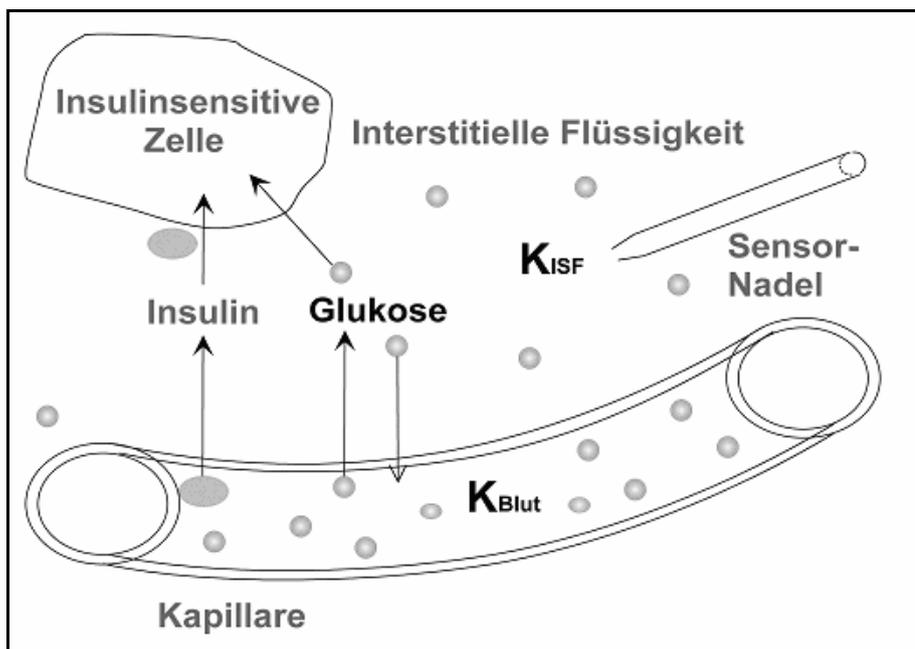
## 2.3 Blutzuckerdiagnostik

Die Probandinnen erhielten am 4. Tag der jeweiligen Woche für drei Tage den Blutzuckersensor CGMS® („Continuous Glucose Monitoring System“, Firma Minimed, 55118 Mainz), und dazu das Blutzucker-Handmeßgerät Accutrend® (Firma Roche Diagnostics, 68298 Mannheim).

Nach Ablauf der jeweiligen Woche erfolgte bei allen eine Blutentnahme. Ein 75 g-oGTT wurde bei den bereits vorab als IGT Klassifizierten sowie bei den für kohlenhydratstoffwechselgesund Erachteten durchgeführt. Bei bereits vor Studienbeginn diagnostizierten Gestationsdiabetikerinnen wurde kein weiterer Test durchgeführt. Bei den anderen wurde der oGTT der kohlenhydratreichen Woche zur Klassifikation zugrundegelegt, da die Leitlinien eine kohlenhydratreiche Kost vor dem oGTT empfehlen [O'Sullivan 1992, Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001].

### 2.3.1 Das kontinuierliche Glukosemeßsystem (CGMS®)

Beim verwendeten System wird primär nicht die Konzentration der Glukose im Blut ( $K_{\text{Blut}}$ ), sondern die in der interstitiellen Flüssigkeit ( $K_{\text{ISF}}$ ) gemessen.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung zur CGMS®-Messung**

(angelehnt an Rebrin [Rebrin 1999])

## **Biochemische Grundlagen**

In der Sensornadel wird Wasserstoffperoxid enzymatisch mittels Glukoseoxidase erzeugt. Die Produktionsrate zeigt eine weitgehend lineare Abhängigkeit vom Glukosespiegel. Der oxidative Elektronentransfer erzeugt einen meßbaren Strom, der der ISF-Glukosekonzentration entspricht. Mit Hilfe der mit einem Handmeßgerät (Accu-Check®) ermittelten Blutzuckerwerte wurden mehrere Normierungen auf den tatsächlichen Blutglukosespiegel pro Tag durchgeführt, um diese Strommessungen zuverlässig in Blutglukosewerte zu übersetzen.

## **Physiologische Grundlagen**

Glukose gelangt mittels erleichterter Diffusion durch die Kapillarmembran aus dem Blut in die ISF und umgekehrt. Die ISF gilt als Kompartiment zwischen Kapillare und insulinsensitiver Zelle. Die Glukoseaufnahme in insulinsensitive Zellen wird physiologischerweise durch einen Anstieg der Insulinkonzentration beschleunigt. Rebrin konnte einen parallelen Verlauf des Sensorstroms mit der Glukosekonzentration  $K_{\text{Blut}}$  im Blut messen, gegebenenfalls mit Zeitverzögerungen von ca. 10 Minuten [Rebrin 1999].

## **Durchführung**

Die kontinuierliche Blutzuckermessung erfolgte über einen im abdominellen Unterhautfettgewebe eingesetzten Sensor. Dieser war über ein Kabel mit einem die Meßergebnisse speichernden Monitor verbunden. Die vorgesehene Meßdauer lag bei 72 Stunden. Nach Abnahme des Systems wurden die Daten mittels der dazugehörigen firmeneigenen Software in graphischer Form als Blutzuckerkurven im 3-Tagesverlauf dargestellt.

## **Auswertung**

Aus den im Verlauf von 3 Tagen gewonnenen Daten wurden die 48 Stunden mit den geringsten Störungen ausgewählt, und in folgende BZ-Gruppen, bezogen auf 24 Std. (= 1440 Min.) umgerechnet:

Blutzuckerwerte

- unter 50 mg/dl
- unter 60 mg/dl
- zwischen 60 und 120 mg/dl
- über 120 mg/dl
- über 140 mg/dl
- über 160 mg/dl
- als Area under the curve („AUC“) in min\*mg/dl

Die AUC wird als die Fläche unter der Meßkurve definiert. Sie ist somit gleich dem Integral der Meßwerte über die Zeit.

### **2.3.2 Blutzuckertagesprofil**

Die Probandin erstellte an den zwei mal drei Tagen, an denen sie das kontinuierliche Meßsystem trug, ein Blutzuckertagesprofil. Ihr wurde dafür ein Accutrend®-Gerät mit den dazugehörigen Teststreifen und einer Stechlanzette ausgehändigt. Dazu lautete die Anweisung, an insgesamt sechs Zeitpunkten pro Tag den Glukosegehalt ihres Kapillarblutes zu messen: einmal nüchtern, jeweils 30 Minuten vor einer Hauptmahlzeit, und jeweils 2 Stunden postprandial. Diese Meßwerte wurden zur Kalibrierung des Minimed-Sensors in den Monitor eingegeben.

### **Bewertung**

Das BZTP wurde als konventionelle Methode zur Beurteilung der Auswirkungen der Diäten im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Insulintherapie herangezogen. Dafür wurden die BZTP-Werte von 2 Tagen pro Woche herangezogen. Als Indikation galten insgesamt zwei erhöhte Werte. Die Grenzwerte, die denen der DDG-Leitlinien entsprechen, waren wie folgt:

- Nüchtern - und präprandiale Werte  $\geq 90$  mg/dl
- 2-Stunden - postprandiale Werte  $\geq 120$  mg/dl

In dieser Studie wurde das Profil desweiteren anhand folgender Kriterien ausgewertet:

- Höhe des Nüchternwertes
- Anzahl der erhöhten Werte pro Tag und
- Mittelwert der in einem Tagesverlauf gemessenen Werte

### **Compliance**

Mit dem Ziel, die Güte der Messungen, d.h. sowohl die zeitliche Genauigkeit als auch die Anzahl der Messungen zu bewerten, wurde ein Ranking-System eingeführt. Dabei wurde für jeden Wert an sich und für den korrekten Abstand zur Nahrungsaufnahme ( $\pm 15$  Minuten) jeweils ein Punkt vergeben. Ein optimal durchgeführtes BZTP erforderte sechs Messungen. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug somit zwölf pro Tag. Die Punktsommen wurden folgendermaßen bewertet:

- 9 – 12 Punkte                   → sehr gute
- 5 – 8 Punkte                   → mäßige
- weniger als 5 Punkte       → schlechte Compliance

### 2.3.3 Oraler Glukosetoleranztest

Bei den Probandinnen, die bei Studienbeginn noch keinen oGTT erhalten hatten, oder bei denen eine IGT diagnostiziert worden war, erfolgte am Ende der jeweils kohlenhydratarmen und -reichen Woche ein oGTT. Die Probandin erschien dazu morgens nüchtern nach einer mindestens zehnstündigen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz. Nach Abnahme des Nüchternblutzuckers wurden der Probandin 75 g eines Oligosaccharidgemisches in 300 ml Flüssigkeit (Dextro® O.G.-T., Hoffmann-La Roche AG, 79639 Grenzach-Wyhlen) verabreicht. Diese wurde binnen fünf Minuten ausgetrunken. Weitere Blutentnahmen erfolgten nach einer und nach zwei Stunden. Zur Blutzuckerbestimmung wurde kapilläres Vollblut mit der photometrischen Hexokinase-Methode untersucht. Die Bewertung der Meßwerte erfolgte anhand folgender Grenzen, angelehnt an O'Sullivan/Mahan [O'Sullivan 1963]:

**Tabelle 3: oGTT-Grenzwerte der Studie**

Meßzeitpunkt	Grenzwert (mg/dl)
nüchtern	90
nach 60 Minuten	165
nach 120 Minuten	145

Ein erhöhter Wert wurde als eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) bezeichnet. Bei zwei oder drei erhöhten Werten wurde die Frau als Gestationsdiabetikerin klassifiziert.

#### 2.3.3.1 Gruppeneinteilung

Die Zuordnung der Schwangeren zu den Gruppen

- Kontrolle
- IGT (eingeschränkte Glukosetoleranz)
- Gestationsdiabetes

erfolgte gemäß der im oGTT erhobenen Ergebnisse, wie in Abschnitt 2.3.3 erläutert.

## 2.4 Erhebung der Patientinnendaten

### 2.4.1 Alter

Das Alter der Probandinnen bezieht sich auf den Zeitpunkt des Studienbeginns.

### 2.4.2 Herkunftsländer

Die jeweiligen Volkszugehörigkeiten wurden in folgenden Kategorien verschlüsselt: deutsch, türkisch, polnisch, russisch, arabisch, jugoslawisch und nordamerikanisch.

### **2.4.3 Größe und Gewicht**

Die Größe und das aktuelle Körpergewicht wurden im Rahmen der Rekrutierung gemessen. Das prägravid Körpergewicht (KG) wurde anamnestisch erfragt. Der prägravid Body Mass Index (BMI) wurde nach der Formel berechnet:

$$\frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe}^2 (\text{m}^2)}$$

Die Gewichtszunahme wurde aus der Differenz des bei Studienbeginn aktuellen und des prägravid Körpergewichts ermittelt.

### **2.4.4 Geburtsanamnese**

Die Geburtsanamnese umfaßte die Erfragung von Parität und Gravidität, wobei zu Parität auch die aktuelle Schwangerschaft gezählt wurde. Aborte, Frühgeburten und Interruptiones konnten anhand der Datenbank nicht voneinander differenziert werden.

### **2.4.5 Nikotin- und Alkoholkonsum**

Alkohol- und Nikotinkonsum wurden anamnestisch erfragt. Die Angaben zu den täglich gerauchten Zigaretten während der Schwangerschaft wurden bei ungenauen Mengenangaben auf den höchst genannten Wert festgelegt.

## **2.5 Geburt**

### **2.5.1 Schwangerschaftsdauer**

Die Schwangerschaftsdauer wurde zumeist aus dem ärztlichen Entlassungsbrief entnommen. Bei den im Virchow-Klinikum Entbundenen wurde auf das Geburtendokumentationssystem Gebdat® (Data Systems & GMT, 60528 Frankfurt a. M.) zurückgegriffen.

### **2.5.2 Geburtsverlauf und –modus**

Bezüglich der Entbindung wurden eine Geburtseinleitung, der Geburtsmodus und die Indikation für ein eventuell operatives Vorgehen erfragt. Die Modi wurden unterteilt in

- spontan
- Vakuumentraktion / Löffel (n. Saling) / Zange
- primäre sectio caesarea
- sekundäre sectio caesarea

## **2.6 Erhebung der kindlichen Daten**

An Kindsdaten wurden Apgar-Werte nach 1/5/10 Minuten, Geburtsgröße und -gewicht, arterielle und venöse Nabelschnur-pH-Werte, sowie der eventuelle Grund einer Verlegung des Kindes auf die Neonatologie in Erfahrung gebracht.

## **2.7 Bestimmung der Laborparameter**

Die erforderlichen 100 µl Kapillarblut wurden aus der zuvor desinfizierten Fingerbeere entnommen. Danach wurde das Blut mit 1 ml Perchlorat enteiweißt und zehn Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit 100 µl der Reaktionslösung Gluko-quant® der Firma Boehringer Mannheim (68298 Mannheim) versetzt, und daraufhin photometrisch bei 365 nm bestimmt (Beckmann DU – 70 ® Spectrophotometer).

Zusätzlich wurde der HbA1c mittels Säulenchromatographie (HPLC) der Firma Biorad (München) ermittelt.

Alle weiteren Messungen erfolgten im Zentrallabor des Virchow-Klinikums.

## **2.8 Datenverarbeitung**

### **2.8.1 Software**

Der statistischen Datenverarbeitung diente das Produkt SPSS for Windows®, Version 11.0 der Firma SPSS Software GmbH (81669 München).

Die Analysen der Ernährungsprotokolle wurde mit dem Produkt Prodi 4.5/03® (© Nutriscience GmbH, 76137 Karlsruhe) durchgeführt.

### **2.8.2 Statistische Testverfahren**

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Die Schätzung einiger Parameter erfolgte mittels Konfidenzintervallen. Die verwendeten Testverfahren wurden entsprechend der Skalierung und Verteilung der Daten und Verbundenheit der Stichproben ausgewählt (t-Test, Wilcoxon-, Mann-Whitney-U-Test und Mc Nemar-Test). Um Verlaufsdaten zwischen den Gruppen zu bewerten, wurde eine parameterfreie Varianzanalyse (nach Brunner) verwendet. Wenn nötig wurden exakte Testverfahren herangezogen. Ein  $p < 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Probandinnendaten

##### 3.1.1 Allgemeine Daten

###### *Altersverteilung*

Die Altersverteilung weist einen Median und Mittelwert von 30 Jahren auf. Das Minimum liegt bei 19, das Maximum bei 42 Jahren. Das Alter von 48 % der Probandinnen lag unter 30 Jahren (n = 25). Bei 27 % lag das Alter zwischen 30 und 35 Jahren (n = 14). 25 % waren älter als 35 Jahre (n = 13) (s. Tabelle 4).

###### *Nationalität*

83 % (n = 43) der Schwangeren waren deutscher Abstammung. Der Anteil nicht-deutscher Nationalitäten am Kollektiv betrug 17 % (n = 9), und teilte sich auf in je eine Polin, eine Araberin, eine Jugoslawin, eine Nordamerikanerin, zwei Russinnen und drei Türkinnen.

Aufgrund dieser überwiegend deutschen Zusammensetzung wird auf einen Nationalitätenvergleich in der weiteren Auswertung verzichtet.

###### *Schwangerschaftswoche*

Die Frauen waren bei Studienbeginn durchschnittlich in der 30. Schwangerschaftswoche, mit einer Verteilung zwischen der 24. und 35. Woche (s. Tabelle 4).

###### *Körpergröße*

Der Median der Körpergröße liegt bei 166 cm mit einer Spannweite von 150 bis 180 cm (s. Tabelle 4).

###### *Gewicht*

Das durchschnittliche prägravid Körpergewicht betrug 65 kg mit einer Spannweite von 45 bis 102 kg. Der prägravid Body-Mass-Index hat einen Median von 23 kg/m<sup>2</sup>. 21 % (n = 11) der Probandinnen wurden mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig eingestuft.

Das aktuelle Körpergewicht betrug durchschnittlich 73 kg mit einer Spannweite von 53 bis 109 kg. Der Median der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft liegt bei 9 kg, mit einer Spannweite von 3 bis 23 kg. 10 % hatten mehr als 17,4 kg zugenommen (s. Tabelle 4).

### *Parität*

64 % der Probandinnen (n = 33) waren Erstgebärende,  
37 % der Probandinnen (n = 19) waren Multiparae.

### *Alkohol*

Keine der Probandinnen gab auf Nachfrage an, Alkohol zu konsumieren.

### *Nikotin*

47 Frauen gaben an, nicht zu rauchen; 5 Probandinnen bezeichneten sich als Gelegenheitsraucher.  
In dieser Gruppe ließen sich keine Besonderheiten feststellen.

### *Vorerkrankungen*

Bei 40 Probandinnen waren keine Vorerkrankungen bekannt, sieben gaben an, früher eine Schilddrüsenerkrankung gehabt zu haben ( 5 mal Hypo-, 2 mal Hyperthyreose). Deren Schilddrüsenwerte zeigten während des Studienverlaufs eine euthyreote Stoffwechselsituation. Zwei Frauen gaben an, eine Hypercholesterinämie zu haben, die medikamentös eingestellt war. Es wurden keine weiteren Anamnesen von früheren Stoffwechselerkrankungen erhoben. Ein Hypertonus wurde während der Studiendauer bei keiner Probandin festgestellt.

**Tabelle 4: Probandinnendaten**

	Alter	Größe (cm)	Prägravid Gewicht (kg)	BMI (kg / m <sup>2</sup> )	Gewicht aktuell (kg)	Gewichts- zunahme (kg)	SSW bei Studienbeginn
MW ± SD	30,3 ± 5,4	166 ± 6,4	64,7 ± 11,8	23,6 ± 4,3	75,3 ± 12,2	10,5 ± 4,3	30,0 ± 3,1
Min	19	150	45	18	53	3	24
Max	42	180	102	37	109	23	35
Perz. 25	26	162	57	20	67	8	27
50	30	165	63	23	73	9	30
75	35	170	70	26	83	13	32
90						17	

### 3.1.2 Aufteilung nach Glukosetoleranz

#### 3.1.2.1 Probandinnen nach Gruppen

Die Probandinnen wurden gemäß der Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztests in drei Gruppen aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.3.3.1). Diese bestanden aus

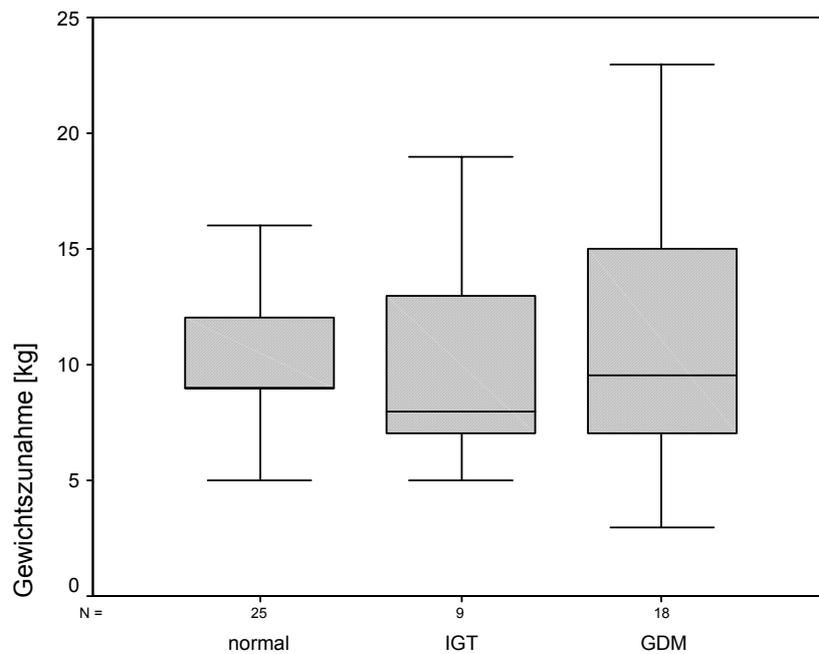
- 25 Kontrollen (Kontrollen)
- 9 Frauen mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT)
- 18 Gestationsdiabetikerinnen (GDM)

Zwischen diesen drei Gruppen ergaben sich bezüglich der Altersverteilung keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,558$ ) (s. Tabelle 5). Weder die Größe der einzelnen Gruppenmitglieder noch deren Schwangerschaftswoche bei Studienbeginn wiesen signifikante Unterschiede auf ( $p < 0,499$  bzw.  $0,525$ ).

Bei den gewichtsbezogenen Auswertungen ergaben sich signifikante Unterschiede in den folgenden Merkmalen (s. Tabelle 5):

- das prägravid Körpergewicht der Gestationsdiabetikerinnen war signifikant höher als das der anderen ( $p < 0,033$ ), mit einem Mittelwert bei den Kontrollen von 61 kg und einem von 71 kg bei den GDMs.
- der prägravid BMI bei den GDMs war entsprechend signifikant höher als bei den anderen, mit einem MW von 26 gegenüber einem von 22 ( $p < 0,03$ ).
- das bei Studienbeginn aktuelle Schwangerschaftsgewicht war bei den GDMs deutlich höher als bei den anderen, mit einem Durchschnittsgewicht von 82 kg gegenüber 71 kg für die Kontrollen ( $p < 0,016$ ).

Die Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf selbst ist zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich ( $p < 0,617$ ).



**Abbildung 4: Gewichtszunahme der Gruppen**

*Parität*

Unter den Kontrollen waren 32 % Multiparae, unter den IGTs waren es 22 %. In der Gruppe der GDMs waren 50 % Multiparae.

*Anamnestic Angaben zur Kohlenhydratintoleranz*

Komplikationen in früheren Schwangerschaften in Form einer Kohlenhydratintoleranz traten bei einer Probandin aus der Kontrollgruppe und bei drei Frauen aus der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen auf.

Ein Diabetes mellitus bei Verwandten ersten Grades war insgesamt fünf Teilnehmerinnen bekannt, davon gehörten zwei zur Kontrollgruppe und drei zur Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen.

**Tabelle 5: Probandinnendaten nach Gruppen**

	<b>Normal</b> n = 25	<b>IGT</b> n = 9	<b>GDM</b> n = 18	p - Wert
<b>Alter</b>	29,8 ± 5,2	29,6 ± 6,7	31,4 ± 5,2	0,558
Min / Max	23 / 42	19 / 41	22 / 41	
Med/ IQB	29 / 8	28 / 10,5	30,5 / 9	
<b>Altersverteilung &lt;30 J.</b>	13	5	7	0,850
30 – 35 Jahre	7	2	5	
>35 Jahre	5	2	6	
<b>Größe (cm)</b>	167 ± 6,6	165,3 ± 2,8	163,9 ± 7,3	0,499
Min / Max	154 / 180	161 / 170	150 / 175	
Med/ IQB	168 / 7,5	165 / 4,5	165 / 15,25	
<b>Gewicht vor SS (kg)</b>	60,6 / 7,2	63,8 / 11,7	70,9 / 14,6	<b>0,033</b>
Min / Max	46 / 75	50 / 87	45 / 102	
Med/ IQB	60 / 8	60 / 17,5	67,5 / 18	
<b>BMI ( kg/m<sup>2</sup> )</b>	21,8 ± 3	23,3 ± 3,6	26,4 ± 5,0	<b>0,003</b>
Min / Max	18 / 30	18 / 30	19 / 37	
Med/ IQB	21,1 / 2,6	22,4 / 5,7	25,2 / 6,4	
<b>Gewicht bei Beginn (kg)</b>	70,9 ± 8,4	73,7 ± 11,7	82,2 ± 14,3	<b>0,016</b>
Min / Max	53 / 89	61 / 95	54 / 109	
Med/ IQB	71 / 7	73 / 20	82,5 / 19,5	
<b>Gewichtszunahme (kg)</b>	10,2 ± 3,0	9,9 ± 4,3	11,3 ± 5,9	0,617
Min / Max	5 / 16	5 / 19	3 / 23	
Med/ IQB	9 / 3	8 / 6	9,5 / 9,3	
<b>Schwangerschafts- woche bei Beginn</b>	26,9 ± 3,1	29,8 ± 3,5	30,7 ± 3,0	0,525
Min / Max	24 / 35	24 / 34	25 / 35	
Med/ IQB	30 / 5	30 / 6	30,5 / 6,3	
<b>HbA1c</b>	5,0 ± 0,3	5,0 ± 0,7	5,3 ± 0,4	<b>0,036</b>
Min / Max	4,5 / 5,8	3,4 / 6,0	4,5 / 6,1	
Med/ IQB	5,0 / 0,4	5,1 / 0,6	5,3 / 0,4	

### 3.1.2.2 Geburt und kindliche Daten

Die Kontrollen wurden zu 80 % spontan entbunden (n = 20), jeweils 8 % (n = 2) wurden mit sekundärer Sectio bzw. Vakuumentextraktion entbunden. Eine Frau wurde mittels Zange entbunden. In dieser Gruppe traten bei 88 % (n = 22) keine Geburtskomplikationen auf. Bei je einer Frau traten unter der Geburt ein Dammriss 3. Grades, ein pathologisches CTG bzw. eine Nabelschnurumschlingung auf.

In der Gruppe der IGTs wurden 89 % spontan entbunden (n = 8), und eine Frau hatte eine sekundäre Sectio. In dieser Gruppe gab es keine Geburtskomplikationen.

Unter den GDMs wurden 67 % spontan entbunden (n = 12), eine Frau hatte eine primäre und drei Frauen (17 %) eine sekundäre Sectio. 11 % (n = 2) wurden per Vakuumentextraktion entbunden. Von den Gestationsdiabetikerinnen hatten 83 % keine Geburtskomplikationen (n = 15). Eine Frau hatte eine Präeklampsie und eine weitere litt an epileptischen Anfällen.

Die Kinder wurden alle zwischen der 36. und 42. Woche entbunden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, der Median lag einheitlich bei 40.

Das Geburtsgewicht zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, der Mittelwert für die Kinder der GDMs lag bei 3579 g gegenüber 3374 g für die Kontrollen.

Demgegenüber waren die Neugeborenen der GDMs signifikant größer als die der anderen Gruppen, mit einem Mittelwert von 52,4 cm gegenüber 50,4 cm für die Kontrollen ( $p < 0,041$ ).

**Tabelle 6: Kindliche Daten nach Gruppen**

	<b>Normal</b> n = 25	<b>IGT</b> n = 9	<b>GDM</b> n = 18	p - Wert
<b>SSW bei Entbindung</b>	39,6 ± 1,7	39,3 ± 1,1	39,9 ± 1,5	0,424
Min / Max	37 / 42	38 / 41	36 / 42	
Med/ IQB	40 / 2,5	40 / 2	40 / 2	
<b>Größe Kind (cm)</b>	50,4 ± 1,9	51 ± 3,0	52,4 ± 2,3	<b>0,041</b>
Min / Max	45 / 53	46 / 55	48 / 57	
Med/ IQB	50 / 2,5	52 / 5	52 / 3,5	
<b>Gewicht Kind (Gramm)</b>	3374 ± 435	3430 ± 407	3579 ± 642	0,327
Min / Max	2290 / 4060	2910 / 3960	1950 / 4410	
Med/ IQB	3330 / 720	3450 / 825	3560 / 830	

Im Folgenden wird der Einfluß einer Ernährungsberatung auf den mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsel untersucht. Mit der Empfehlung, in der kohlenhydratarmen Woche 35 und in der kohlenhydratreichen 55 Energieprozent in Form von Kohlenhydraten zu decken, wurden die dabei jeweils erhobenen

- Blutzuckertagesprofile und die
  - kontinuierlich gemessenen Blutzuckerkurven
- ausgewertet.

### 3.2 Umsetzung der Ernährungsempfehlung

Im klinischen Alltag werden Ernährungsempfehlungen ausgegeben, deren tatsächliche Umsetzung i.A. nicht überprüft wird. Bei den Analysen der Umsetzung der Empfehlungen anhand der selbstgeführten Ernährungsprotokolle waren insbesondere die Kalorienaufnahme und die Zufuhr der Kohlenhydrat-, Protein- und Fettmengen interessant.

Bei Betrachtung der jeweiligen Umsetzung ohne Gruppeneinteilung zeigt sich, daß sich die Kohlenhydrataufnahme in der kohlenhydratreichen Woche tatsächlich signifikant erhöht hat, und zwar von im Mittel  $170 \pm 34$  auf  $256 \pm 38$  g/Tag ( $p < 0,001$ ). Der Kohlenhydratanteil betrug in der

kohlenhydratarmen Woche durchschnittlich 39 % mit einer Spanne von 27 bis 56 %. In der kohlenhydratreichen Woche lagen Mittelwert und Median bei 50 %, mit einer Spanne von 37 bis 62 % (siehe Abb.6).

Allerdings hat sich in der kohlenhydratreichen Woche nicht nur die Kohlenhydrataufnahme, sondern auch die Kalorienaufnahme signifikant von durchschnittlich  $1818 \pm 376$  auf  $2135 \pm 352$  kcal/d erhöht ( $p < 0,001$ ), wobei keine signifikanten Unterschiede in den absoluten Protein- und Fetteinnahmen beobachtet wurden.

**Tabelle 7: Analyse der Ernährungsprotokolle**

N = 52	<b>KH-arm</b>	<b>KH-reich</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Kcal / Tag</b> <sup>a</sup>	$1818 \pm 376$	$2135 \pm 352$	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max <sup>b</sup>	1243 / 2968	1311 / 2750	
Med / IQB <sup>c</sup>	1840 / 485	2107 / 525	
<b>Kcal / kgKG</b>	$24,4 \pm 4,5$	$28,8 \pm 5,2$	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max	15 / 34	17 / 39	
Med / IQB	24,4 / 6,4	28,7 / 8,1	
<b>KH / Tag (g)</b>	$170 \pm 34$	$256 \pm 38$	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max	109 / 272	185 / 353	
Med / IQB	166 / 43	253 / 53	
<b>Protein / Tag (g)</b>	$89 \pm 24$	$85 \pm 20$	0,095
Min / Max	45 / 186	53 / 152	
Med / IQB	90 / 36	87 / 26	
<b>Fett / Tag (g)</b>	$84 \pm 25$	$82 \pm 23$	0,485
Min / Max	37 / 150	37 / 133	
Med / IQB	85 / 29	83 / 33	
<b>KH %</b>	$39 \pm 6$	$49 \pm 6$	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max	27 / 56	37 / 62	
Med / IQB	39 / 9	50 / 9	
<b>Protein %</b>	$20 \pm 5$	$17 \pm 3$	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max	12 / 42	9 / 33	
Med / IQB	20 / 9	17 / 8	
<b>Fett %</b>	$41 \pm 6$	$34 \pm 7$	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max	23 / 54	15 / 50	
Med / IQB	41 / 5	34 / 3	

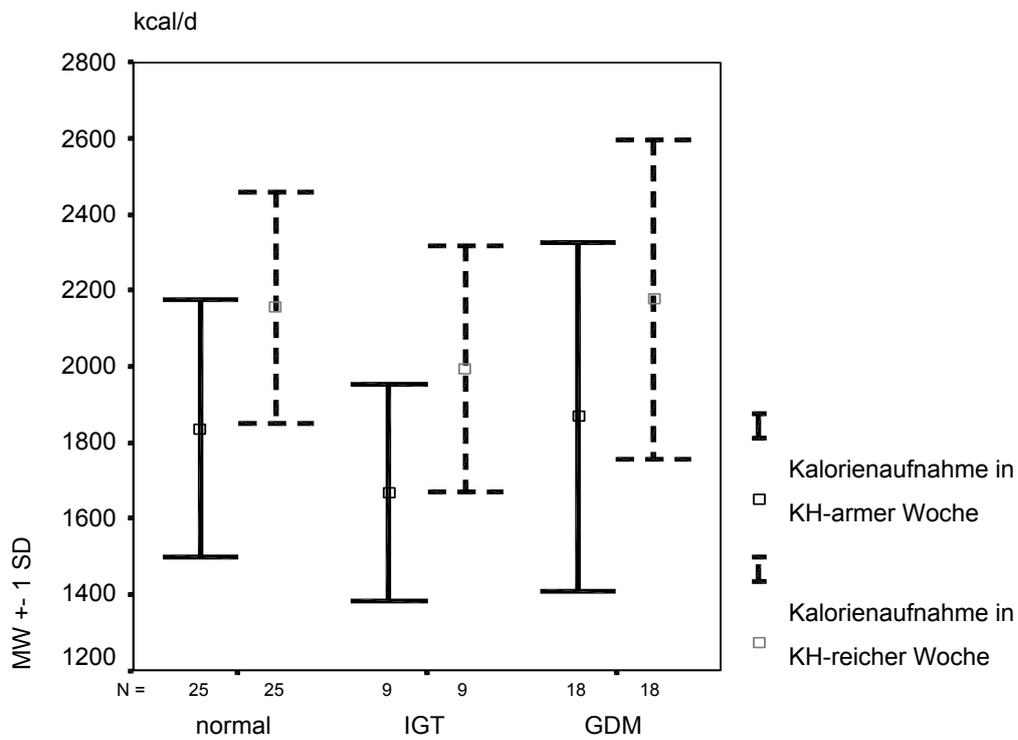
<sup>a</sup> Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung <sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich

### **Umsetzung der Ernährungsempfehlung nach Gruppeneinteilung**

Die bereits oben erwähnten signifikanten Unterschiede in der prozentualen Zufuhr der jeweiligen Nahrungskomponenten bleibt auch bei Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit erhalten. Die Kontrollen weisen zudem eine signifikant niedrigere Proteinzufuhr bei kohlenhydratreicher Ernährung auf ( $p < 0,032$ ).

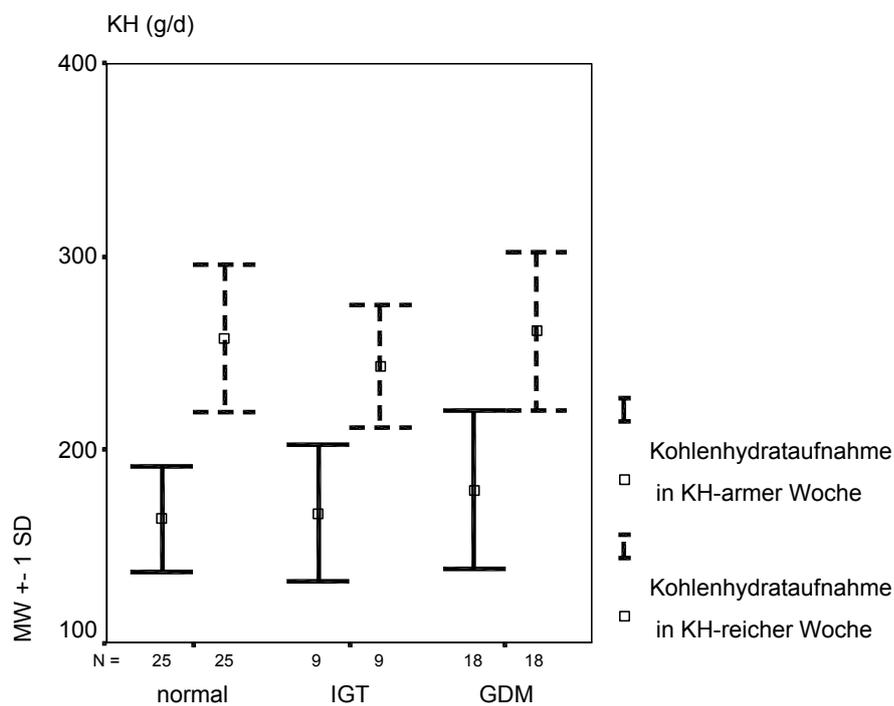
Man stellt fest, daß sich alle Probandinnen in der kohlenhydratreichen Woche an die empfohlene Kalorienzufuhr gehalten haben, mit circa 31 kcal/kgKG bei den Kontrollen, 27 kcal/kgKG bei den

IGTs und 27 kcal/kgKG bei den GDMs. In der kohlenhydratarmen Woche allerdings lag die durchschnittliche Energiezufuhr signifikant niedriger, mit durchschnittlich circa 26 kcal/kgKG bei den Kontrollen ( $p < 0,001$ ), 23 kcal/kgKG bei den IGTs ( $p < 0,001$ ) und 23 kcal/kgKG bei den GDMs ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5: Tägliche Kalorienaufnahme im Gruppenvergleich**

Die durchschnittliche Kalorienzufuhr lag im Vergleich von KH-arm zu KH-reich bei  $1836 \pm 338$  vs  $2156 \pm 305$  kcal/d bei den Kontrollen,  $1669 \pm 258$  vs  $1994 \pm 326$  kcal/d bei den IGTs und  $1867 \pm 457$  vs  $2176 \pm 421$  kcal/d bei den GDMs. Das ist ein Unterschied von ungefähr 320 bzw. 325 bzw. 310 kcal/d. In der entsprechenden Zeit war die durchschnittliche Kohlenhydratzufuhr für sowohl Kontrollen als auch IGTs und GDMs signifikant verschieden mit 164 vs 257 g/d bei den Kontrollen, 167 vs 243 g/d bei den IGTs und 179 vs 261 g/d bei den GDMs ( $p < 0,001$  für alle Gruppen). Diese Werte entsprechen im Mittel einem Kalorienunterschied von ungefähr 390 bzw. 320 bzw. 340 kcal/d.



**Abbildung 6: Kohlenhydrataufnahme im Gruppenvergleich**

**Tabelle 8: Analyse der Ernährungsprotokolle nach Gruppeneinteilung**

	Kontrollen (n = 25)			IGT (n = 9)			GDM (n = 18)		
	KH-arm	KH-reich	p – Wert	KH-arm	KH-reich	p – Wert	KH-arm	KH-reich	p – Wert
<b>kcal / Tag</b>	1836 ± 338	2156 ± 305	<b>&lt;0,001</b>	1669 ± 258	1994 ± 326	<b>&lt;0,001</b>	1867 ± 457	2176 ± 421	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	1243 / 2477	1311 / 2550		1267 / 2004	1551 / 1562		1281 / 2968	1415 / 2750	
Med / IQB	1832 / 487	2108 / 448		1764 / 563	2036 / 513		1858 / 705	2135 / 666	
<b>kcal / kgKG</b>	26,0 ± 4,6	30,6 ± 4,5	<b>&lt;0,001</b>	22,8 ± 3,0	27,4 ± 4,6	<b>&lt;0,001</b>	22,8 ± 4,3	26,6 ± 5,8	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	18 / 34	19 / 38		19 / 28	21 / 43		15 / 31	17 / 39	
Med / IQB	26,2 / 7	30 / 5		22,2 / 5	27,3 / 9		23,0 / 6	27,2 / 9	
<b>KH / Tag (g)</b>	164 ± 27	257 ± 38	<b>&lt;0,001</b>	167 ± 35	243 ± 32	<b>&lt;0,001</b>	179 ± 41	261 ± 41	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	109 / 220	185 / 353		109 / 210	204 / 293		117 / 272	194 / 323	
Med / IQB	162 / 35	248 / 50		183 / 62	241 / 61		170 / 48	265 / 64	
<b>Prot. / Tag (g)</b>	89 ± 17	82 ± 18	<b>0,032</b>	78 ± 18	80 ± 16	0,653	96 ± 32	92 ± 24	0,486
Min / Max	45 / 118	53 / 126		65 / 117	63 / 107		49 / 186	60 / 152	
Med / IQB	91 / 27	84 / 25		69 / 21	76 / 29		97 / 42	90 / 39	
<b>Fett / Tag (g)</b>	88 ± 26	85 ± 23	0,502	75 ± 22	75 ± 25	0,919	84 ± 24	82 ± 24	0,661
Min / Max	150 / 43	38 / 133		37 / 97	39 / 111		50 / 136	37 / 124	
Med / IQB	91 / 36	82 / 27		83 / 36	77 / 48		79 / 35	88 / 36	
<b>KH %</b>	39 ± 5	49 ± 6	<b>&lt;0,001</b>	41 ± 8	50 ± 7	<b>0,002</b>	39 ± 5	49 ± 5	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	27 / 46	37 / 60		28 / 56	39 / 62		29 / 48	42 / 61	
Med / IQB	38 / 8	50 / 9		41 / 9	53 / 12		41 / 8	49 / 8	
<b>Protein %</b>	20 ± 6	16 ± 4	<b>&lt;0,001</b>	19 ± 5	16 ± 2	0,103	21 ± 4	17 ± 2	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	12 / 42	9 / 33		14 / 27	13 / 20		15 / 26	14 / 23	
Med / IQB	20 / 4	16 / 3		20 / 8	16 / 4		21 / 6	17 / 2	
<b>Fett %</b>	42 ± 7	35 ± 7	<b>&lt;0,001</b>	40 ± 8	33 ± 7	<b>0,010</b>	40 ± 4	33 ± 5	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	23 / 54	15 / 50		25 / 46	22 / 45		35 / 52	23 / 43	
Med / IQB	42 / 12	35 / 9		43 / 12	34 / 11		39 / 5	34 / 8	

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich

### 3.3 Evaluation des konventionellen Blutzuckertagesprofils

#### 3.3.1 Compliance

Die Compliance bei der Durchführung des Blutzuckertagesprofils kann insgesamt als sehr gut bewertet werden. 81 % des Gesamtkollektivs haben sich nach Auswertung entsprechend unseres Punktesystems mit 9-12 Punkten sehr gut an die Vorgaben gehalten.

Bei genauerer Betrachtung der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit stellt sich heraus, dass die GDMs eine signifikant bessere Compliance aufwiesen als die Kontrollen ( $p < 0,010$ ).

**Tabelle 9: Ranking der Probandinnen nach Gruppeneinteilung**

Punktzahl	Kontrollen (%) n = 25	IGT (%) n = 9	GDM (%) n = 18
6	1 4	0 0	0 0
7	2 8	2 22	0 0
8	4 16	0 0	1 6
9	6 24	1 11	3 17
10	8 32	2 22	6 33
11	3 12	3 33	3 17
12	1 4	1 11	5 28

#### 3.3.2 Auswirkungen anhand des BZTPs

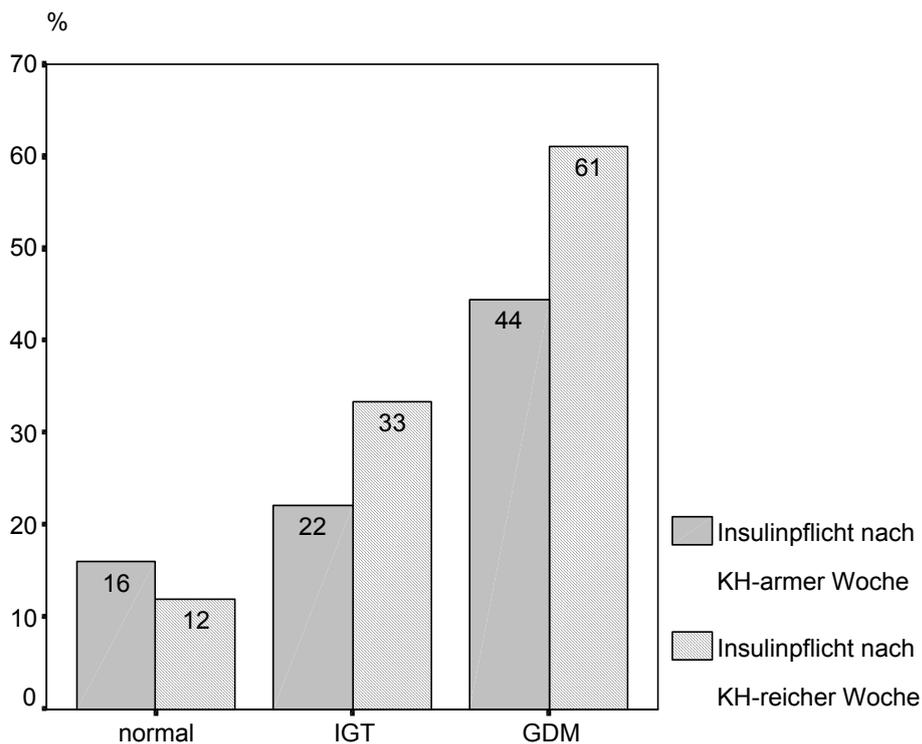
Das konventionelle Blutzuckertagesprofil zeigte keinen bemerkenswerten Unterschied in der Anzahl der erhöhten Werte im Vergleich zwischen den beiden Wochen (Nüchtern- und präprandiale Werte  $\geq 90$  mg/dl bzw. 2-Stunden-postprandiale Werte  $\geq 120$  mg/dl). Auch die Häufigkeiten einer Insulinpflicht gemäß DDG-Kriterien ergeben keinen Hinweis auf Vor- oder Nachteile einer kohlenhydratreduzierten Diättempfehlung. In der Auswertung des BZTP ist der Nüchternwert signifikant unterschiedlich, mit einer durchschnittlichen Verringerung von  $82 \pm 9$  auf  $80 \pm 10$  mg/dl ( $p < 0,014$ ). Auch der Mittelwert sinkt signifikant von  $96 \pm 10$  mg/dl auf  $91 \pm 10$  mg/dl in der kohlenhydratarmen Woche ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 10: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und BZTP**

n = 52	KH-arm	KH-reich	p – Wert
<b>Insulinpflicht</b>			0,581
Ja	14 (26,9 %)	17 (32,7 %)	
Nein	38 (73,1%)	35 (67,3%)	
<b>Anzahl erhöhter Werte</b>	1,15 ± 1,74	1,50 ± 1,82	0,083
Min / Max	0 / 8	0 / 6	
Med / IQB	1 / 2	1 / 2	
<b>Nüchternwert<sup>1</sup></b>	80 ± 10	82 ± 9	<b>0,014</b>
Min / Max	64 / 110	66 / 106	
Med / IQB	79 / 15	81 / 11	
<b>Mittelwert BZTP<sup>1</sup></b>	91 ± 10	96 ± 10	<b>&lt; 0,001</b>
Min / Max	71 / 131	81 / 129	
Med / IQB	89 / 11	94 / 15	

<sup>1</sup> [mg/dl]

Diese Ergebnisse wiederholen sich weitgehend auch nach der Gruppeneinteilung. Hierbei ist zu bemerken, daß auch einige der Kontrollen und der IGTs gemäß der DDG-Kriterien insulinpflichtig gewesen wären.

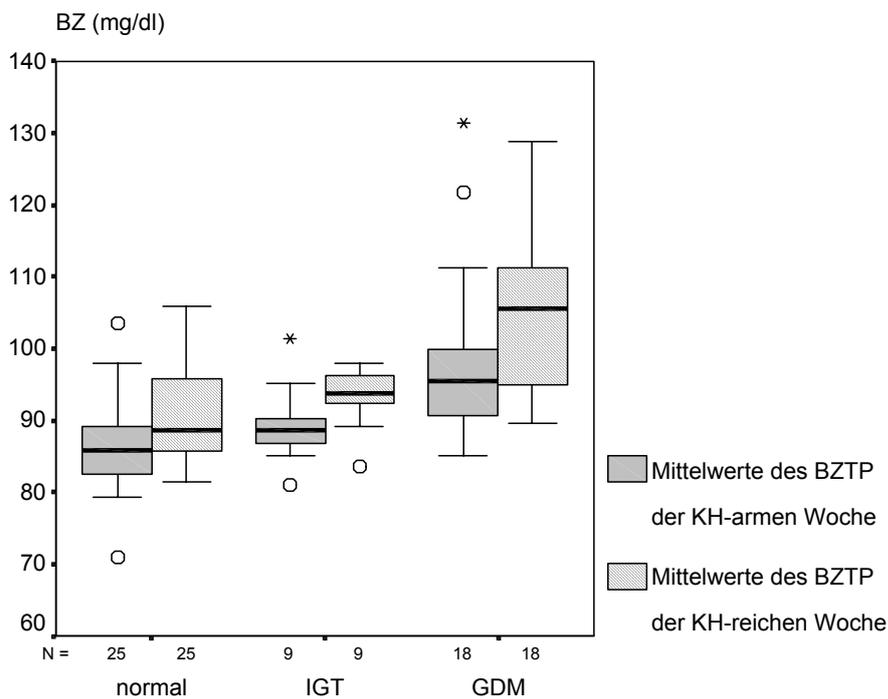


**Abbildung 7: Insulinpflicht der Gruppen (in %)**

Die tendenziellen Unterschiede erreichten aber in keiner Gruppe das Signifikanzniveau ( $p < 1,00 / 1,00 / 0,25$ ).

Die Nüchternwerte sind mit  $78 \pm 9$  vs  $80 \pm 9$  mg/dl für die Kontrollen,  $80 \pm 8$  vs  $83 \pm 7$  mg/dl für die IGTs und  $84 \pm 10$  vs  $87 \pm 9$  mg/dl für die GDMs nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Die Mittelwerte sind sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Gestationsdiabetikerinnen in der kohlenhydratreichen Woche signifikant höher, mit  $91$  vs  $87$  mg/dl ( $p < 0,001$ ) bzw.  $104$  vs  $98$  mg/dl ( $p < 0,036$ ).



**Abbildung 8: Mittelwerte des BZTP im Gruppenvergleich**

**Tabelle 11: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und BZTP im Gruppenvergleich**

	Kontrollen (n = 25)			IGT (n = 9)			GDM (n = 18)		
	KH-arm	KH-reich	p - Wert	KH-arm	KH-reich	p - Wert	KH-arm	KH-reich	p - Wert
<b>Insulinpflicht</b>			1,000			1,000			0,250
Ja	4	3		2	3		8	11	
Nein	21	22		7	6		10	7	
<b>Anzahl erhöhter Werte</b>	0,6 ± 0,9	0,6 ± 0,8		0,8 ± 0,8	1,2 ± 1,2		2,2 ± 2,5	2,9 ± 2,3	
Min / Max	0 / 3	0 / 3		0 / 2	0 / 3		0 / 8	0 / 6	
<b>Nüchternwerte<sup>1</sup></b>	78 ± 9	80 ± 9	0,103	80 ± 8	83 ± 7	0,067	84 ± 10	87 ± 9	0,133
Min / Max	64 / 96	66 / 105		65 / 91	73 / 94		72 / 110	74 / 106	
Med / IQB	77 / 12	77 / 8		81 / 10	82 / 10		81 / 7	86 / 6	
<b>Mittelwerte<sup>1</sup></b>	87 ± 7	91 ± 7	< 0,001	90 ± 6	93 ± 4,5	0,683	98 ± 12	104 ± 11	0,036
Min / Max	71 / 104	81 / 106		81 / 101	84 / 98		85 / 131	90 / 129	
Med / IQB	86 / 7,5	89 / 10		89 / 6,6	94 / 5,9		95 / 10	106 / 18	

<sup>1</sup> [mg/dl]

### 3.4 Auswirkungen anhand der kontinuierlichen Blutzuckermessungen

Wenn man die Blutzuckercurven mit dem in Kapitel 2 vorgestellten Schema für alle Probandinnen ungeachtet ihrer Gruppenzugehörigkeit auswertet, läßt sich feststellen, daß sich die Werte die überwiegende Zeit im Normbereich (zwischen 60 und 120 mg/dl) befanden (>80 %). Zwischen den beiden Wochen läßt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der durchschnittlichen Dauer der Hypoglykämien feststellen ( $p < 0,073$ ). Mit der kohlenhydratreichen Empfehlung sind die Hyperglykämien dagegen signifikant häufiger. Sowohl die Dauer über 120 mg/dl, als auch über 140 mg/dl sind deutlich erhöht gegenüber der kohlenhydratarmen Woche ( $p < 0,009$  bzw.  $p < 0,014$ ). Auch die AUC war bei der kohlenhydratreichen Empfehlung signifikant höher als bei der kohlenhydratarmen ( $p < 0,001$ ).

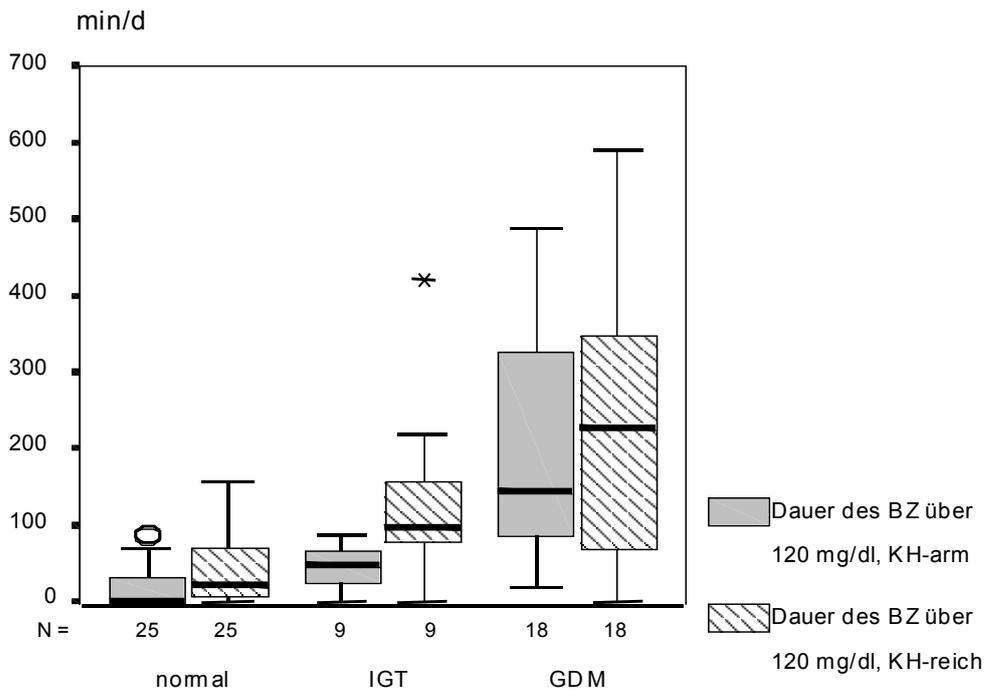
**Tabelle 12: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und kontinuierlich gemessenen Blutzuckerwerten ohne Gruppeneinteilung**

<b>BZ (mg/dl)</b> In min/Tag	<b>KH-arm</b>	<b>KH-reich</b>	<b>p – Wert</b>
<b>&lt;50<sup>a</sup></b> Min / Max <sup>b</sup> Med / IQB <sup>c</sup>	39 ± 65 0 / 253 9 / 45	31 ± 46 0 / 163 6 / 51	0,429
<b>&lt;60</b> Min / Max Med / IQB	120 ± 137 0 / 511 63 / 205	86 ± 93 0 / 454 62 / 151	0,073
<b>60 – 120</b> Min / Max Med / IQB	1235 ± 174 723 / 1440 1275 / 246	1232 ± 164 779 / 1440 1259 / 207	0,915
<b>&gt;120</b> Min / Max Med / IQB	85 ± 122 0 / 488 31 / 88	122 ± 142 0 / 590 70 / 142	<b>0,009</b>
<b>&gt;140</b> Min / Max Med / IQB	19 ± 47 0 / 232 0 / 13	35 ± 75 0 / 356 0 / 24	<b>0,014</b>
<b>&gt;160</b> Min / Max Med / IQB	4 ± 16 0 / 106 0 / 0	9 ± 25 0 / 156 0 / 0	0,136
<b>AUC<sup>1</sup></b> Min / Max Med / IQB	25131 ± 2658 20392 / 30738 24841 / 4016	26460 ± 2581 20418 / 32959 25927 / 3382	<b>&lt; 0,001</b>

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung <sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum

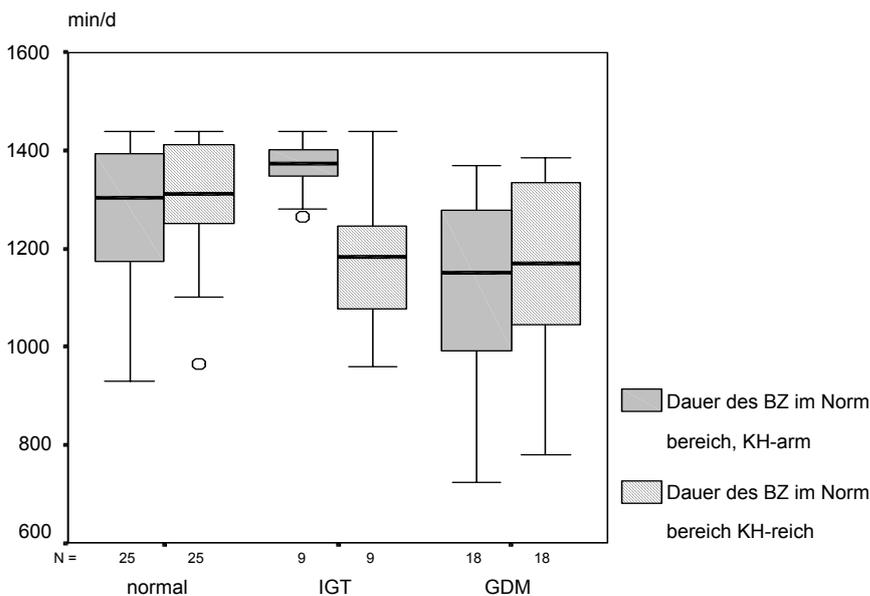
<sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich <sup>1</sup> (min·mg/dl)

Nach der Gruppeneinteilung sieht man, daß die Kontrollen in der kohlenhydratreichen Woche signifikant häufiger Blutzuckerwerte über 120 mg/dl ( $p < 0,030$ ) sowie über 140 mg/dl ( $p < 0,011$ ) haben. Trotz dieser Signifikanz beschränkte sich die mittlere Dauer auf  $47 \pm 56$  Minuten für Werte über 120 mg/dl bzw.  $5 \pm 9$  Minuten für Werte über 140 mg/dl.



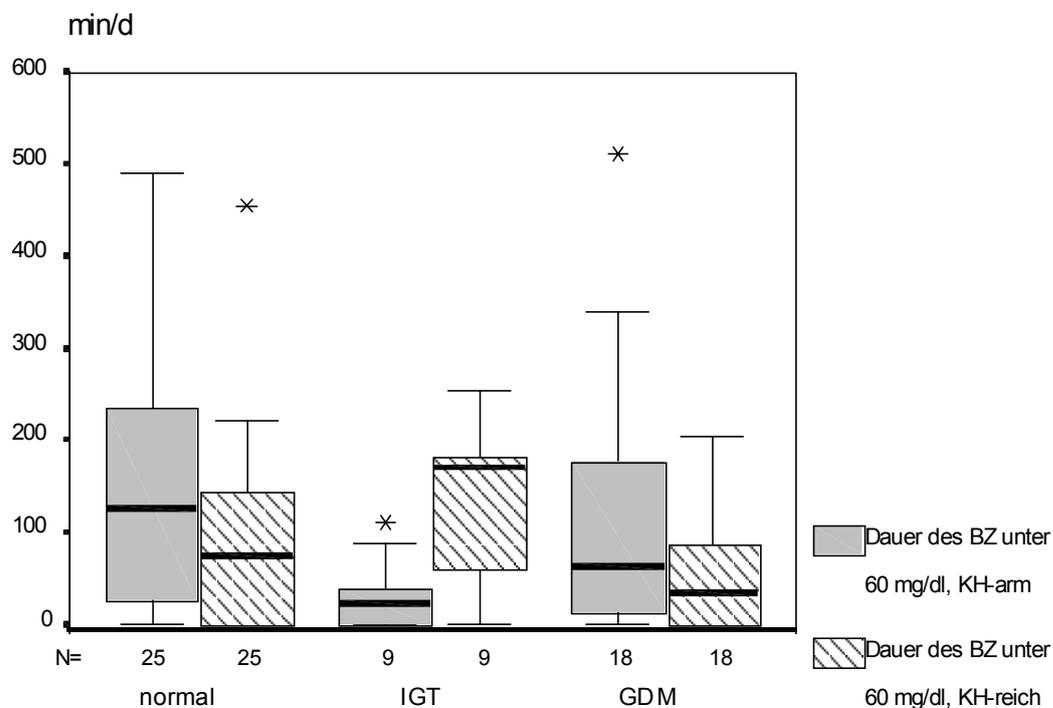
**Abbildung 9: Dauer der hyperglykämischen Phasen im Gruppenvergleich**

Bei den IGTs wies die kohlenhydratreiche Woche ebenfalls signifikant häufiger hyperglykämische Phasen auf, mit  $131 \pm 126$  vs  $44 \pm 33$  Minuten/Tag ( $p < 0,036$ ). Ihre Blutzuckerspiegel waren in der kohlenhydratarmen Woche signifikant länger im Normbereich als in der anderen, mit  $1362 \pm 58$  vs  $1180 \pm 161$  Minuten/Tag ( $p < 0,005$ ).



**Abbildung 10: Dauer der normoglykämischen Phasen im Gruppenvergleich**

Der ohne Gruppeneinteilung beobachtete Trend von weniger Hypoglykämien in der kohlenhydratreichen Woche läßt sich nun bei den Kontrollen für Werte unter 60 mg/dl sowie bei den GDMs für Werte unter 50 mg/dl als ein signifikanter Unterschied feststellen ( $p < 0,020$  bzw.  $< 0,053$ ). Im Gegensatz dazu wiesen die IGTs eine signifikante Erhöhung der hypoglykämischen Zeiten unter kohlenhydratreicher Empfehlung auf ( $p < 0,031$ ).



**Abbildung 11: Dauer der hypoglykämischen Phasen im Gruppenvergleich**

Die AUCs für Kontrollen und Gestationsdiabetikerinnen waren in der jeweils kohlenhydratarmen Woche signifikant niedriger als in der kohlenhydratreichen ( $p < 0,001$  bzw.  $< 0,006$ ).

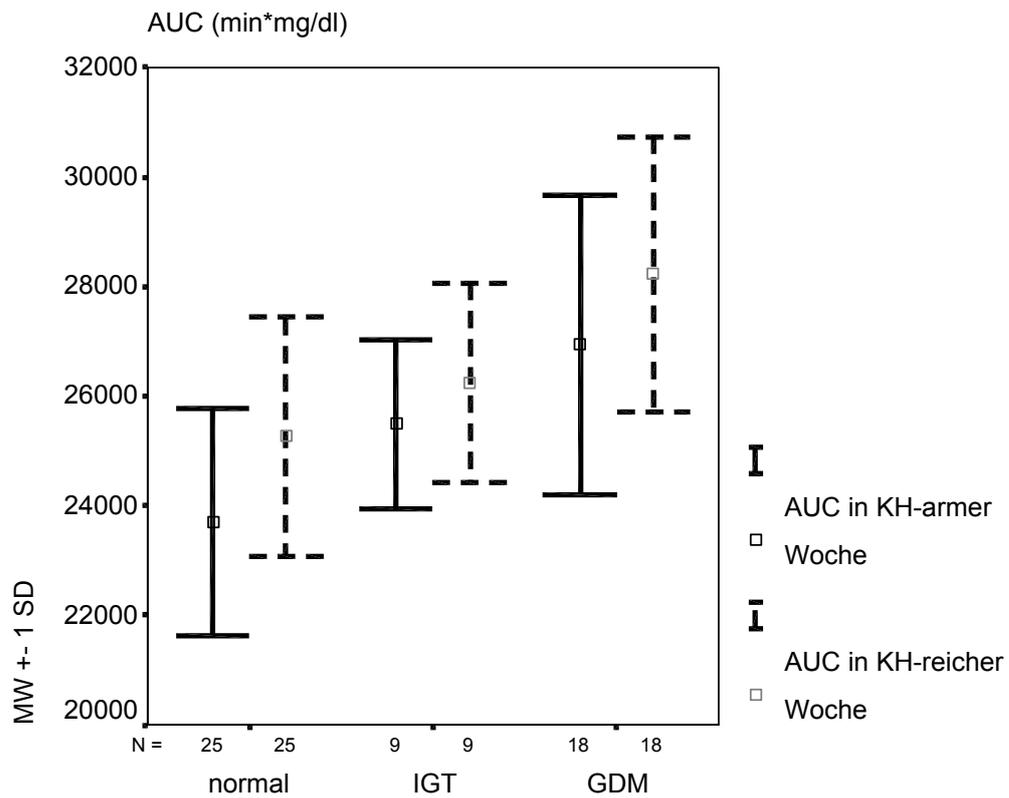


Abbildung 12: AUC im Gruppenvergleich

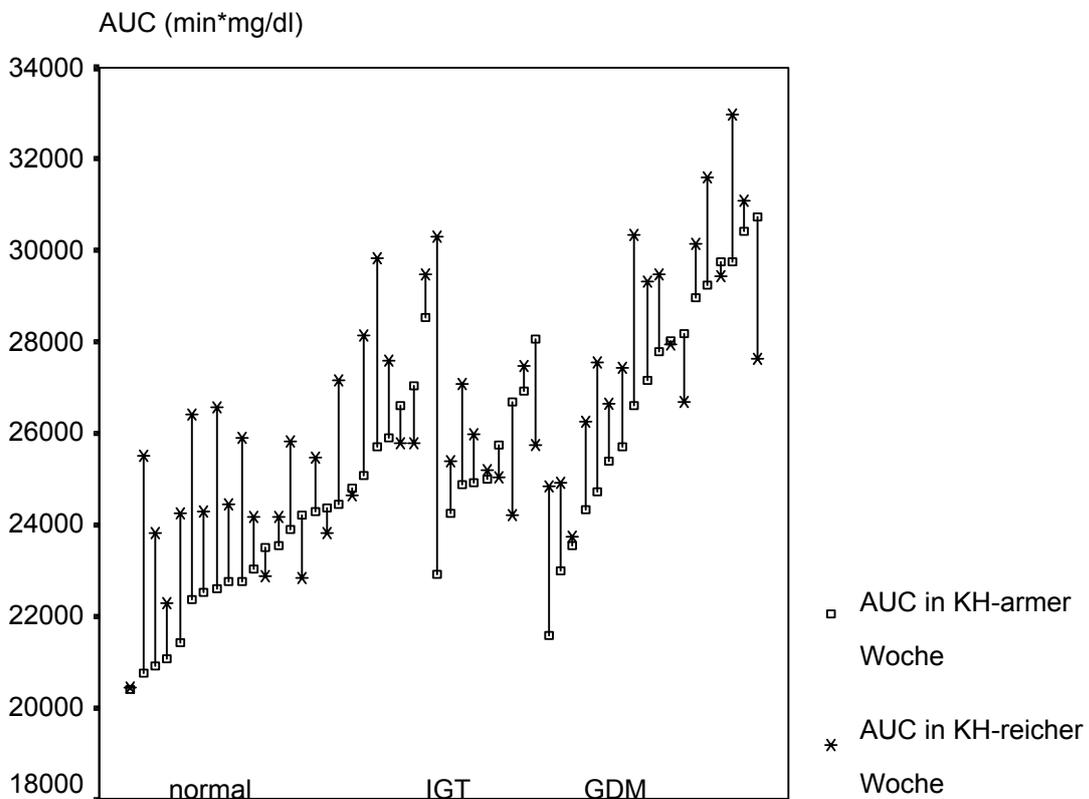


Abbildung 13: AUC für jede Probandin im Wochenvergleich

**Tabelle 13: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und kontinuierlich gemessenen Blutzuckerwerten in Gruppeneinteilung**

BZ (mg/dl) in min/Tag	Kontrollen (n = 25)			IGT (n = 9)			GDM (n = 18)		
	KH-arm	KH-reich	p - Wert	KH-arm	KH-reich	p - Wert	KH-arm	KH-reich	p - Wert
<b>&lt;50<sup>a</sup></b>	47 ± 73	23 ± 40	0,072	4 ± 8	76 ± 59	<b>0,007</b>	44 ± 67	18 ± 34	<b>0,050</b>
Min / Max <sup>b</sup>	0 / 253	0 / 163		0 / 23	0 / 156		0 / 240	0 / 119	
Med / IQB <sup>c</sup>	20 / 51	8 / 35		0 / 6	91 / 118		14 / 68	0 / 24	
<b>&lt;60</b>	153 ± 145	90 ± 106	<b>0,020</b>	33 ± 40	128 ± 89	<b>0,031</b>	119 ± 141	60 ± 68	0,066
Min / Max	0 / 490	0 / 454		0 / 110	0 / 252		0 / 511	0 / 204	
Med / IQB	125 / 214	75 / 143		23 / 63	170 / 157		64 / 177	34 / 97	
<b>60 – 120</b>	1267 ± 148	1304 ± 118	0,195	1362 ± 58	1180 ± 161	<b>0,005</b>	1127 ± 188	1158 ± 184	0,477
Min / Max	930 / 1440	965 / 1440		1264 / 1440	959 / 1440		723 / 1370	779 / 1385	
Med / IQB	1305 / 234	1312 / 173		1373 / 91	1183 / 275		1151 / 294	1171 / 297	
<b>&gt;120</b>	20 ± 28	47 ± 56	<b>0,030</b>	44 ± 33	131 ± 126	<b>0,036</b>	195 ± 154	222 ± 172	0,420
Min / Max	0 / 88	0 / 156		0 / 88	0 / 420		17 / 488	0 / 590	
Med / IQB	0 / 31	21 / 79		48 / 64	95 / 134		146 / 257	229 / 291	
<b>&gt;140</b>	1 ± 4	5 ± 9	<b>0,011</b>	3 ± 5	30 ± 53	0,116	52 ± 70	77 ± 111	0,215
Min / Max	0 / 13	0 / 35		0 / 13	0 / 154		0 / 232	0 / 356	
Med / IQB	0 / 0	0 / 9		0 / 8	0 / 52		24 / 54	25 / 96	
<b>&gt;160</b>	0	0,8 ± 3	0,180	0	1 ± 3	0,317	11 ± 26	18 ± 41	0,314
Min / Max	0	0 / 16		0	0 / 10		0 / 106	0 / 156	
Med / IQB	0	0 / 0		0	0 / 0		0 / 3	0 / 16	
<b>AUC<sup>1</sup></b>	23701 ± 2071	25261 ± 2179	<b>&lt;0,001</b>	25486 ± 1553	26256 ± 1818	0,453	26940 ± 2733	28227 ± 2508	<b>0,006</b>
Min / Max	20392 / 28532	20418 / 29823		22928 / 28056	24198 / 30293		21588 / 30738	23755 / 32959	
Med / IQB	23528 / 2513	25484 / 2494		24978 / 2268	25730 / 2156		27481 / 4753	27800 / 3650	

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich <sup>1</sup>(min·mg/dl)

### Vergleich BZTP-Mittelwert und AUC

Die AUC kann durch Division durch die Messzeit in den BZ-Mittelwert umgerechnet werden. Die somit errechneten Werte sind vergleichbar mit den entsprechenden BZTP-Werten, liegen aber konstant niedriger (s. Tabellen 14 und 15).

**Tabelle 14: Vergleich BZTP vs AUC für die gesamte Gruppe (Werte in mg/dl)**

n = 52	KH-arm		KH-reich	
	AUC	BZTP	AUC	BZTP
Mittelwert	87 ± 9	91 ± 19	92 ± 9	96 ± 10
Minimum	71	71	71	81
Maximum	107	131	114	121
Median	86	89	90	94

**Tabelle 15: Vergleich BZTP vs AUC nach Gruppeneinteilung (Werte in mg/dl)**

	Kontrollen (n = 25)		IGT (n = 9)		GDM (n = 18)	
	KH-arm	KH-reich	KH-arm	KH-reich	KH-arm	KH-reich
AUC-Mittel	82 ± 7	87 ± 8	88 ± 5	91 ± 6	94 ± 9	98 ± 9
BZTP-Mittel	87 ± 7	91 ± 7	90 ± 6	93 ± 5	98 ± 12	104 ± 11
AUC-Min	71	71	80	84	75	82
BZTP-Min	71	81	81	84	85	90
AUC-Max	99	104	97	105	107	114
BZTP-Max	104	106	101	98	131	129
AUC-Median	82	88	87	89	95	97
BZTP-Median	86	89	89	94	95	106

### 3.5 Selektion einer Untergruppe

Aus den bisherigen Ergebnissen lassen sich die beobachteten Blutzuckerspiegeländerungen wegen der Verknüpfung zwischen gesteigerter Kohlenhydrat- und erhöhter Kalorienaufnahme nicht allein aus dem Nährstoffanteil herleiten. Mit der Zielsetzung, diese Veränderungen möglichst auf die Kohlenhydrataufnahme zurückzuführen, wurden aus allen Probandinnen diejenigen ausgewählt, die zwischen den beiden Wochen

- i. einen Unterschied von höchstens ± 300 kcal pro Tag und
- ii. mindestens einen 10 %igen Unterschied im Kohlenhydratanteil eingehalten hatten.

Dieser Maßgabe entsprachen 16 Probandinnen (31 %).

Nach dieser Selektion ist die durchschnittliche Kalorienaufnahme nicht mehr signifikant unterschiedlich ( $p < 0,182$ ). Die Kohlenhydrataufnahme wies einen signifikanten Anstieg von

durchschnittlich  $173 \pm 35$  auf  $245 \pm 42$  g/d in der KH-reichen Woche auf ( $p < 0,001$ ). Entsprechend fielen die absolute Proteinaufnahme von durchschnittlich  $93 \pm 19$  auf  $78 \pm 15$  g/d ( $p < 0,001$ ) und die absolute Fetteinnahme von durchschnittlich  $93 \pm 29$  auf  $73 \pm 25$  g/d ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 16: Analyse der Ernährungsprotokolle für die Untergruppe**

n = 16	<b>KH-arm</b>	<b>KH-reich</b>	<b>p – Wert</b>
<b>Kcal / Tag</b> <sup>a</sup>	$1918 \pm 397$	$1975 \pm 381$	0,182
Min / Max <sup>b</sup>	1243 / 2532	1311 / 2607	
Med / IQB <sup>c</sup>	1876 / 563	1981 / 518	
<b>Kcal / kgKG</b>	$26,6 \pm 5,8$	$27,5 \pm 6,5$	0,146
Min / Max	15 / 34	17 / 38	
Med / IQB	27,8 / 9	28,2 / 12	
<b>KH / Tag (g)</b>	$173 \pm 35$	$245 \pm 42$	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	117 / 251	185 / 318	
Med / IQB	172 / 55	238 / 59	
<b>Protein / Tag (g)</b>	$93 \pm 19$	$78 \pm 15$	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	65 / 126	54 / 107	
Med / IQB	94 / 34	77 / 23	
<b>Fett / Tag (g)</b>	$93 \pm 29$	$73 \pm 25$	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	43 / 150	37 / 124	
Med / IQB	92 / 34	72 / 29	
<b>KH %</b>	$37 \pm 6$	$51 \pm 6$	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	27 / 46	37 / 61	
Med / IQB	38 / 10	52 / 9	
<b>Protein %</b>	$20 \pm 3$	$16 \pm 2$	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	14 / 26	13 / 20	
Med / IQB	21 / 4	16 / 2	
<b>Fett %</b>	$43 \pm 6$	$33 \pm 6$	<b>&lt;0,001</b>
Min / Max	31 / 54	23 / 46	
Med / IQB	43 / 10	33 / 8	

<sup>a</sup> Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung <sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich

### 3.5.1 Analyse der Ernährungsprotokolle für die Untergruppe in Gruppeneinteilung

Nach der Selektion befanden sich 9 Kontrollen, 2 IGTs und 5 GDMs in der Untergruppe. Auf die Auswertung der IGTs wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

Die Kohlenhydrataufnahme der Kontrollen in der KH-reichen Woche war signifikant höher ( $169 \pm 28$  vs  $238 \pm 39$  g/d,  $p < 0,008$ ) als in der KH-armen Woche. Bei den GDMs stieg diese Zufuhr von  $173 \pm 53$  auf  $250 \pm 54$  g/d ( $p < 0,043$ ). Die absolute Proteinaufnahme fiel signifikant von durchschnittlich  $96 \pm 15$  auf  $78 \pm 15$  g/d bei den Kontrollen ( $p < 0,011$ ) und von durchschnittlich  $100 \pm 20$  auf  $80 \pm 18$  g/d bei den GDMs ( $p < 0,042$ ). Die absolute Fetteinnahme fiel signifikant von durchschnittlich  $96 \pm 31$  auf  $76 \pm 23$  g/d ( $p < 0,008$ ) bei den Kontrollen, und von durchschnittlich  $89 \pm 32$  auf  $71 \pm 35$  g/d ( $p < 0,043$ ) bei den GDMs.

**Tabelle 17: Analyse der Ernährungsprotokolle für die Untergruppe nach Gruppeneinteilung**

	Kontrollen (n = 9)			GDM (n = 5)		
	KH-arm	KH-reich	p - Wert	KH-arm	KH-reich	p - Wert
<b>Kcal / Tag</b> <sup>a</sup>	1937 ± 383	1973 ± 341	0,594	1900 ± 545	1985 ± 544	0,345
Min / Max <sup>b</sup>	1243 / 2477	1311 / 2495		1348 / 2532	1415 / 2607	
Med / IQB <sup>c</sup>	1869 / 508	2003 / 406		1889 / 682	1808 / 1061	
<b>Kcal / kgKG</b>	29,1 ± 5,0	30,0 ± 6,2	0,515	23,2 ± 6,6	24,3 ± 6,9	0,345
Min / Max	18 / 34	19 / 38		15 / 31	17 / 34	
Med / IQB	30,2 / 5	30,0 / 10		23,0 / 13	22,1 / 13	
<b>KH / Tag (g)</b>	169 ± 28	238 ± 39	<b>0,008</b>	173 ± 53	250 ± 54	<b>0,043</b>
Min / Max	131 / 209	185 / 318		117 / 251	194 / 318	
Med / IQB	165 / 53	229 / 43		168 / 98	269 / 102	
<b>Prot / Tag (g)</b>	96 ± 15	78 ± 15	<b>0,011</b>	100 ± 20	80 ± 18	<b>0,042</b>
Min / Max	69 / 115	54 / 96		72 / 126	64 / 107	
Med / IQB	94 / 25	82 / 26		101 / 35	71 / 32	
<b>Fett / Tag (g)</b>	96 ± 31	76 ± 23	<b>0,008</b>	89 ± 32	71 ± 35	<b>0,043</b>
Min / Max	43 / 150	38 / 120		57 / 136	37 / 124	
Med / IQB	92 / 39	74 / 28		77 / 59	57 / 64	
<b>KH %</b>	36 ± 6	50 ± 6	<b>0,008</b>	37 ± 5	52 ± 7	<b>0,043</b>
Min / Max	27 / 46	37 / 57		29 / 42	43 / 61	
Med / IQB	34 / 10	50 / 10		38 / 10	51 / 12	
<b>Protein %</b>	20 ± 2	16 ± 1	<b>0,008</b>	22 ± 3	17 ± 2	<b>0,039</b>
Min / Max	18 / 24	13 / 17		19 / 26	14 / 20	
Med / IQB	20 / 4	17 / 2		22 / 4	16 / 4	
<b>Fett %</b>	44 ± 7	34 ± 6	<b>0,008</b>	41 ± 7	31 ± 8	<b>0,043</b>
Min / Max	31 / 54	26 / 46		36 / 52	23 / 43	
Med / IQB	46 / 11	34 / 9		38 / 11	32 / 15	

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung <sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich

Somit ist die Kalorienmenge als Störgröße auf die Blutzuckerwerte ausgeschlossen. Nunmehr stellen sich die einzelnen Nahrungskomponenten als Einflußfaktoren heraus.

### 3.5.2 Auswirkungen anhand des konventionellen Blutzuckertagesprofils in der Untergruppe

In der Auswertung der Blutzuckertagesprofile der ausgewählten Probandinnen sind signifikante Unterschiede weder bezüglich der Insulinpflicht noch der Anzahl der erhöhten Werte bei einer im Durchschnitt über 10 % veränderten Kohlenhydrataufnahme feststellbar.

Die BZ-Höchstwerte der Untergruppe waren, mit Ausnahme des BZTPs in der KH-reichen Woche, ähnlich hoch wie für die Gesamtgruppe. Die BZTP-Maxima in der KH-reichen Woche waren bei nun konstanter Kalorienaufnahme niedriger als bei der Gesamtgruppe. Alle Minima waren deutlich höher, die Mittelwerte waren leicht erhöht.

Der BZTP-Mittelwert und Median für die Untergruppe lag während der KH-reichen Woche bei 97 mg/dl. In der KH-armen Woche sank der Mittelwert signifikant auf 92 mg/dl, der Median sank auf 90 mg/dl ( $p < 0,030$ ).

**Tabelle 18: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und BZTP in der Untergruppe**

n = 16	KH-arm	KH-reich	p - Wert
<b>Insulinpflicht</b>			0,687
Ja	4 (25%)	6 (37,5%)	
Nein	12 (75%)	10 (62,5%)	
<b>Anzahl erhöhter Werte<sup>a</sup></b>	1,2 ± 2,0	1,5 ± 1,8	0,416
Min / Max <sup>b</sup>	0 / 8	0 / 6	
Med / IQB <sup>c</sup>	1 / 1,75	1 / 2	
<b>Mittelwert BZTP<sup>1</sup></b>	92 ± 12	97 ± 7	<b>0,030</b>
Min / Max	81 / 131	88 / 107	
Med / IQB	90 / 10	97 / 16	

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung <sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich  
<sup>1</sup> [mg/dl]

Betrachtet man die BZTPs für die jeweiligen Gruppen, so zeigen die Kontrollen, nicht aber die GDMs, einen signifikanten Anstieg des Mittelwertes in der KH-reichen Woche von  $89 \pm 6$  auf  $95 \pm 7$  mg/dl ( $p < 0,028$ ).

**Tabelle 19: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und BZTP in der Untergruppe nach Gruppeneinteilung**

	Kontrollen (n = 9)			GDM (n = 5)		
	KH-arm	KH-reich	p – Wert	KH-arm	KH-reich	p – Wert
<b>Insulinpflicht</b>			1,000			0,500
Ja	3 (33 %)	2 (22 %)		1 (20 %)	3 (60 %)	
Nein	6 (67 %)	7 (78 %)		4 (80 %)	2 (40 %)	
<b>Anzahl erhöhter Werte<sup>a</sup></b>	0,9 ± 0,9	0,9 ± 1,1	1,000	2,0 ± 3,4	2,8 ± 2,6	0,495
Min / Max <sup>b</sup>	0 / 2	0 / 3		0 / 8	0 / 6	
Med / IQB <sup>c</sup>	1 / 2	1 / 1,5		1 / 4,5	2 / 5	
<b>Mittelwerte BZTP<sup>1</sup></b>	89 ± 6	95 ± 7	<b>0,028</b>	100 ± 19	101 ± 8	0,686
Min / Max	81 / 98	88 / 106		85 / 131	90 / 107	
Med / IQB	89 / 9,5	96 / 13		94 / 29	106 / 14	

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung <sup>b</sup> Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup> Med = Median, IQB = Interquartilbereich  
<sup>1</sup> [mg/dl]

### 3.5.3 Auswirkungen auf die kontinuierlichen Blutzuckermessungen

In der Analyse der Blutzuckerwerte der selektierten Probandinnen läßt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der kohlenhydratarmen und kohlenhydratreichen Ernährungswoche bei der AUC von durchschnittlich 25378 ± 2719 auf 27310 ± 2366 min·mg/dl feststellen (p < 0,004).

Weder hypo- noch hyperglykämische Zeiten wiesen einen signifikanten Unterschied auf.

Wie im Falle der Gesamtgruppe läßt sich feststellen, daß sich die Werte überwiegend im Normbereich befanden (durchschnittlich > 86 % der Zeit), mit fast identischen mittleren Zeitdauern für die KH-reiche bzw. -arme Woche (1253 Min/d bzw. 1244 Min/d).

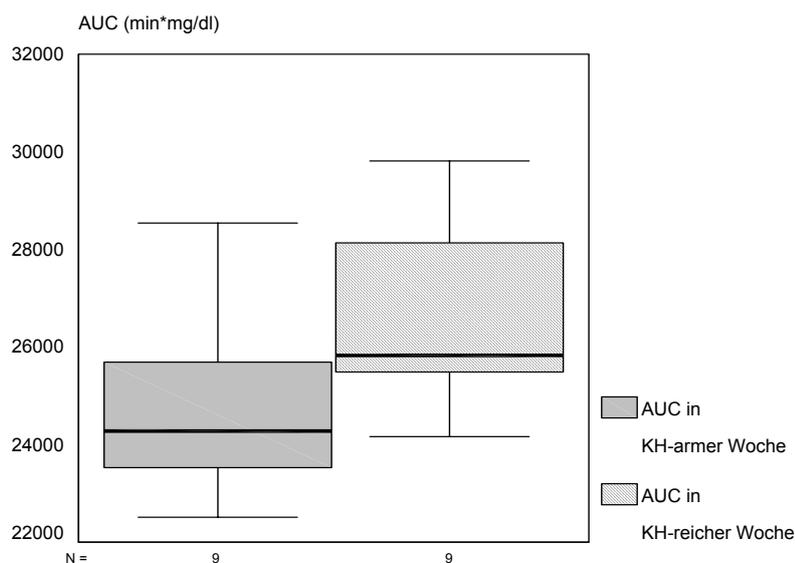
Der Unterschied in der Dauer der Hyperglykämien zwischen den Wochen war nicht mehr signifikant (durchschnittlich 144 vs 93 Min/d).

**Tabelle 20: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und kontinuierlich gemessenen Blutzuckerwerten in der Untergruppe**

<b>BZ (mg/dl) in min/Tag</b>	<b>KH-arm</b>	<b>KH-reich</b>	<b>p – Wert</b>
<b>&lt;50<sup>a</sup></b> Min / Max <sup>b</sup> Med / IQB <sup>c</sup>	30 ± 60 0 / 240 9 / 34	10 ± 19 0 / 55 0 / 13	0,153
<b>&lt;60</b> Min / Max Med / IQB	104 ± 133 0 / 511 51 / 118	43 ± 56 0 / 171 12 / 72	0,059
<b>60 – 120</b> Min / Max Med / IQB	1244 ± 183 840 / 1440 1293 / 255	1253 ± 149 959 / 1429 1290 / 228	0,832
<b>&gt;120</b> Min / Max Med / IQB	93 ± 140 0 / 448 40 / 88	144 ± 145 0 / 420 90 / 208	0,098
<b>&gt;140</b> Min / Max Med / IQB	17 ± 44 0 / 179 0 / 20	35 ± 55 0 / 161 10 / 55	0,131
<b>&gt;160</b> Min / Max Med / IQB	2 ± 7 0 / 28 0 / 0	3 ± 8 0 / 28 0 / 4	0,463
<b>AUC<sup>1</sup></b> Min / Max Med / IQB	25378 ± 2719 21588 / 30738 24820 / 4977	27310 ± 2366 24163 / 31595 26755 / 4178	<b>0,004</b>

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung <sup>b</sup>Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup>Med = Median, IQB = Interquartilbereich <sup>1</sup> (min·mg/dl)

Nach der Gruppeneinteilung bleibt die AUC der einzige Parameter, der eine signifikante Änderung erfährt. Diese tritt nur bei den Kontrollen auf, und zeigt eine Erniedrigung von 24773 ± 1941 auf 26549 ± 2101 min·mg/dl in der kohlenhydratreduzierten Woche (p < 0,015).



**Abbildung 14: AUC der selektierten Kontrollen im Wochenvergleich**

**Tabelle 21: Verhältnis zwischen Ernährungsempfehlung und kontinuierlich gemessenen Blutzuckerwerten in der Untergruppe nach Gruppenaufteilung**

	Kontrollen (n = 9)			GDM (n = 5)		
	KH-arm	KH-reich	p - Wert	KH-arm	KH-reich	p -Wert
<50 <sup>a</sup>	20 ± 27	6 ± 12	0,219	55 ± 104	10 ± 23	0,068
Min / Max <sup>b</sup>	0 / 70	0 / 35		0 / 240	0 / 50	
Med / IQB <sup>c</sup>	8 / 47	0 / 12		10 / 126	0 / 25	
<60	92 ± 97	38 ± 55	0,292	137 ± 211	54 ± 71	0,225
Min / Max	0 / 243	0 / 143		0 / 511	0 / 171	
Med / IQB	50 / 181	8 / 90		53 / 272	35 / 117	
60 – 120	1319 ± 114	1339 ± 73	0,908	1068 ± 204	1139 ± 128	0,500
Min / Max	1141 / 1440	1236 / 1429		840 / 1370	1014 / 1327	
Med / IQB	1312 / 220	1339 / 145		993 / 358	1103 / 236	
>120	29 ± 33	63 ± 58	0,203	235 ± 185	247 ± 154	1,000
Min / Max	0 / 85	0 / 156		18 / 448	63 / 394	
Med / IQB	20 / 62	61 / 110		233 / 364	274 / 304	
>140	1 ± 4	6 ± 8	0,119	51 ± 73	66 ± 67	0,816
Min / Max	0 / 13	0 / 18		0 / 179	0 / 161	
Med / IQB	0 / 0	0 / 15		25 / 92	68 / 126	
>160	0 ± 0	0,6 ± 1,8	1,000	8 ± 12	8 ± 12	1,000
Min / Max	0 / 0	0 / 5		0 / 28	0 / 28	
Med / IQB	0 / 0	0 / 0		5 / 16	0 / 20	
AUC <sup>1</sup>	24773 ± 1941	26549 ± 2101	0,015	27046 ± 3786	28353 ± 2613	0,345
Min / Max	22521 / 28532	24163 / 29823		21588 / 30738	24835 / 31595	
Med / IQB	24283 / 3014	25833 / 3923		28951 / 6843	27638 / 4685	

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung <sup>b</sup>Min = Minimum, Max = Maximum <sup>c</sup>Med = Median,

IQB = Interquartilbereich <sup>1</sup> (min-mg/dl)

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Einschlägige Studien (s. Kapitel 1.9) haben die Zusammenhänge gezeigt zwischen metabolischen Faktoren, insbesondere dem Blutglukosespiegel, und klinischem Outcome im Sinne beispielsweise einer LGA bzw. Makrosomie. Sie zeigen, daß eine bessere BZ-Kontrolle, sei diese durch Diät oder mit Hilfe von Insulin erreicht, die Makrosomiewahrscheinlichkeit verringert.

Nach der Pedersen Hypothese (1977) ist es der erhöhte BZ-Spiegel der GDM, der zu einer Hyperinsulinämie und infolgedessen zur Makrosomie des Kindes führt.

Dafür spricht eine 1978 durchgeführte randomisierte Studie an 72 GDMs von Coustan et al [Coustan 1978]. Sie erreichten Makrosomieraten von 7 % nach Behandlung mit Insulin und Diät, 36 % nach ausschließlicher Diät und 50 % ohne Behandlung.

Auch Thompson hat 1990 bei 180 GDMs mittels Diät und/oder Insulintherapie eine deutliche Reduktion der Makrosomierate erreichen können [Thompson 1990]. Zudem haben Coustan und Imarah in einer retrospektiven Studie eine signifikante Reduktion der Makrosomierate sowie der Häufigkeit operativer Eingriffe durch eine Insulintherapie im Vergleich mit ausschließlicher Diät bzw. ohne Behandlung festgestellt [Coustan 1984]. Allerdings zeigen einige Studien, daß manche Frauen mit Glukoseintoleranz, wie beispielsweise Übergewichtige, trotz gut eingestellter BZ-Werte unter den oben erläuterten negativen klinischen Auswirkungen leiden. Erwähnenswert sind die Ergebnisse einer prospektiven Studie von Hod an 438 GDMs und 250 gesunden Kontrollen. Die Probandinnen wurden ab einem Nüchternwert von  $> 105$  mg/dl oder einem postprandialen 1h-Wert von  $> 140$  mg/dl mittels entweder ausschließlicher Kalorienreduktion (1200-1600 kcal/d) oder mittels einer Kalorienreduktion und zusätzlichem Insulin behandelt. Alle konnten unter der angewandten Therapie euglykämisch (definiert als ein mittlerer BZ  $< 105$  mg/dl) eingestellt werden. Bezüglich Makrosomie- / LGA-Rate erwies sich die Diät als gleichwertig zu einer Insulintherapie nur bei Müttern mit einem Nüchtern-BZ  $< 95$  mg/dl, andernfalls war die Insulintherapie signifikant besser. Bei der multifaktoriellen Analyse kristallisierte sich das Übergewicht der Mutter als wichtigster Faktor bezüglich des Entstehens von Makrosomie/ LGA / neonataler Hypoglykämie heraus, sogar mit einer stärkeren Korrelation zum klinischen Outcome als der BZ-Spiegel [Hod 1996]. Auch andere Gruppen [Maresh 1989, Lucas 1993] kamen zu einem ähnlichen Schluß. Hod kam zur Schlußfolgerung, daß Insulin bei Übergewichtigen auch bei mildereren metabolischen Störungen eingesetzt werden sollte.

Aufgrund Studien wie dieser wurden alternative Faktoren zum Glukosestoffwechsel als Ursachen der klinischen Auswirkungen postuliert, die mit dem Aminosäure-, Ketonkörper- oder

Lipidstoffwechsel zusammenhängen könnten. Diesbezüglich werden Hormone wie das Peptidhormon Resistin, Zytokine wie TNF- $\alpha$ , oder auch Leptin, deren Spiegel bei Übergewicht erhöht sein können diskutiert.

Schwierigkeiten in der Analyse des Glukosestoffwechsels werden durch die Heterogenität der Ursachen einer Hyperglykämie hervorgerufen, wie beispielsweise eine periphere Insulinresistenz bzw. eine Insuffizienz der pankreatischen  $\beta$ -Zellen. In seiner 1994 durchgeführten Studie an 77 Schwangeren, darunter 32 GDMs, konnte Caruso keine Korrelation zwischen den durchschnittlichen Spiegeln von Glukose oder Insulin oder dem Verhältnis Glukose/Insulin und dem Geburtsgewicht feststellen [Caruso 1994].

Trotz der Anzahl an möglichen zusätzlichen Faktoren bleibt die Glukoseintoleranz von zentraler Bedeutung. Es stellt sich zunächst die methodische Frage, ob die Konstellation einer nominellen Euglykämie insbesondere bei Übergewichtigen mit einem schlechten kindlichen Outcome nur Ergebnis einer ungenügenden Diagnostik (i.A. BZTP) sein könnte. Andererseits wäre es dann schwierig zu erklären, warum gerade Übergewichtige schlechter diagnostiziert werden sollten. In jedem Fall benötigt die Bestätigung bzw. Widerlegung der Pedersen-Hypothese eine genaue diagnostische Erfassung, wie beispielsweise die einheitliche und pünktliche Durchführung der BZ-Kontrollen. Diese stellt eine Herausforderung bei ambulant durchgeführten Studien dar.

## **4.2 Probandinnendaten**

### Altersverteilung

Obwohl manche Gruppen, wie beispielsweise Nicholls et al, kein signifikant unterschiedliches Alter zwischen GDMs und Kontrollen feststellen konnten [Nicholls 1995], gilt das Alter generell als ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes. Coustan et al haben beispielsweise beobachtet, daß die Inzidenz von GDM bei Frauen unter 20 Jahren von 0,5 % auf 4 % bei Frauen zwischen 35 und 39 Jahren ansteigt [Coustan 1989]. Zwischen den drei Gruppen unserer Studie ergab sich jedoch bezüglich der Altersverteilung kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,558$ ) mit einem Median und Mittelwert von 30 Jahren für die ganze Gruppe ( $n = 52$ ). Da 18 der 52 rekrutierten Probandinnen GDMs waren, stellt die Studienpopulation keinen Bevölkerungsquerschnitt dar.

### *Parität*

Fast zwei Drittel (64 %) der Probandinnen waren Primiparae. Eine Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Teilnahme war eine intensive Beschäftigung mit der jeweiligen Ernährung. Dies erforderte einen Zeitaufwand, der vermutlich für Mütter mehrerer Kinder schwerer zu erbringen gewesen wäre.

Die Auswirkungen weiterer Selektionskriterien lassen sich nur schwer quantifizieren. An der Studie haben überwiegend Frauen mit einem großen Interesse an ihrer Gesundheit und Ernährung teilgenommen. Die Ergebnisse repräsentieren außerdem nur die deutschsprachigen Schwangeren unserer Klinik.

### *Gewicht*

Bei einer normalen Schwangerschaft hat sich ein inverses Verhältnis zwischen prägravidem Körpergewicht und durchschnittlicher Gewichtszunahme feststellen lassen. Dieses Verhältnis ist beispielsweise in den in Kapitel 1.9.1.1 erwähnten Ernährungsempfehlungen der National Academy of Sciences (1990) berücksichtigt worden [Hollingsworth 1992].

21 % (n = 11) der Probandinnen wurden mit einem prägravidem BMI  $\geq 27$  als übergewichtig eingestuft. Davon waren 7 Gestationsdiabetikerinnen (= 39 % der GDMs). Korrelationen zwischen BZ-Werten und BMI sind beispielsweise in Studien von Sacks und McFarland festgestellt worden [Sacks 1999, McFarland 1999].

Die GDMs nahmen bis zum Studienbeginn mit durchschnittlich 11,3 kg nicht signifikant mehr zu als die Kontrollen mit durchschnittlich 10,2 kg. Die durchschnittliche SSW bei Studienbeginn betrug 31 Wochen bei den GDMs und 27 Wochen bei den Kontrollen. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant. Somit nahmen im Mittel die GDMs 0,37 kg/Woche und die Kontrollen 0,38 kg/Woche zu.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit denen anderer Studiengruppen. Couch et al haben eine Studie an 25 GDMs mit einer vorgeschriebenen Diät durchgeführt, zusammengesetzt aus jeweils 40 % KH und Fett und 20 % Eiweiß [Couch 1998]. Die durchschnittliche Gewichtszunahme bis zur 30. SSW betrug  $9,5 \pm 4,4$  kg. Die 25 Kontrollen nahmen im Mittel  $10,6 \pm 3,8$  kg zu. Erst im weiteren Verlauf stieg der Unterschied in der Gewichtszunahme deutlich an, so daß bis zum Ende der Schwangerschaft die GDMs mit durchschnittlich  $13,0 \pm 0,8$  kg signifikant weniger zugenommen hatten als die Kontrollen mit  $15,3 \pm 1,0$  kg ( $p \leq 0,001$ ). Somit wurde der Unterschied in der Gewichtszunahme parallel zur Glukoseintoleranz erst im 3. Trimester manifest.

### *Nationalität*

Methodisch bedingt war nur jede sechste der Schwangeren nicht-deutscher Abstammung, was sich teilweise durch die oben beschriebene Selektion erklären läßt. Häufig zitierte Einflüsse der ethnischen Zugehörigkeit als Risikofaktor stammen zum großen Teil aus amerikanischen Studien, und beziehen sich auf Frauen, die in Deutschland nicht als Gruppe vorhanden sind. Die Abstammung wurde deswegen nicht als bedeutender Faktor einbezogen.

### *Schwangerschaftswoche*

Die Verteilung der Schwangerschaftswoche mit einem Mittelwert von etwa 30 SSW bei Studienbeginn war ohne signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Dies spiegelt die zeitlich verzögerte Detektion eines GDM wider. Ein 50 g-Screening sollte wegen der in der Einleitung beschriebenen Veränderungen im Hormonhaushalt in der 24. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Leider ist das Screening bisher nicht in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen worden. In diesem Zusammenhang ist die Bestimmung des HbA1c ein weiterer Beleg für die erst in der Schwangerschaft erworbene Glukoseintoleranz. Auch wenn der Unterschied zwischen dem mittleren HbA1c der GDMs und dem der Kontrollen signifikant war, betrug dieser nur 5,3 % gegenüber 5,0 % (Referenzbereich  $\leq 6,0$  %).

## **4.3 Umsetzung der Ernährungsempfehlung**

Die Auswertung der Protokolle zeigt, daß die Ernährung während der Beobachtungszeit zum prinzipiellen Ziel geführt hat, einen deutlichen Unterschied von 10 % im mittleren Kohlenhydratanteil zu erreichen. Der Anteil lag bei durchschnittlich 39 % bzw. 49 %. Zwischen den beiden Wochen gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Einnahme von Kohlenhydraten (Tabelle 7 in Kap. 3.2.2). Gleichzeitig wurden allerdings signifikant weniger Kalorien in der KH-armen Woche aufgenommen als vorgeschrieben. Die Umsetzung war somit nicht ideal.

Diesbezüglich trat ein Einflußfaktor zutage, der in vielen Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen, nicht ausreichend einbezogen wurde. Zumindest in der KH-reichen Woche haben sich die Probandinnen gemäß den Empfehlungen ausreichend kalorisch ernährt. In diesem Kontext erklärt sich die Beobachtung, daß die absoluten Protein- und Fetteinnahmen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wochen aufweisen. Den Probandinnen scheint es in der KH-armen Woche schwer gefallen zu sein, eine Erhöhung beispielsweise ihres Fleisch-, Käse- oder Fettkonsums im Austausch gegen Kohlenhydrate vorzunehmen.

Auch andere Gruppen haben die von uns beobachteten Schwierigkeiten bei der Durchführung von Ernährungsstudien beschrieben. In einer randomisierten Studie von Rae [Rae 2000] wurden 117 übergewichtige GDMs (BMI > 27,5) mittels Kalorienreduktion und bedarfsweise mit Insulin behandelt. Vorgegeben war die Aufnahme von ca. 1700 kcal/d bzw. 2100 kcal/d. Allerdings haben auch die vermeintlichen Kontrollen ihre Kalorienaufnahme auf nur 77 % der vorgeschriebenen Menge reduziert, so daß der beabsichtigte signifikante Unterschied in der Kalorienaufnahme nicht entstanden ist.

Auch in der erwähnten Studie von Couch et al (1998) (s. Abschnitt 4.2) traten Schwierigkeiten bei der Durchführung zutage, indem das Ziel eines signifikanten Unterschieds im Energiegehalt während der Beobachtungszeit nicht erreicht wurde.

#### **4.4 Die Auswertung nach Anzahl der erhöhten Werte beim BZTP ("DDG-Kriterien")**

Eine Voraussetzung für die Gültigkeit des BZTPs ist die genaue Durchführung zu den vorgeschriebenen Entnahmezeitpunkten. Unter ambulanten Bedingungen werden diese Zeiten erfahrungsgemäß häufig nicht optimal eingehalten. Unser Ranking-System wurde eingeführt, um die Güte diesbezüglich zu klassifizieren. Entgegen unserer ursprünglichen Erwartungen haben sich die Probandinnen generell sehr gut an die Anweisungen gehalten. Nur 19 % zeigten eine mäßige Compliance. Es ist auffällig, daß sich insbesondere die GDMs äußerst gewissenhaft verhalten haben. Ihre Compliance war signifikant besser als die der Kontrollen ( $p < 0,010$ ). Dies könnte ihr Krankheitsbewußtsein reflektieren.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der erhöhten Werte im Vergleich zwischen den beiden Wochen erreicht wurde (27 % insulinpflichtig in der KH-armen Woche gegenüber 33 % in der KH-reichen).

Dieses Resultat bleibt auch nach Teilung der Gruppe in GDMs, IGTs und Kontrollen gültig.

Obwohl nach den gleichen Kriterien 44 % unserer GDMs ( $n = 8$ ) in der KH-armen gegenüber 61 % ( $n = 11$ ) in der KH-reichen Woche insulinpflichtig waren, war auch dieser Unterschied nicht signifikant. Somit war kein metabolischer Nachteil einer kohlenhydratreichen Ernährung insbesondere bei den Gestationsdiabetikerinnen anhand dieser (DDG-) Kriterien nachweisbar.

Erwähnenswert ist auch, daß nach DDG eine Insulinpflicht in der KH-reichen Woche nicht nur die GDMs betrifft, sondern auch die als Kontrollen eingestuft (12 % insulinpflichtig in der KH-reichen Woche). Eine Erklärung hierfür könnte beispielsweise in Schwierigkeiten bei der exakten Durchführung des BZTPs liegen, wie im nächsten Abschnitt näher erläutert wird.

#### **4.5 Einfluß des Zeitpunktes der Blutentnahme auf das BZTP**

Die Entscheidungskriterien anhand des BZTPs setzen implizit eine einheitliche Dynamik der Kohlenhydratresorption sowie Insulinausschüttung und -wirkung voraus. Die Blutproben sollen zu festgesetzten Zeitpunkten entnommen werden, ohne Berücksichtigung beispielsweise der Nahrungszusammensetzung. Allerdings haben Ballaststoffe, Darmmotilität und Tageszeit einen wesentlichen Einfluß auf diese Dynamik. Es stellt sich auch die Frage, inwieweit die Aussagekraft der punktuellen BZ-Messungen aufgrund der bei Glukoseintoleranz bekannten Spitzenverschiebungen im BZ-Spiegel vermindert wird. Diese Variabilität wird widerspiegelt durch die Uneinigkeit in der Literatur über den Zeitpunkt der Blutentnahme, der die stärkste Korrelation mit den metabolischen bzw. klinischen Auswirkungen besitzt. Manche befürworten den Nüchtern-, andere den 60-, 90- oder 120- Minuten postprandialen Wert.

Combs beispielsweise hat 1992 auf die Beziehung zwischen erhöhten postprandialen Werten und Makrosomie bei diabetischen Müttern aufmerksam gemacht [Combs 1992].

De Veciana hat 1995 eine erhöhte Sensitivität bezüglich des Risikos neonataler Hypoglykämien, Makrosomie oder Kaiserschnitt bei der Kontrolle der 1 h-postprandialen Werte im Vergleich zur Kontrolle der Nüchtern-Glukosewerte festgestellt [de Veciana 1995].

Peterson et al konnten 1991 in einer Studie mit einer Diät konstanter Kalorienzufuhr und verschiedenen KH-Anteilen zeigen, daß zwar eine hohe Korrelation zwischen postprandialem BZ und KH-Anteil besteht. Jedoch ließen sich diesbezüglich erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen feststellen, die u.a. tageszeitabhängig waren [Peterson 1991].

Sacks et al konnten 1999 eine Abhängigkeit der BZ-Werte sowohl vom BMI als auch von der Tageszeit feststellen. In dieser Studie waren beispielsweise morgens die 1 h-Werte höher, die 2 h-Werte gleich hoch und die 3 h-Werte niedriger als abends [Sacks 1999].

Troisi hatte 2000 die diurnalen Variationen von Nüchternglukose-Werten untersucht, und diesbezüglich festgestellt, daß die Glukosespiegel ihrer Probandinnen morgens signifikant höher als nachmittags waren. Messungen am Nachmittag hätten die Hälfte der Patientinnen übersehen, die am Morgen pathologische BZ-Werte hatten [Troisi 2000].

Entsprechend den genannten Einschränkungen zur Aussagekraft des BZTPs ergibt unsere Auswertung anhand der DDG-Kriterien, daß eine kohlenhydratarme Diät keinen signifikanten Vorteil für unsere Probandinnen bezüglich der Insulinpflicht brachte. Erst die Auswertung der Mittelwerte zeigt, daß die Ernährung tatsächlich einen signifikanten Einfluß auf die Probandinnen ausgeübt hat, interessanterweise auch auf die als glukosetolerant eingestuft. Möglicherweise könnte eine größere Fallzahl einen signifikanten Einfluß einer veränderten Kohlenhydratzufuhr nachweisen.

#### 4.6 Die Auswertung anhand des Nüchtern- bzw. des BZTP-Mittelwertes

Verschiedene Forschungsgruppen haben anhand des Blutzuckerwertes Kriterien zur Indikation einer Ernährungs- oder Insulintherapie entwickelt. Dabei ist der Einsatz von Nüchternwerten, postprandialen Werten oder BZTP-Mittelwerten evaluiert worden.

McFarland untersuchte 269 Gestationsdiabetikerinnen in einer Ernährungsstudie zur Effektivität einer Diät mit einer Zusammensetzung von 50-55 % Kohlenhydraten und jeweils 20-25 % Eiweiß und Fett und einer dem BMI angepaßten Energiezufuhr. Unter der Diät war eine generelle Verbesserung des Blutzuckerprofils zu beobachten. Als Kriterium für die Notwendigkeit einer Insulintherapie wurde zunächst ein Tagesdurchschnitt im BZTP über 105 mg/dl gewählt, der in 54 % der Fälle gegeben war. Auch nach den ACOG-Grenzwerten von nüchtern 105 mg/dl und von 2 h-postprandial 120 mg/dl Plasmaglukose wären 43 % der Frauen insulinbedürftig gewesen. Eine retrospektive ROC-Analyse der Nüchtern-Blutzuckerwerte im oGTT wurde durchgeführt. Hiernach stellte sich 95 mg/dl als der geeignetste prognostische Höchstwert bezüglich des Erfolgs einer alleinigen Diät heraus. Bei einem Wert bis zu dieser Grenze scheint der Einsatz einer Diättherapie signifikant erfolgversprechender als bei einem Wert darüber, denn 70 % solcher Mütter erreichten eine ausreichende glykämische Kontrolle nach 2 Wochen mittels ausschließlicher Diät gegenüber sonst nur 30 %. Es wurde ferner eine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem Nüchternwert festgestellt. 65 % der Frauen mit einem prägravidem BMI > 26 hatten einen Nüchternwert > 95 mg/dl [McFarland 1999].

Auch Langer führte eine prospektive Untersuchung zum Einsatz von Insulin bei Gestationsdiabetes durch. 471 GDMs wurden anhand der oGTT-Nüchternwerte in 3 Gruppen stratifiziert:

1. Nüchternwert unter 96 mg/dl
2. Nüchternwert zwischen 96 und 105 mg/dl
3. Nüchternwert über 105 mg/dl

Die LGA-/Makrosomieraten für die erste Gruppe erwiesen sich mit 5,3 % bei den Diätbehandelten und 3,5 % bei den Insulinbehandelten als nicht sehr unterschiedlich.

Eine deutliche Verringerung des Risikos einer Makrosomie bzw. LGA konnte bei der zweiten Gruppe erzielt werden, jedoch nur medikamentös. Aus dieser Untergruppe hatten Patientinnen, die mit Diät behandelt wurden, eine LGA-Inzidenz von 28,6 %. Die Insulinbehandelten aus der gleichen Gruppe hatten eine LGA-Rate von 10,3 %. Bei den insulinbehandelten Übergewichtigen aus der zweiten Gruppe betrug die entsprechende Rate nur ein Viertel des Wertes der Übergewichtigen, die ausschließlich mittels Diät behandelt wurden. Langer schlußfolgerte, daß bei allen Müttern mit einem Nüchternwert im oGTT > 95 mg/dl generell Insulin eingesetzt werden

sollte, ebenso bei allen Übergewichtigen. Eine Ernährungsumstellung wäre somit sinnvoll bei Nichtübergewichtigen mit einem Nüchternwert  $< 96$  mg/dl [Langer 1991a]. Diese Ergebnisse entsprechen denen der oben erwähnten Studie von Hod (1996) (s. Abschnitt 4.1).

Zusammenfassend führte die Bedeutung der schnellstmöglichen metabolischen Kontrolle McFarland und Langer zum Gebrauch des Nüchternwertes, obwohl nach Langer et al der Mittelwert eher mit dem klinischen Outcome zu korrelieren scheint [Langer 1994].

Die Diskussion um den Gebrauch des Nüchtern- oder des postprandialen Wertes, oder des BZTP-Tagesdurchschnittes hat - neben den schon erwähnten Problemen bezüglich der Variabilität des BZTPs - durchaus physiologische Aspekte. Der Nüchternwert, als Ausdruck der Glukoneogenese der Leber, ist nicht unmittelbar durch die Zusammensetzung der Ernährung zu beeinflussen. Er kann aber durch Insulin erniedrigt werden. Postprandiale Werte dagegen sind abhängig vom Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit, insbesondere im Falle einer Glukoseintoleranz. Somit übt eine Diät einen größeren Einfluß auf erhöhte postprandiale BZ-Spitzen aus als auf erhöhte Nüchternwerte. Bei einem durch Nüchternwerte bedingten erhöhten durchschnittlichen Spiegel ist demnach eine Diät weniger geeignet.

In unserer Studie betrug der durchschnittliche Nüchternwert für unser Gesamtkollektiv während der KH-reichen Woche 82 mg/dl, so daß die Mehrheit der Nüchternwerte weit unter dem von McFarland und Langer vorgeschlagenen Nüchtern-Grenzwert von 95 mg/dl lag. Entsprechend den Studienergebnissen dieser Autoren wäre demnach eine Diät zur BZ-Kontrolle bei der Mehrheit der Probandinnen zu empfehlen. Der durchschnittliche Nüchternwert sank in der KH-armen Woche tatsächlich signifikant auf 80 mg/dl ( $p < 0,014$ ).

Der Nüchternwert der GDMs während der KH-reichen Woche lag im Mittel bei 87 mg/dl, im Median bei 86 mg/dl. In der KH-armen Woche sanken diese Werte auf 84 mg/dl bzw. 81 mg/dl. Nach der Aufteilung in Untergruppen waren die Unterschiede, möglicherweise wegen der zu geringen Gruppenstärke, nicht mehr signifikant.

Der BZTP-Mittelwert des Gesamtkollektivs lag während der KH-reichen Woche bei  $96 \pm 10$  mg/dl. Er lag während der kohlenhydratarmen Woche mit  $91 \pm 10$  mg/dl signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Nach der Aufteilung lag der Mittelwert bei den GDMs während der KH-reichen Woche bei 104 mg/dl, der Median bei 106 mg/dl. Somit entsprach etwa die Hälfte der BZ-Werte der GDMs in dieser Woche einer Insulinpflicht nach den Mittelwert-Kriterien, die McFarland in ihrer Studie

verwendete (Grenzwert des Tagesdurchschnittes gleich 105 mg/dl). Demzufolge wäre eine Diät eine geeignete Behandlungsoption für die restliche Hälfte der Gestationsdiabetikerinnen. In unserer Studie lag der Mittelwert bei den GDMs in der KH-armen Woche mit 98 mg/dl tatsächlich signifikant niedriger ( $p < 0,036$ ), der Median sank auf 95 mg/dl. Bemerkenswert ist, daß bei den Kontrollen Mittelwert und Median in der KH-reichen Woche mit 91 bzw. 89 mg/dl ebenfalls signifikant höher waren als in der KH-armen Woche mit 87 bzw. 86 mg/dl ( $p < 0,001$ ) (s. auch Abschnitt 4.8).

In unserer Studie ist somit der Mittelwert sensitiver als die Anzahl der erhöhten Werte bei der Demonstration der metabolischen Auswirkungen der Ernährung. Unsere Ergebnisse bezüglich der metabolischen Wirksamkeit einer Diät stehen im Einklang mit denen anderer Autoren wie McFarland, Langer und Hod.

#### **4.7 Vergleich BZTP-Mittelwert und AUC**

Im Gegensatz zu der Situation beim BZTP gibt es für kontinuierliche Messungen nur wenige Vergleichsstudien, und keine speziellen anerkannten Entscheidungshilfen, die zur Definition einer Insulinpflicht dienen. Hierfür könnten die BZ-Werte zu den gleichen Zeitpunkten und mit den gleichen Kriterien wie beim BZTP herangezogen werden. Dies wird jedoch den Möglichkeiten eines kontinuierlichen Systems, die Auswirkungen der Ernährung und insbesondere die Dynamik des BZ-Spiegels lückenlos zu verfolgen, nicht gerecht. Neben einer generellen Übereinstimmung mit dem BZTP belegt unsere Studie den zusätzlichen Informationsgewinn durch das CGMS®. Beispielsweise erfaßt das BZTP nicht die vornehmlich nächtlich auftretenden Hypoglykämien, die mittels CGMS® nachgewiesen werden können. Ein AUC-Wert entspricht einem über 24 Stunden gemittelten Wert, im Gegensatz zu einem BZTP-Mittelwert, bei dem die postprandialen Tageswerte sowie die Nachtwerte nur unzureichend bzw. keine Berücksichtigung finden. Somit liegt der maximale AUC-Wert nach Umrechnung als Mittelwert im interindividuellen Vergleich niedriger als der maximale BZTP-Wert (s. Tabellen 14 und 15).

Für die Gesamtgruppe wies das CGMS® signifikant häufigere hyperglykämische Phasen in der KH-reichen Woche nach. Bezüglich der hypoglykämischen Phasen gab es keinen signifikanten Unterschied. Entsprechend war die AUC signifikant größer unter kohlenhydratreicher Empfehlung bei fast identischen mittleren Zeiträumen im Normbereich in beiden Wochen.

Nach Aufteilung in Untergruppen ließ sich bezüglich der hyperglykämischen Phasen nur bei den GDMs kein signifikanter Unterschied feststellen. Eine Erklärung hierfür könnte deren von vornherein hohe Anzahl erhöhter BZ-Werte mit mehr als 3 Stunden pro Tag in beiden Wochen sein. Im Vergleich lag die durchschnittliche Dauer für die Kontrollen mit 20 Minuten in der KH-armen Woche signifikant niedriger als mit 47 Minuten in der KH-reichen.

Bezüglich der Hypoglykämien mit Werten  $< 60$  mg/dl ließ sich eine signifikante Verminderung der mittleren Dauer in der KH-reichen Woche für die Kontrollen feststellen. Bei den GDMs ließ sich dies nur als Trend nachweisen.

Dagegen war der mittlere AUC-Wert sowohl bei den GDMs als auch bei den Kontrollen in der KH-armen Woche signifikant niedriger als in der KH-reichen. Somit liefert die AUC mehr Informationen über die Auswirkungen einer Ernährung als die Erfassung der hyper- und hypoglykämischen Phasen. Das mag allerdings von den Grenzwerten abhängig sein. Auch im BZTP konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Wochen bei sowohl den Kontrollen als auch den GDMs durch die Berechnung des Mittelwertes registriert werden.

Sowohl der BZTP-Mittelwert als auch die AUC erfassen etwaige metabolische Auswirkungen einer Diät offenbar besser, als eine anhand der Anzahl erhöhter BZ-Werte, da letztere Methode die signifikante Herabsetzung der Glukosewerte in der KH-armen Woche nicht registriert hat. Somit ließe sich die Wirksamkeit einer Diät zur Behandlung von GDMs eher mittels CGMS® bzw. BZTP-Mittelwert kontrollieren, vorausgesetzt, daß entsprechende Kriterien hierfür definiert und etabliert werden können.

#### **4.8 Selektion einer Untergruppe**

Bei einem Großteil unserer Probandinnen war die Kalorienaufnahme in der KH-armen Woche niedriger, obwohl dies natürlich nicht das Ziel der Untersuchung war. In den begleitenden Gesprächen wurde auf die mögliche Kompensation der Energieaufnahme durch Fett und Eiweiß eindrücklich eingegangen. Möglicherweise hatten die Probandinnen bei der erhöhten Fett und Proteinzufuhr schneller ein Sättigungsgefühl, wodurch sich der subjektive Energiebedarf abgesenkt hat. Der Unterschied in der Kalorienaufnahme bei Ernährungsstudien ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden, allerdings muss man bedenken, dass die Datenerhebung in den vorhandenen Studien diesen Effekt auch nicht eindeutig evaluiert. Möglicherweise sind daher die vorhandenen Studien durch diesen Effekt beeinflusst, ohne dass diese Möglichkeit diskutiert werden konnte.

Die Studie von Rae et al. (s. Abschnitt 4.3) zeigt ein weiteres Problem ambulant durchgeführter Studien, das auch von Garner angesprochen wurde, nämlich der Einfluß auf das Verhalten der Mütter, wenn sie wissen, daß sie GDMs sind [Garner 1997]. Mit einer Prävalenz des GDM von nur einigen Prozent ist es schwer, eine Randomisierung der Mutter vor Screening bzw. oGTT zu erreichen. Nur so wäre eine blinde Randomisierung zu bewerkstelligen.

Walkinshaw macht auf die Problematik der Randomisierung in seiner Cochrane Library Review (2000) aufmerksam. Er suchte nach randomisierten Studien zum Thema der primären Diättherapie bei GDM und schlußfolgerte, daß die Belege nicht ausreichten für eine Evaluierung der Wirksamkeit einer solchen Therapie. Er fand nur drei akzeptable Studien [Langer 1989, Li 1987, Okum 1996], und bemerkte im Zusammenhang mit den Studien von Langer und Okum, daß beispielsweise die Kenntnisse einer existierenden Insulinpflicht die Behandelnden durchaus beeinflußt haben könnten [Walkinshaw 2000]. In unserer Studie haben sich die GDMs hingegen sehr gut an die Vorgaben der KH-reichen Woche gehalten, obwohl sie von ihrer Diagnose bereits vor Studienbeginn wußten.

Das Problem der Randomisierung mag die manchmal widersprüchlichen Daten zum Einfluß und Wert von Ernährungstherapien durch verschiedene Studiengruppen zum Teil erklären. Angesichts der Tatsache, daß die Probandinnen nicht unter stationären Bedingungen überwacht wurden, ist die Interpretation der erhobenen Daten von mehreren ungesicherten Faktoren, wie beispielsweise Zeitangaben von Mahlzeiten und Meßzeitpunkten abhängig. Dies mag zur Erklärung der scheinbaren Insulinpflicht einiger gesunder Kontrollen beitragen.

Wir versuchten, das Problem der unterschiedlichen Kalorienaufnahme durch Bildung einer Untergruppe, die sich an die Vorgaben gehalten hat, zu umgehen.

Die Analyse des BZTPs für diese Untergruppe als ganzes (GDMs und Kontrollen) zeigt eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen Blutglukosespiegels durch die kohlenhydratarme Ernährung. Nach der Aufteilung sieht man, daß die KH-arme Empfehlung nur bei den Kontrollen, nicht aber bei den GDMs, zu einer signifikanten Erniedrigung des Mittelwertes von 95 auf 89 mg/dl geführt hat.

Die kontinuierlichen Messungen zeigen, daß die in der Gesamtgruppe festgestellte signifikante Verkürzung der hyperglykämischen Phasen nicht mehr vorhanden ist. Mögliche Erklärungen hierfür wären die Angleichung der Kalorieneinnahme und die kleinere Gruppengröße.

Nach Aufteilung wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit weder der hyper- noch der hypoglykämischen Phasen zwischen den Wochen festgestellt.

Nur die AUC der Kontrollen wies einen signifikanten Unterschied nach, was den Ergebnissen des BZTP-Mittelwertes ebenfalls entspricht. Dieses zunächst unerwartete Phänomen ist Gegenstand der Studien von u.a. Parretti et al, die ausdrücklich Nichtdiabetikerinnen untersuchten (s. Kap. 1.7). Die fließenden Übergänge zwischen nomineller Glukosetoleranz und –intoleranz werden deutlich. Wenn solche Ergebnisse durch weiterführende Studien bestätigt werden, muss der Frage nachgegangen werden, welche Blutzuckerwerte eines Profils bei Schwangeren als normal zu bezeichnen sind.

Die Studie von Major et al bezüglich des Einflusses der KH-Zufuhr bei GDM wird oft erwähnt. Diese berichtet von einer signifikant niedrigeren Insulinpflicht, sowie von einer signifikanten Verringerung der Anzahl erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte mittels einer KH-eingeschränkten Diät. Einzelheiten dieser Studie sind allerdings unklar. Ein einheitlich durchgeführtes Selbst-Monitoring scheint, mit der Erhebung von Nüchtern- sowie „mindestens“ einem 1 h-postprandialen BZ-Wert, nicht durchgeführt worden zu sein. Die Glukosemeßgeräte waren untereinander verschieden. Eine Indikation zum Einsatz von Insulin wurde in „dauernd hohen BZ-Werten“ gesehen, ohne Angabe von Grenzwerten. Die Studie besaß kein eindeutiges Ernährungsprotokoll und lieferte keine Aufschlüsselung der jeweiligen Fett- und Proteinanteile. Die Angaben zur Ernährungserhebung sind ungenau, und geben keinen Hinweis auf den Gebrauch einer Waage. Der Kalorienverzehr wurde sehr vage mit einer Spanne von 25 bis 35 kcal/kgKG angegeben. Der KH-Gehalt in der KH-armen Woche wurde mit < 42 % und in der KH-reichen Woche mit 45 bis 50 % angegeben. Der Unterschied war somit deutlich geringer als in unserer Studie [Major 1998].

Dennoch stehen die Ergebnisse dieser häufig zitierten Studie im Einklang mit unseren, insbesondere bezüglich der stärkeren Erniedrigung der postprandialen Werte als der Nüchternwerte durch eine KH-reduzierte Diät. Diese Ergebnisse werden in unserer Studie auch erstmals mittels der kontinuierlichen Glukosemessung belegt. Der Einsatz dieses neuen Meßsystems erbrachte damit bisher noch nicht detektierte Erkenntnisse.

## **Ausblick**

Bei der Entwicklung bzw. Ausprägung eines GDM scheinen neben dem Kohlenhydratgehalt an sich weitere Faktoren von Bedeutung zu sein (s. auch Abschnitt 1.3.1). Beispielsweise analysierte Clapp die Effekte verschiedener Kohlenhydratarten auf den Blutzucker- und Insulinspiegel bei gesunden Schwangeren und Nichtschwangeren [Clapp 1998]. Er stellte fest, daß bei Nichtschwangeren die Glukosespiegel und Insulinantwort signifikant höher lagen bei Kohlenhydraten mit einem hohen glykämischen Index im Vergleich zu solchen mit einem niedrigen. Bei den Schwangeren, die sich von Kohlenhydraten mit einem niedrigen glykämischen Index ernährten, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der postprandialen Blutglukosewerte während der gesamten Schwangerschaftsdauer. Ihr durchschnittlicher Insulinspiegel stieg bis zur Entbindung um ca. 30 % an. Dagegen stiegen die postprandialen Blutglukosewerte bei hochglykämischer Diät im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an. Hier lag der durchschnittliche Insulinspiegel vor der Schwangerschaft ca. 30 % höher, und stieg im Verlauf um ca. 80 % an. Somit stellt sich die Frage, ob sich mit niedrigglykämischen Kohlenhydraten die Entwicklung eines Gestationsdiabetes vermeiden läßt. Gabbe et al zeigten, daß eine signifikante Reduktion der BZ-Werte im oGTT durch Zusatz von löslichen Ballaststoffen erreicht werden konnte [Gabbe 1982]. In diesem Zusammenhang haben auch Meyer et al die Bedeutung faserreicher Ernährung bei der Prävention von Typ 2-Diabetes bei Frauen unterstrichen [Meyer 2000].

In dieser Studie wurde der Einfluß des Kohlenhydratanteils der Ernährung auf den Blutzuckerspiegel untersucht. Dabei blieb die Art der Kohlenhydrate, d.h., ob in Form von Mono-, Oligo- oder Polysacchariden unberücksichtigt. Zukünftige und womöglich größer angelegte Studien sollen diesen Einfluß wie auch den diagnostischen Stellenwert der AUC hinsichtlich des maternalen und fetalen Outcomes evaluieren.

## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

### **Einleitung**

Der Gestationsdiabetes ist eine Stoffwechselerkrankung, die, abhängig von Population und diagnostischem Vorgehen, etwa 5 von 100 Schwangeren betrifft. Er hat Auswirkungen auf sowohl Mutter als auch Kind.

Die American Diabetes Association empfiehlt, beim ersten pränatalen Besuch eine Risikoeinschätzung durchzuführen, um gegebenenfalls auf eine Glukosetoleranzprüfung im weiteren Schwangerschaftsverlauf zu verzichten. Alle Schwangeren mit Gestationsdiabetes oder auch eingeschränkter Glukosetoleranz sollten eine Ernährungsberatung erhalten [American Diabetes Association 2003].

Die Behandlung der erhöhten Blutzuckerwerte mittels Diät wird in bezug auf den Einfluß des Kohlenhydratgehaltes kontrovers diskutiert. Die Wirksamkeit einer Therapie wird üblicherweise durch ein Blutzuckertagesprofil überprüft.

### **Fragestellung**

In unserer Studie untersuchten wir den Einfluß der Kohlenhydrataufnahme auf den Glukosestoffwechsel bei Schwangeren mit einer Glukoseintoleranz. Wir stellten uns die folgenden Fragen:

- In welcher Weise realisieren Schwangere eine Ernährungsberatung?
- Welche Auswirkungen hat eine kohlenhydratarme vs. -reiche Ernährung in bezug auf den Blutzuckerspiegel von Schwangeren mit und ohne Kohlenhydratintoleranz?
- Welche Möglichkeiten und neuen Erkenntnisse liefert das neue kontinuierliche Meßsystem in der ambulanten Anwendung?

### **Methoden**

In unserer Studie wurden Schwangere gemäß einem oGTT in die Gruppen der Gestationsdiabetikerinnen (n = 18), IGTs (n = 9) bzw. Kontrollen (n = 25) aufgeteilt. Alle Probandinnen wurden in einer prospektiven, randomisierten Studie mit Crossover-Design für jeweils eine Woche einer kohlenhydratarmen und einer kohlenhydratreichen Diät zugeführt. Die vorgegebenen Zielwerte betragen jeweils 35 % bzw. 55 % der Energie in Form von Kohlenhydraten. Metabolische Auswirkungen wurden anhand des konventionellen BZTPs und anhand des Glukosesensors CGMS® untersucht.

Die CGMS®-Überwachung ermöglichte die kontinuierliche Veranschaulichung der metabolischen Auswirkungen dieser Ernährungsempfehlungen über den gesamten Tagesverlauf.

Das konventionelle Blutzuckertagesprofil wurde bezüglich Nüchternwert, Mittelwert sowie Insulinpflicht nach DDG-Kriterien ausgewertet. Das CGMS® wurde im Hinblick auf die ermittelten hypo-, normo- sowie hyperglykämischen Zeiten und die Area-under-the-curve (AUC) analysiert.

## **Ergebnisse**

Es konnte eine deutliche Beeinflussung der KH-Aufnahme mittels einer Ernährungsberatung erreicht werden. Der KH-Verzehr lag bei den gewünschten Zielwerten von durchschnittlich 39 % in der KH-reduzierten, und bei durchschnittlich 49 % in der KH-reichen Woche.

Weder bei den Gesunden noch bei den Gestationsdiabetikerinnen hatte der Kohlenhydratanteil bezüglich der Insulinpflicht nach DDG-Kriterien einen signifikanten Einfluß.

Im Gegensatz zur Auswertung des Blutzuckertagesprofils nach DDG-Kriterien belegen sowohl der BZTP-Mittelwert als auch die AUC die signifikante Erniedrigung des Blutglukosespiegels der GDMs und der Kontrollen durch eine KH-arme Ernährung im Vergleich zur kohlenhydratreichen Ernährung.

Die Ergebnisse der kontinuierlichen Überwachung waren hinsichtlich des Mittelwertes vergleichbar mit denen des BZTPs. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden zeigt, daß die Anwendung des CGMS® auch bei Schwangeren sinnvoll ist, und bietet den Vorteil, sonst unentdeckte hypoglykämische Phasen nachzuweisen (s. Tabellen 12, 14, 15).

In der KH-armen Woche nahmen die Probandinnen mit der angestrebten KH-Menge auch eine niedrigere Energiemenge zu sich. Dieser Effekt trat unerwartet auf und wurde bisher nicht beschrieben bzw. in den bisher publizierten Studien nicht untersucht. Durch die Selektion einer Untergruppe konnten wir den Einfluß der veränderten Kalorienaufnahme auf den BZ-Spiegel ausgrenzen, und so, zumindest für die Kontrollgruppe, eine signifikante Erniedrigung bezüglich der BZTP-Mediane wie auch der AUCs in dieser Woche nachweisen.

Diese Beobachtungen belegen, daß ein höherer prozentualer Kohlenhydratanteil mit erhöhten Blutzuckerwerten assoziiert ist. Außerdem läßt sich feststellen, daß eine kohlenhydratarme Ernährung einen größeren Einfluß auf die postprandialen als auf die Nüchternwerte hat. Unter Zugrundelegung des beschriebenen Zusammenhangs zwischen den Blutzuckertagesprofil und dem fetalen Wachstum muss man zumindestens bei Gestationsdiabetikerinnen die Durchführung einer kohlenhydratarmen (ca. 40% KH-Anteil) Ernährungsweise empfehlen.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AUC	Area under the Curve
BMI	body mass index
BZ	Blutzucker
BZTP	Blutzuckertagesprofil
CGMS®	Continuous Glucose Monitoring System
FFS	freie Fettsäuren
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
GDMs	Gestationsdiabetikerinnen
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus (insulinabhängiger Diabetes Mellitus)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz)
IGTs	Frauen mit IGT
KH	Kohlenhydrat(e)
oGTT	oraler Glukosetoleranztest

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abel ED, Peroni O, Kim JK et al.: Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver, *Nature* 409; 729-733, 2001
- Abrams B, Parker JD: Maternal weight gain in women with good pregnancy outcome, *Obstet Gynecol* 76(1); 1-7, 1990
- Abrams BF, Laros RK, Jr.: Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight, *Am J Obstet Gynecol* 154(3); 503-509, 1986
- American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Positional Statement), *Diabetes Care* 19 Suppl. 1; 62-66, 1996
- American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Positional Statement), *Diabetes Care* 20 Suppl. 1; 54-55, 1997
- American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 23 Suppl. 1; 77-79, 2000
- American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Positional Statement), *Diabetes Care* 26 Suppl. 1; 103-105, 2003
- Beck P, Daughaday WH: Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man, *J Clin Invest* 46(1); 103-110, 1967
- Benjamin E, Winters D, Mayfield J, Gohdes D: Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes, *Diabetes Care* 16(9); 1231-1235, 1993
- Berkus MD, Langer O: Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome, *Obstet Gynecol* 81(3); 344-348, 1993
- Bibergeil H: 50 years of insulin retrospective and prospective outlook, *Dtsch Gesundheitsw* 27(16); 721-728, 1972
- Boden G: Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus, *Obstet Gynecol Clin North Am* 23(1); 1-10, 1996
- Boden G: Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus, *Proc Assoc Am Physicians* 111(3); 241-248, 1999
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN: Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 162(4); 1008-1014, 1990

- Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S: Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach?, *Diabetes 40 Suppl. 2*; 182-185, 1991
- Bühling K: Evaluation des 50g-Glukose-Screeningtests in der Schwangerschaft, Verlag für Wissenschaftliche Publikationen, Hamburg, 1997
- Bühling K, Elze L, Henrich W et al.: The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 113 (2)*; 145-148, 2004
- Byrne MM, Sturis J, O'Meara NM, Polonsky KS: Insulin secretion in insulin-resistant women with a history of gestational diabetes, *Metabolism 44(8)*; 1067-1073, 1995
- Carr SR: Screening for gestational diabetes mellitus. A perspective in 1998, *Diabetes Care 21 Suppl. 2*; B14-B18, 1998
- Caruso A, Di Simone N, Ronsisvalle E, Fulghesu AM, Lanzone A, Mancuso S: Insulin secretion in patients with gestational diabetes: relationship with pregnancy outcome, *Horm Res 41(5-6)*; 205-208, 1994
- Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA: Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol 179(1)*; 156-165, 1998a
- Catalano PM, Thomas AJ, Huston LP, Fung CM: Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition, *Diabetes Care 21 Suppl. 2*; B85-B90, 1998b
- Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EA: Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes, *Diabetes Care 13(5)*; 478-482, 1990
- Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR et al.: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes, *Am J Physiol 264*; E60-E67, 1993
- Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB: Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol 165*; 914-919, 1991
- Chiu KC, Go RC, Aoki M et al.: Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: population association study and molecular scanning, *Diabetologia 37(1)*; 104-110, 1994
- Churchill JA, Moghissi KS, Evans TN, Frohman C: Relationships of maternal amino acid blood levels to fetal development, *Obstet Gynecol 33(4)*; 492-495, 1969
- Clapp JF: Effect of dietary carbohydrate on the glucose and insulin response to mixed caloric intake and exercise in both nonpregnant and pregnant women, *Diabetes Care 21 Suppl. 2*; B107-B112, 1998

- Coetzee EJ, Jackson WP: Diabetes newly diagnosed during pregnancy: A 4-year study at Groote Schuur Hospital, *S Afr Med J* 56(12); 467-475, 1979
- Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy, *Diabetes Care* 15(10); 1251-1257, 1992
- Couch SC, Philipson EH, Bendel RB, Wijendran V, Lammi-Keefe CJ: Maternal and cord plasma lipid and lipoprotein concentrations in women with and without gestational diabetes mellitus. Predictors of birth weight?, *J Reprod Med* 43(9); 816-822, 1998
- Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A: Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 150; 455-460, 1984
- Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma, *Am J Obstet Gynecol* 150(7); 836-842, 1984
- Coustan DR, Lewis SB: Insulin therapy for gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 51(3); 306-310, 1978
- Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA: Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study, *Obstet Gynecol* 73(4); 557-561, 1989
- Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W: Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state?, *Am J Obstet Gynecol* 154(5); 1031-1035, 1986
- Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L: Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, *Am J Obstet Gynecol* 167(3); 607-616, 1992
- Damm P, Kuhl C, Buschard K et al.: Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes, *Diabet Med* 11(6); 558-563, 1994
- Damm P, Kuhl C, Hornnes P, Molsted-Pedersen L: A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes, *Diabetes Care* 18(5); 654-665, 1995
- de Veciana M, Major CA, Morgan MA et al.: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy, *N Engl J Med* 333(19); 1237-1241, 1995
- Deutsche Diabetes Gesellschaft, Board der AG Diabetes und Schwangerschaft: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM), 2001
- Dornhorst A, Davies M, Anyaoku V et al.: Abnormalities in fasting circulating proinsulin concentration in mild gestational diabetes, *Clin Endocrinol* 34(3); 211-213, 1991

- Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Comparative evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines, *Am J Obstet Gynecol* 162(3); 754-756, 1990b
- Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Physical and glycemic responses of women with gestational diabetes to a moderately intense exercise program, *Diabetes Educ* 16(4); 309-312, 1990a
- Durnin JV, McKillop FM, Grant S, Fitzgerald G: Is nutritional status endangered by virtually no extra intake during pregnancy?, *Lancet* 8459 (2); 823-825, 1985
- Freinkel N, Goodner CJ: Carbohydrate metabolism in pregnancy. I. The metabolism of insulin by human placental tissue, *J Clin Invest* 39; 116-131, 1960
- Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M et al.: "Accelerated starvation" and mechanisms for the conservation of maternal nitrogen during pregnancy, *Isr J Med Sci* 8(3); 426-439, 1972
- Gabbe SG, Cohen AW, Herman GO, Schwartz S: Effect of dietary fiber on the oral glucose tolerance test in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 143(5); 514-517, 1982
- Garner P, Okun N, Keely E et al.: A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study, *Am J Obstet Gynecol* 177(1); 190-195, 1997
- Gillmer MD, Oakley NW, Brooke FM, Beard RW: Metabolic profiles in pregnancy, *Isr J Med Sci* 11(6); 601-608, 1975
- Goldberg JD, Franklin B, Lasser D et al.: Gestational diabetes: impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight, *Am J Obstet Gynecol* 154; 546-550, 1986
- Hadden D: Evidence-based screening for gestational diabetes?, *Diabet Med* 17(5); 402-404, 2000
- Hanson U, Persson B, Enochsson E et al.: Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 150; 817-821, 1984
- Hepp KD: Implantable insulin pumps and metabolic control, *Diabetologia* 37 Suppl. 2; 108-111, 1994
- Hod M, Rabinerson D, Kaplan B et al.: Perinatal complications following gestational diabetes mellitus how 'sweet' is ill?, *Acta Obstet Gynecol Scand* 75(9); 809-815, 1996
- Hollingsworth DR, Ney DM: Caloric restriction in pregnant diabetic women: a review of maternal obesity, glucose and insulin relationships as investigated at the University of California, San Diego, *J Am Coll Nutr* 11(3); 251-258, 1992
- Horton ES: Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM?, *Diabetes* 40 Suppl. 2; 175-178, 1991

- Hughes PF, Agarwal M, Newman P, Morrison J: An evaluation of fructosamine estimation in screening for gestational diabetes mellitus, *Diabet Med* 12(8); 708-712, 1995
- Hyttén FE, Leitch I: *The Physiology of Human Pregnancy*, Blackwell Sci. Publ, Oxford, 1971
- Ilic S, Jovanovic L, Pettitt DJ: Comparison of the effect of saturated and monounsaturated fat on postprandial plasma glucose and insulin concentration in women with gestational diabetes mellitus, *Am J Perinatol* 16(9); 489-495, 1999
- Jain RG, Phelps KD, Pekala PH: Tumor necrosis factor-alpha initiated signal transduction in 3T3-L1 adipocytes, *J Cell Physiol* 179(1); 58-66, 1999
- Jovanovic-Peterson L, Bevier W, Peterson CM: The Santa Barbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention?, *Am J Perinatol* 14(4); 221-228, 1997
- Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM: Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 161(2); 415-419, 1989
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes, *J Am Coll Nutr* 9(4); 320-325, 1990
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman, *J Am Coll Nutr* 11(3); 246-250, 1992
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF et al.: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study, *Am J Obstet Gynecol* 164; 103-111, 1991
- Jovanovic L: Time to reassess the optimal dietary prescription for women with gestational diabetes, *Am J Clin Nutr* 70(1); 3-4, 1999
- Jovanovic L: Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy, *Clin Obstet Gynecol* 43(1); 46-55, 2000b
- Jovanovic L: The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus, *Diabetes Technol Ther* 2 Suppl. 1; 67-71, 2000a
- Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM: Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects, *Am J Med* 71(6); 921-927, 1981
- Jovanovic L, Metzger BE, Knopp RH: The Diabetes in Early Pregnancy Study: b-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy, *Diabetes Care*, 21; 1978-1984, 1998

- Jovanovic L, Peterson CM, Saxena BB, Dawood MY, Saudek CD: Feasibility of maintaining normal glucose profiles in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects, *Am J Med* 68; 105-112, 1980
- Jowett NI, Samanta AK, Burden AC: Screening for diabetes in pregnancy: is a random blood glucose enough?, *Diabet Med* 4(2); 160-163, 1987
- Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA: Glucose production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for human fetus, *J Clin Invest* 63(3); 388-394, 1979
- Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D: Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response, *J Clin Endocrinol Metab* 31(1); 24-28, 1970
- Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B et al.: Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes, *Diabetes* 46(4); 607-614, 1997
- Kimmerle X und Abholz Y: Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes; 719-727, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 2000
- Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH: Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum, *Am J Obstet Gynecol* 163(1 Pt 1); 93-98, 1990
- Kleinwechter, H: Pilotprojekt Gestationsdiabetes, *Berliner Ärzte*, 2; 11-14, 2000
- Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B: Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women, *J Am Coll Nutr* 10(6); 649-667, 1991
- Koolman J, Röhm K-H: Taschenatlas der Biochemie, Thieme, 1994
- Lam K, Li D, Lauder I, Lee C, Kung A, Ma J: Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes, *Diabetes Res Clin Pract* 12; 181-186, 1991
- Langer O: Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus, *Diabetes Care* 21 Suppl. 2; B91-B98, 1998
- Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M: Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 161; 593-599, 1989
- Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R: Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 159(3); 616-621, 1988a
- Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R: Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus, *Diabetes* 40 Suppl. 2; 186-190, 1991a

- Langer O, Kozlowski S, Brustman L: Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: a longitudinal study, *Isr J Med Sci* 27(8-9); 516-523, 1991b
- Langer O, Mazze R: The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 159(6); 1478-1483, 1988b
- Langer O, Mazze RS: Diabetes in pregnancy: evaluating self-monitoring performance and glycemic control with memory-based reflectance meters, *Am J Obstet Gynecol* 155(3); 635-637, 1986
- Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F: Intensified versus conventional management of gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 170(4); 1036-1046, 1994
- Lavin JP Jr.: Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis, *Diabetes* 34 Suppl. 2; 24-27, 1985
- Lerario AC, Wajchenberg BL, el-Andere W et al.: Sequential studies of glucose tolerance and red blood cell insulin receptors in normal human pregnancy, *Diabetes* 34(8); 780-786, 1985
- Li DF, Wong VC, O'Hoy KM, Yeung CY, Ma HK: Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial, *Br J Obstet Gynaecol* 94(9); 851-854, 1987
- Lind T: Antenatal screening using random blood glucose values, *Diabetes* 34 Suppl. 2; 17-20, 1985
- Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC: Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes, *Diabetes* 49(3); 445-449, 2000a
- Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC: Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers, *Diabetes Care* 23(9); 1249-1254, 2000b
- Liu LS, Spelleken M, Rohrig K, Hauner H, Eckel J: Tumor necrosis factor-alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor, *Diabetes* 47(4); 515-522, 1998
- Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire DD: Class A1 Gestational diabetes: a meaningful diagnosis?, *Obstet Gynecol* 82(2); 260-265, 1993
- Magee MS, Knopp RH, Benedetti TJ: Metabolic effects of 1200-kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes, *Diabetes* 39(2); 234-240, 1990
- Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH: Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity, *JAMA* 269(5); 609-615, 1993
- Major CA, Henry MJ, de Veciana M, Morgan MA: The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 91(4); 600-604, 1998

- Maresh M, Beard RW, Bray CS, Elkeles RS, Wadsworth J: Factors predisposing to and outcome of gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 74; 342-346, 1989
- Mazze RS, Lucido D, Shamon H: Psychological and social correlates of glycemic control, *Diabetes Care* 7(4); 360-366, 1984
- McFarland MB, Langer O, Conway DL, Berkus MD: Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough?, *Obstet Gynecol* 93(6); 978-982, 1999
- McMahon MJ, Ananth CV, Liston RM: Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes, *J Reprod Med* 43(4); 372-378, 1998
- Mestman JH, Anderson GV, Guadalupe V: Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy, *Obstet Gynecol* 39(3); 421-425, 1972
- Metzger BE: Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes* 40 Suppl. 2; 197-201, 1991
- Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee, *Diabetes Care* 21 Suppl. 2; B161-B167, 1998
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Slavin J, Sellers TA, Folsom AR: Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women, *Am J Clin Nutr* 71(4); 921-930, 2000
- Mills JL, Knopp RH, Simpson JL et al.: Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis, *N Engl J Med* 318(11); 671-676, 1988
- Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E: Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women, *Diabetes* 41(12); 1651-1659, 1992
- Møller-Jensen B, Buschard K, Buch I, Mølsted-Pedersen L, Kühl C: HLA association in insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy, *Acta Endocrinol*, 116; 387-389, 1987
- Mulford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Alternative therapies for the management of gestational diabetes, *Clin Perinatol* 20(3); 619-634, 1993
- Nasrat HA, Sabbagh SA, Salleh M, Ardawi M: New criteria for interpretation of the 75 g oral glucose tolerance test in pregnancy, *Metabolism* 39(1); 51-57, 1990
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *Diabetes*, 28; 1039-1057, 1979
- Nicholls JS, Chan SP, Ali K, Beard RW, Dornhorst A: Insulin secretion and sensitivity in women fulfilling WHO criteria for gestational diabetes, *Diabet Med* 12(1); 56-60, 1995

- Nolan CJ, Proietto J: The set point for maternal glucose homeostasis is lowered during late pregnancy in the rat: the role of the islet beta-cell and liver, *Diabetologia* 39(7); 785-792, 1996
- O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM, *Diabetes* 40 Suppl. 2; 131-135, 1991
- O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV: Gestational diabetes and perinatal mortality rate, *Am J Obstet Gynecol* 116(7); 901-904, 1973b
- O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy, *Diabetes*, 13; 278-285, 1963
- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV: Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients, *Am J Obstet Gynecol* 116(7); 895-900, 1973a
- O'Sullivan MJ, Skyler JS, Raimer KA und Abu-Hamad A: Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy, Diabetes and Pregnancy, Appleton and Lange, Norwalk, CT, 1992
- Ogata ES, Sabbagha R, Metzger BE, Phelps RL, Depp R, Freinkel N: Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. Studies in 23 pregnant diabetic women, *JAMA* 243(23); 2405-2408, 1980
- Okum N, Keely E, Garner P, Sermer M, Wells G: A randomised controlled trial of intensive versus minimal glycaemic control therapy in gestational diabetes (pilot study), 1996
- Parretti E, Mecacci F, Papini M et al.: Third-Trimester Maternal Glucose Levels From Diurnal Profiles in Nondiabetic Pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal growth, *Diabetes Care* 24(8); 1319-1323, 2001
- Pendergrass M, Fazioni E, DeFronzo R: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus. Same disease, another name?, *Diabetes Rev* 3; 566-583, 1995
- Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C: Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load, *Diabetes* 40 Suppl. 2; 136-141, 1991
- Persson B, Lunell NO: Metabolic control in diabetic pregnancy. Variations in plasma concentrations of glucose, free fatty acids, glycerol, ketone bodies, insulin, and human chorionic somatomammotropin during the last trimester, *Am J Obstet Gynecol* 122(6); 737-745, 1975
- Peterson CM, Jovanovic-Peterson L: Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes, *Diabetes* 40 Suppl. 2; 172-174, 1991
- Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC: Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment, *Diabetes* 37(5); 622-628, 1988

- Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KM, Knowler WC: Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy, *Diabetes Care* 17(11); 1264-1268, 1994
- Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dorner G: Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes, *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(6); 451-456, 1997
- Polonsky KS, Given BB, Hirsch LJ et al.: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 318; 1231-1239, 1988
- Pratley RE, Foley JE, Dunning BE: Rapid acting insulinotropic agents: restoration of early insulin secretion as a physiologic approach to improve glucose control, *Curr Pharm Des* 7(14); 1375-1397, 2001
- Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action, *J Clin Endocrinol Metab* 54(2); 247-253, 1982
- Rae A, Bond D, Evans S, North F, Roberman B, Walters B: A randomised controlled trial of dietary energy restriction in the management of obese women with gestational diabetes, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40(4); 416-422, 2000
- Rayburn W, Piehl E, Lewis E, Schork A, Sereika S, Zabrensky K: Changes in insulin therapy during pregnancy, *Am J Perinatol* 2(4); 271-275, 1985
- Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring, *Am J Physiol* 277; E561-E571, 1999
- Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K: Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence, *N Engl J Med* 325(13); 911-916, 1991
- Roberts AB, Baker JR, Court DJ, James AG, Henley P, Ronayne ID: Fructosamine in diabetic pregnancy, *Lancet* 8357 (2); 998-1000, 1983
- Romon M, Nuttens MC, Vambergue A et al.: Higher carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes, *J Am Diet Assoc* 101(8); 897-902, 2001
- Rosas T, Constantino N: Exercise as a treatment modality to maintain normoglycemia in gestational diabetes, *J Perinat Neonatal Nurs* 6(1); 14-24, 1992
- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS: Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique, *Diabetes* 34(4); 380-389, 1985

- Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N: How reliable is the fifty-gram, one-hour glucose screening test?, *Am J Obstet Gynecol* 161(3); 642-645, 1989
- Sacks DA, Chen W, Wolde-Tsadik G, Buchanan TA: When is fasting really fasting? The influence of time of day, interval after a meal and maternal body mass on maternal glycemia in gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 181(4); 904-911, 1999
- Sacks DA, Greenspoon JS, Fotheringham N: Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes?, *J Reprod Med* 37(11); 907-909, 1992
- Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Buhling KJ et al.: Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes, *Diabet Med* 20(5); 349-354, 2003
- Schäfer-Graf UM, Dupak J, Vogel M et al.: Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance value, *J Perinat Med* 26; 27-36, 1998
- Sermer M, Naylor CD, Gare DJ et al.: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project, *Am J Obstet Gynecol* 173(1); 146-156, 1995
- Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism, *Diabetes Care* 18(5); 611-617, 1995
- Skyler JS, O'Sullivan MJ, Robertson EG et al.: Blood glucose control during pregnancy, *Diabetes Care* 3; 69-76, 1980
- Souci S, Fachmann W und Kraut H: Food Composition and Nutrition Tables 1989/90, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989
- Stangenberg M, Persson B, Nordlander E: Random capillary blood glucose and conventional selection criteria for glucose tolerance testing during pregnancy, *Diabetes Res* 2(1); 29-33, 1985
- State of California Department of Health Services: Sweet Success California Diabetes and Pregnancy Program Guidelines for Care, Maternal and Child Health, Sacramento, California, 1992
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al.: The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature* 409; 307-312, 2001
- Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R et al.: Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes, *Diabetes* 44(8); 911-915, 1995
- Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R: Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women, *N Engl J Med* 315(16); 989-992, 1986

- Thompson DJ, Porter KB, Gunnells DJ, Wagner PC, Spinnato JA: Prophylactic insulin in the management of gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 75(6); 960-964, 1990
- Toyoda N: Insulin receptors on erythrocytes in normal and obese pregnant women: comparisons to those in nonpregnant women during the follicular and luteal phases, *Am J Obstet Gynecol* 144(6); 679-682, 1982
- Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI: Diurnal variation in fasting plasma glucose: implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon, *JAMA* 284(24); 3157-3159, 2000
- Veille JC, Hohimer AR, Burry K, Speroff L: The effect of exercise on uterine activity in the last eight weeks of pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 151(6); 727-730, 1985
- Walford S, Gale EAM, Allison SP, Tattersall RB: Self-monitoring of blood glucose, *Lancet* 1; 732-735, 1978
- Walkinshaw SA: Dietary regulation for 'gestational diabetes' (Cochrane Review), *The Cochrane Library* (4), Oxford University Press, 2000
- Weiss PA: Gestational Diabetes, *Gestational diabetes: a survey and the Graz approach to diagnosis and therapy*; 1-55, Springer, 1988
- Weiss PA, Hofmann H: Intensified conventional insulin therapy for the pregnant diabetic patient, *Obstet Gynecol* 64(5); 629-637, 1984
- Wijendran V, Bendel RB, Couch SC et al.: Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors, *Am J Clin Nutr* 70(1); 53-61, 1999
- Wing RR, Nowalk MP, Koeske R, Finegold D: Subclinical eating disorders and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes, *Diabetes Care*, 9; 162-167, 1986

## Publikationen

1. Engel, Barbara, Bühling KJ, Wolf C, Ilic S, Elsner E, Wäscher C, Heinze T, Müller C, Siebert G, Schink T, Dudenhausen JW. Einfluss des Kohlenhydratanteils der Ernährung auf das kontinuierliche Blutzuckertagesprofil (CGMS<sup>®</sup>, Minimed<sup>®</sup>) bei gesunden Schwangeren und Gestationsdiabetikerinnen. Diabetes und Stoffwechsel 11 Suppl. 1 (2002) 18
2. Bühling KJ, Elsner E, Wolf C, Engel B, Ilic S, Wascher C, Heinze T, Muller C, Siebert G, Dudenhausen JW. Einfluss des Kohlenhydratanteils der Ernährung auf den oralen Glukosetoleranztest bei Schwangeren. Diabetes und Stoffwechsel 11 Suppl. 1 (2002) 128
3. Buhling KJ, Engel B, Wolf C, Ilic S, Elsner E, Wascher C, T. Heinze, C. Muller, Siebert G, Dudenhausen JW. Influence of Rich and Low Carbohydrate Diet on the Continuous Glucose Monitoring Profile (CGMS<sup>®</sup>, Minimed<sup>®</sup>) in Healthy Pregnant Women and Gestational Diabetics. Diabetes 51 Suppl. 2 (2002) A614
4. Buhling KJ, Elsner E, Wolf C, Ilic S, Engel B, Wascher C, T. Heinze, C. Muller, Siebert G, Dudenhausen JW. No Influence of Rich and Low Carbohydrate Diet on the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. Diabetes 51 Suppl. 2 (2002) A614
5. Buhling KJ, Engel B, Wolf C, Ilic S, Elsner E, Wascher C, T. Heinze, C. Muller, Siebert G, Dudenhausen JW. Influence of Rich and Low Carbohydrate Diet on Glucose Level and Glucose Peaks in Gestational Diabetics Measured by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS<sup>®</sup>; Minimed Medtronic<sup>®</sup>) Diabetologia 45 Suppl 2 (2002) A296
6. Buhling KJ, Elsner E, Wolf C, Harder T, Engel B, Wascher C, Heinze T, Muller C, Siebert G, Dudenhausen JW. No Influence of Rich and Low Carbohydrate Diet on the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. Clin Biochem. 2004 Apr 37(4):323-7.

## **Danksagung**

Besonders möchte ich Herrn PD Dr. Bühling für seine aufopfernde Unterstützung und andauernde und vielseitige Hilfestellung danken. Er hat mich bei dieser Arbeit von der Konzeption bis zum Manuskript wissenschaftlich begleitet.

Ich danke Herrn Professor Dudenhausen für die Möglichkeit der Durchführung dieser Studie in seiner Klinik

Ich danke allen meinen Probandinnen für die gewissenhafte Mitarbeit.

Für die gute Zusammenarbeit gilt mein besonderer Dank Frau Stein und Dr. Elsner, ohne deren Hilfe die Erhebung der Daten nicht möglich gewesen wäre.

Frau Siebert danke ich für die Einweisung in die Statistik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und Freunden für ihre Geduld, Motivation und Unterstützung.

## **Erklärung**

„Ich, Barbara Engel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:  
„Einfluss der Kohlenhydratzufuhr auf den Kohlenhydratstoffwechsel Schwangerer mit und ohne  
Gestationsdiabetes, gemessen mit dem kontinuierlich messenden Glukosesensor (CGMS<sup>®</sup>, Fa.  
MedtronicMinimed<sup>®</sup>)“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und  
Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien  
anderer Arbeiten dargestellt habe.“

11.11.2005

Datum

Unterschrift