

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

SCHWERPUNKT: GYNÄKOLOGIE

PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**SPONTANKONZEPTION VOR GEPLANTER
ASSISTIERTER
REPRODUKTIONSTECHNIK (ART):
INZIDENZ UND OUTCOME**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Helena Class

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

SCHWERPUNKT: GYNÄKOLOGIE

PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**SPONTANKONZEPTION VOR GEPLANTER
ASSISTIERTER
REPRODUKTIONSTECHNIK (ART):
INZIDENZ UND OUTCOME**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Helena Class

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Bals-Pratsch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martina Müller-Schilling

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Tabellenverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis | viii |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Sterilität | 1 |
| 1.1.1 Geschichte | 1 |
| 1.1.2 Definition | 1 |
| 1.1.3 Epidemiologie | 2 |
| 1.1.4 Ursachen | 3 |
| Alter | 4 |
| Adipositas | 4 |
| Rauchen | 6 |
| Sexuell übertragbare Krankheiten | 6 |
| Gerinnungsstörungen | 7 |
| Schilddrüsenerkrankungen | 7 |
| 1.2 Schwangerschaft und Glukosestoffwechsel | 8 |
| 1.2.1 Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz | 9 |
| Abnorme Nüchternglukose | 9 |
| Gestörte Glukosetoleranz | 10 |
| Insulinresistenz | 10 |
| Empirische Definitionen | 12 |
| 1.2.2 Gestörte Glukosedynamik | 12 |
| 1.2.3 Gestationsdiabetes | 13 |
| Definition und Pathophysiologie | 13 |
| Epidemiologie | 15 |
| Risikofaktoren | 16 |
| Diagnostik | 18 |
| Therapie | 20 |
| Komplikationen und Folgen | 21 |

| | |
|---|----|
| 1.3 Das Polyzystische Ovarsyndrom..... | 22 |
| 1.3.1 Definition | 22 |
| 1.3.2 Klinik..... | 23 |
| 1.4 Metformin in der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin..... | 23 |
| 1.4.1 Metformin und PCOS | 24 |
| 1.4.2 Metformin und GDM | 24 |
| 1.4.3 Metformin als Krebsmedikament | 25 |
| 2. Eigene Studie | 26 |
| 2.1 Zielsetzung..... | 26 |
| 2.2 Studiendesign | 28 |
| 2.3 Methoden | 28 |
| 2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patientinnen | 28 |
| 2.3.2 Datenerfassung | 29 |
| 2.3.3 Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen | 30 |
| 2.4 Patientinnen | 31 |
| 2.4.1 Patientinnencharakteristik | 31 |
| Alter | 31 |
| BMI | 31 |
| Vorausgegangene Schwangerschaften, Geburten und Aborte..... | 31 |
| Vorausgegangene ART | 32 |
| Medikamente | 32 |
| Metformin..... | 32 |
| Komplikationen | 33 |
| Gestationsdiabetes | 33 |
| Schilddrüsenanamnese | 34 |
| Nebenerkrankungen | 34 |
| Gestationsalter..... | 35 |
| Geburt..... | 35 |
| Kinder | 35 |
| 2.4.2 Der orale Glukose-Toleranz-Test | 36 |
| 2.4.3 PCOS-Diagnostik | 38 |
| 2.5 Ethikkommission | 38 |
| 2.6 Statistik | 39 |

| | |
|---|----|
| 3. Ergebnisse..... | 40 |
| 3.1 Patientinnen | 40 |
| 3.1.1 Alter | 40 |
| 3.1.2 BMI | 41 |
| 3.1.3 Vorausgegangene Schwangerschaften, Geburten und Aborte | 42 |
| 3.1.4 PCOS | 44 |
| 3.1.5 Medikation | 45 |
| Schilddrüsenhormonsubstitution | 45 |
| Metformin..... | 45 |
| Weitere Medikamente | 47 |
| 3.1.6 Vor- und Nebenerkrankungen | 47 |
| 3.1.7 Vorausgegangene ARTs | 47 |
| 3.1.8 Basis-oGTTs..... | 48 |
| Abnorme Nüchtern glukose | 50 |
| Gestörte Glukosetoleranz | 50 |
| Gestörte Glukosedynamik..... | 50 |
| Insulinsensitivitätsindex | 52 |
| HOMA-Index | 53 |
| 3.2 Gestationsdiabetes | 54 |
| 3.2.1 oGTTs in der Schwangerschaft | 54 |
| 3.2.2 Diagnose und Behandlung des GDM | 54 |
| 3.2.3 Wiederholungsrisiko GDM..... | 55 |
| 3.2.4 Risikofaktoren für einen GDM..... | 56 |
| 3.2.5 Gestationsdiabetes und Metformin | 58 |
| 3.3 Schwangerschaftsverlauf | 59 |
| 3.3.1 Gruppenvergleich Abortpatientinnen vs. Patientinnen mit Geburt eines Kindes | 60 |
| Alter | 60 |
| BMI | 61 |
| PCOS..... | 62 |
| Metformin..... | 62 |
| Glukose- und Insulinstoffwechsel..... | 62 |
| Habituelle Aborte | 64 |
| Gerinnungsstörungen | 65 |

| | |
|---|----|
| Schilddrüsenerkrankungen | 65 |
| Vorausgegangene ARTs..... | 66 |
| Gruppenvergleich Übersicht | 66 |
| 3.4 Kinder..... | 67 |
| 3.4.1 Geburtstermin..... | 68 |
| 3.4.2 Geburtsmodus..... | 68 |
| 3.4.3 Geburtsgewicht..... | 69 |
| 3.4.5 Kinder der GDM-Patientinnen..... | 71 |
| 3.5 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse..... | 72 |
| 4. Diskussion | 73 |
| 4.1 Sterilität und Kinderwunsch..... | 73 |
| 4.2 Alter..... | 75 |
| 4.3 Aborte | 76 |
| 4.4 Schwangerschaft und Glukosestoffwechsel..... | 77 |
| 4.4.1 GDM | 77 |
| 4.4.2 Der oGTT | 81 |
| 4.4.3 Insulinresistenz..... | 82 |
| 4.4.4 PCOS | 84 |
| 4.5 Geburten..... | 85 |
| 4.5.1 Geburtstermin..... | 85 |
| 4.5.2 Geburtsgewicht..... | 86 |
| 4.5.3 Geburtsmodus..... | 86 |
| 4.6 Metformin | 87 |
| 5. Zusammenfassung | 90 |
| Literaturverzeichnis | 93 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1.1: Prävalenz des GDM in Deutschland, deutsche Perinatalstatistik, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (2015)..... | 16 |
| Abbildung 1.2: Nüchternglukosekategorien nach erhöhter Gelegenheitsglukose oder erhöhter Nüchternglukose vor der 24. SSW, S3-Leitlinie GDM 2011 | 19 |
| Abbildung 2.1: Darstellung des Patientinnenkollektivs der Studie und Gruppenvergleich zwischen den Abortpatientinnen und den Schwangerschaften, die zur Geburt eines Kindes führten | 27 |
| Abbildung 2.2: Anteil der Spontankonzeptionen unter allen Schwangerschaften im Kinderwunschzentrum Profertilita vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013..... | 30 |
| Abbildung 2.3: Abfolge von Basis-, 1. und 2. Schwangerschafts-oGTT | 37 |
| Abbildung 3.1: Spontanschwangerschaftsrate vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 im Kinderwunschzentrum Profertilita, Regensburg..... | 40 |
| Abbildung 3.2: Altersverteilung, Spontankonzeption (n=129) | 41 |
| Abbildung 3.3: Verteilung des BMI, Spontankonzeption (n=124, Missing Data=5). | 42 |
| Abbildung 3.4: Vorausgegangene Schwangerschaften, Spontankonzeption..... | 43 |
| Abbildung 3.5: Vorausgegangene Geburten, Spontankonzeption | 43 |
| Abbildung 3.6: Vorausgegangene Aborte, Spontankonzeption..... | 44 |
| Abbildung 3.7: Anteil der PCOS-Patientinnen, Spontankonzeption | 45 |
| Abbildung 3.8: Gegenüberstellung Patienten mit Metformineinnahme und ohne Metformineinnahme | 46 |
| Abbildung 3.9: Insulinverlaufskurven | 49 |
| Abbildung 3.10: Gestörte Glukosedynamik..... | 51 |
| Abbildung 3.11: Zusammenhang zwischen HOMA-Index und BMI | 53 |
| Abbildung 3.12: Gestationsdiabetes | 55 |
| Abbildung 3.13: Wiederholungsrisiko für einen Gestationsdiabetes | 55 |
| Abbildung 3.14: Familiäres Risikoprofil für einen GDM..... | 56 |
| Abbildung 3.15: GDM-Rate in verschiedenen Altersgruppen..... | 57 |
| Abbildung 3.16: Geburten, Aborte, Abruptiones und nicht beurteilbare Schwangerschaftsverläufe..... | 59 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 3.17: Abortrate in der Gruppe der unter 35-jährigen und über 35-jährigen Frauen | 60 |
| Abbildung 3.18: Gesamtübersicht Geburt vs. Abort..... | 67 |
| Abbildung 3.19: Gestationsalter..... | 68 |
| Abbildung 3.20: Geburtsmodus | 69 |
| Abbildung 3.21: Einteilung der Geburtsgewichte nach WHO (1992). ELBW = extremely low birth weight (< 1000 g), VLBW = very low birth weight (< 1500 g), LBW = low birth weight (< 2500 g), Makrosomie (> 4500 g)..... | 70 |
| Abbildung 3.22: Gestationsalter und Geburtsgewicht | 71 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1.1: Einteilung des BMI nach WHO, Stand 2008 (World Health Organization: Global Database on Body Mass Index) | 5 |
| Tabelle 1.2: Kategorisierung des HOMA-Index (Hagemann 2016)..... | 11 |
| Tabelle 1.3: Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz (Sick et al. 2016) | 13 |
| Tabelle 1.4: Diagnose-Grenzwerte für einen GDM im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen (2010)..... | 20 |
| Tabelle 2.1: Definition der biochemischen und klinischen Schwangerschaft | 28 |
| Tabelle 2.2: Labornormwerte der Schilddrüsenparameter | 34 |
| Tabelle 2.3: Klassifikation des Gestationsalters nach WHO, Stand 2015 (World Health Organization 2015)..... | 35 |
| Tabelle 2.4: Einteilung des Geburtsgewichts nach WHO, Stand 1992 | 36 |
| Tabelle 3.1: Überschreitung der GDM-Grenzwerte im Basis-oGTT und spätere Entwicklung eines GDM..... | 48 |
| Tabelle 3.2: Insulinsensitivitätsindex und PCOS | 52 |
| Tabelle 3.3: Zusammenhang zwischen Metformin und der Entwicklung eines insulinbehandelten GDM | 58 |
| Tabelle 3.4: Geburt vs. Abort: Alter ≥ 35 | 61 |
| Tabelle 3.5: Geburt vs. Abort: BMI | 61 |
| Tabelle 3.6: Geburt vs. Abort: PCOS | 62 |
| Tabelle 3.7: Geburt vs. Abort: GDM..... | 63 |
| Tabelle 3.8: Geburt vs. Abort: Gestörte Glukosedynamik | 63 |
| Tabelle 3.9: Geburt vs. Abort: HOMA-Index..... | 64 |
| Tabelle 3.10: Geburt vs. Abort: Vorausgegangene Aborte..... | 65 |
| Tabelle 3.11: Geburt vs. Abort: Positive Schilddrüsenantikörper | 65 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| 75-g-oGTT | 75-g-oraler Glukosetoleranztest |
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ADA | American Diabetes Association |
| AGIM | Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe |
| AQUA | Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen |
| ART | Assistierte Reproduktionstechnik |
| ASRM | American Society of Reproductive Medicine |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BMI | Body-Mass-Index |
| DDG | Deutsche Diabetes Gesellschaft |
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| ELBW | Extremely low birth weight |
| ESHRE | European Society of Human Reproduction and Embryology |
| FKDB | Fachkommission Diabetes in Bayern |
| FREG | Früh einsetzender Gestationsdiabetes |
| FSH | Follikel-stimulierendes Hormon |
| GBA | Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen |
| GCT | Glucose challenge test |
| GDM | Gestationsdiabetes |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone |
| HBW | High birth weight |

| | |
|-------------------|--|
| hCG | Humanes Choriongonadotropin |
| HDL | High-density lipoprotein |
| HLA | Humanes Leukozyten Antigen |
| HOMA-Index | Homeostatic Model Assessment-Index |
| IADPSG | International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups |
| ICD | International Classification of Diseases |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IFG | Impaired Fasting Glucose |
| IGT | Impaired Glucose Tolerance |
| IR | Insulinresistenz |
| ISI | Insulinsensitivitätsindex |
| IUI | Intrauterine Insemination |
| IVF | In-vitro-Fertilisation |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LBW | Low birth weight |
| LDL | Low-density lipoprotein |
| LGA | Large-for-gestational-age |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| L-Thyroxin | Levothyroxin |
| n.s. | Nicht signifikant |
| NBW | Normal birth weight |
| o.B. | ohne Befund |
| oGTT | Oraler Glukosetoleranztest |
| pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PCOS | Polyzystisches Ovarsyndrom |
| SHBG | Sex hormone-binding globulin |
| SS | Schwangerschaft |

| | |
|---------------|---------------------------------|
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| STD | Sexually Transmitted Disease |
| Tg-Ak | Thyreoglobulin-Antikörper |
| TPO-Ak | Thyreoperoxidase-Antikörper |
| TSH | Thyroidea-stimulierendes Hormon |
| USA | United States of America |
| VLBW | Very low birth weight |
| vs. | Versus |
| WHO | World Health Organization |
| Z. n. | Zustand nach |

1. Einleitung

1.1 Sterilität

1.1.1 Geschichte

Seit Menschengedenken ist die Fortpflanzung und Aufrechterhaltung der menschlichen Spezies ein essentielles Thema. Ein Großteil aller Menschen (etwa 95 %) empfindet mindestens einmal im Laufe des Lebens einen Kinderwunsch (Lampic et al. 2006). Schon die alten Ägypter, Griechen und Babylonier beschäftigten sich mit dem Auftreten von ungewollter Kinderlosigkeit. Im alten Rom galt bereits die Theorie, dass Kinderlosigkeit aus Geschlechtsverkehr zum falschen Zeitpunkt im Menstruationszyklus resultierte. Das 16. Jahrhundert trug durch wissenschaftliche und anatomische Erkenntnisse einen weiteren Teil zum Verständnis der menschlichen Fortpflanzung bei. Im frühen 19. Jahrhundert wurde der Zusammenhang zwischen dem endokrिनologischen System und Unfruchtbarkeit beschrieben, bis dann Anfang des 20. Jahrhunderts die Hypothalamus-Hypophysen-Achse entdeckt wurde. Über das letzte Jahrhundert hinweg haben sich dann von der Ovar- und Tubenchirurgie bis hin zur In-vitro-Fertilisation (IVF) vielseitige Techniken der Assistierte Reproduktion (ART) entwickelt (Shamma und DeCherney 1995).

Doch noch immer bleibt die ungewollte Kinderlosigkeit ein Problem mit globalem Ausmaß. Durch den Mangel an spezialisierten Kliniken und die hohen Kosten vieler ART-Behandlungen bleibt vielen Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit der Zugang zu diesen Techniken verwehrt (Izzo et al. 2015). Die Sterilitätszahlen steigen weltweit weiterhin an und das Thema „Unfruchtbarkeit“ ist weiterhin einer starken Stigmatisierung unterlegen (Jansen und Saint Onge 2015).

1.1.2 Definition

Gurunath et al. beschrieben 2011 in einer umfangreichen Literaturstudie zur Prävalenz der Sterilität die Problematik einer einheitlichen Definition der Sterilität. Unterschiede

bestehen demnach vor allem in den Angaben des Zeitraumes, in dem ein Paar ungewollt kinderlos bleibt (Gurunath et al. 2011).

Laut World Health Organization (WHO) ist nach 24 Monaten ungeschützten Geschlechtsverkehrs ohne Schwangerschaftsausgang die Voraussetzung für die Definition der Sterilität gegeben (World Health Organization 2001; Larsen 2005).

Eine andere gängige Definition der Sterilität, der sich auch vorliegende Studie bedient, ist laut der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) definiert ab einem Zeitraum von einem Jahr regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs, in dem keine Konzeption stattfindet. Wenn noch keine Schwangerschaft vorausgegangen ist, handelt es sich um eine primäre Sterilität. Eine sekundäre Sterilität liegt dann vor, wenn bereits eine Schwangerschaft vorausgegangen ist (American Society for Reproductive Medicine 2013).

Der Unterschied der WHO- und ASRM-Definitionen von Sterilität beruht auf der Tatsache, dass im klinischen Alltag eine schnelle Detektion und Behandlungseinleitung wichtig ist, während es bei epidemiologischen Untersuchungen so wenige wie möglich falsch-positive Fälle geben soll.

Sterilität bedeutet das Ausbleiben einer Schwangerschaft. Infertilität ist definiert als das Unvermögen, die Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes auszutragen. Während im deutschsprachigen Raum die Begriffe Sterilität und Infertilität getrennt verwendet werden, wird im angelsächsischen Sprachraum zwischen den beiden Begriffen kein Unterschied gemacht (Spitzer 2001).

1.1.3 Epidemiologie

Sterilität betrifft zwischen 8 und 12 % aller Paare im fortpflanzungsfähigen Alter (Ombelet et al. 2008). Die absolute Prävalenz der Sterilität lässt sich schwer bestimmen. Dies liegt zum einen an den unterschiedlich verwendeten Diagnosekriterien, zum anderen an den unterschiedlichen Studientypen und dem Außerachtlassen der Prävalenz der *männlichen* Infertilität (Mascarenhas et al. 2012).

Drei große Studien zur Infertilität (Rutstein und Shah 2004; Boivin et al. 2007; Mascarenhas et al. 2012) kamen zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen, in denen

die Angaben zur Gesamtprävalenz zwischen 48,5 Millionen und 186 Millionen Frauen weltweit reichen. In den USA lebten im Jahr 2015 etwa 30 % der 25 bis 44-jährigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch (Jansen und Saint Onge 2015). Die Literaturangaben zur Prävalenz einer lebenslänglichen Sterilität schwanken in unterschiedlichen Studien von 6,6 % bis zu 26,4 %. Eine Zusammenstellung ergab weltweit eine Prävalenz der weiblichen Sterilität von 9 % im Median.

Die häufigste Form der weiblichen Sterilität weltweit ist die sekundäre Sterilität, also das Ausbleiben einer Konzeption nach einer vorausgegangenen Schwangerschaft (Izzo et al. 2015). Von den ungewollt kinderlosen Paaren ersuchten etwa 56 % medizinische Hilfe, jedoch lediglich 22,4 % konnten diese wirklich in Anspruch nehmen. Hindernisgründe hierfür waren die hohen Kosten der reproduktionsmedizinischen Behandlung, die hohe Anzahl der nötigen Vorstellungen beim Arzt und zuletzt der Mangel an spezialisierten reproduktionsmedizinischen Zentren (Boivin et al. 2007).

1.1.4 Ursachen

Sterilität ist zwar zumeist, aber längst nicht nur ein weiblicher Faktor. So wird weiblicher Sterilität 35 %, männlicher Sterilität 30 %, eine Kombination aus beiden 20 % und "idiopathischer" Sterilität 15 % zugesprochen (Poppe und Velkeniers 2002). Folgende Studie beschäftigt sich mit dem großen Anteil der weiblichen Sterilität.

Neben einigen unbeeinflussbaren Faktoren, die im Kontext mit der Fruchtbarkeit stehen, existieren mehrere beeinflussbare und einfach zu behandelnde Faktoren. Die Hauptursachen der in den letzten Jahren zunehmenden Sterilität sind neben erworbenen Sterilitätsfaktoren wie Tubenschäden durch sexuell übertragbare Krankheiten, insbesondere die Chlamydieninfektion, vor allem die Adipositas und das Alter (European Society of Human Reproduction and Embryology 2008; Bals-Pratsch 2015). Neben Endometriose, einer Erkrankung, bei der Endometriumgewebe außerhalb des Uterus vorkommt (Donnez et al. 2016), existieren andere Sterilitätsfaktoren wie eine vorangegangene Chemotherapie oder operativ entfernte Ovarien, welche ebenso wie das Alter nicht beeinflussbar sind. Im Rahmen einer

Fertilitätsdiagnostik sollten im Sinne eines Stufenkonzeptes die im Folgenden aufgeführten Faktoren berücksichtigt werden (Bals-Pratsch 2015):

Alter

Immer mehr Frauen verschieben ihre geplante Schwangerschaft auf ein Alter von über 35 Jahren. Gründe hierfür sind unter anderem die Unvereinbarkeit zwischen dem optimalen biologischen Konzeptionsalter und dem beruflichen Werdegang (Balasch und Gratacós 2012).

Die Fruchtbarkeit fällt allerdings bereits ab einem Alter von 31 Jahren („critical age“) stetig ab. Die Chance auf ein gesundes Kind ist bei einer 35-jährigen Frau nur noch ungefähr halb so groß wie bei einer 25-jährigen Frau, da sowohl die Anzahl als auch die Qualität der Oozyten einer Frau bis zur Menopause stetig abnehmen (van Noord-Zaadstra et al. 1991). Vor allem die mit zunehmendem Alter abnehmende Qualität der Eizellen ist für die nachlassende Fruchtbarkeit einer Frau verantwortlich, sodass die Chance auf eine fortlaufende Schwangerschaft und Lebendgeburt ab einem Alter von 35 Jahren sinkt (Baird et al. 2005). Auch erworbene Veränderungen der Gebärmutter (wie zum Beispiel Myome) und Tubenschäden sowie endokrinologische Faktoren, welche alle verantwortlich für die Sterilität sein können, nehmen mit steigendem Alter zu.

Adipositas

Als weltweite Einteilung des Körpergewichts gilt nach WHO (World Health Organization 2004), 2008) der Body-Mass-Index (BMI), der aus der Größe und dem Gewicht berechnet wird (siehe Kapitel 2.4.1). Die Bestimmung des BMI erlaubt eine Einteilung des Körpergewichts in folgende Kategorien:

| Körpergewicht | Kategorie | BMI (kg/m ²) |
|---------------|-----------------------|--------------------------|
| Untergewicht | starkes Untergewicht | < 16 |
| | mäßiges Untergewicht | 16 – < 17 |
| | leichtes Untergewicht | 17 – < 18,5 |
| Normalgewicht | Normalgewicht | 18,5 – < 25 |
| Übergewicht | Präadipositas | 25 – < 30 |
| | Adipositas Grad I | 30 – < 35 |
| Adipositas | Adipositas Grad II | 35 – < 40 |
| | Adipositas Grad III | ≥ 40 |

Tabelle 1.1: Einteilung des BMI nach WHO, Stand 2008 (World Health Organization: Global Database on Body Mass Index)

Längst ist belegt, dass Übergewicht ein wichtiger Sterilitätsfaktor ist (Hart 2016). Besteht bereits in der Adoleszenz eine Fettleibigkeit, so ist die Prävalenz einer Sterilität im Vergleich zu normalgewichtigen Jugendlichen um das Zwei- bis Dreifache erhöht (Polotsky et al. 2010). Sogar Übergewicht in der Kindheit ist mit einer späteren Infertilität assoziiert (Jacobs et al. 2016). Vor allem in der reproduktiv aktiven Altersgruppe ist die Prävalenz der Adipositas in den letzten 20 Jahren gestiegen. Beinahe 25 % aller Frauen in Deutschland sind adipös und über 50 % präadipös (Mensink et al. 2013). Dabei ist Übergewicht bei ungewollt kinderlosen Patientinnen ein extrem wichtiger Faktor, der insbesondere bei Assistierten Reproduktionstechniken zu einer niedrigeren Eizellqualität, Einnistungsqualität und Embryonenqualität führt (Pasquali et al. 2007).

Des Weiteren ist eine Adipositas mit anderen Stoffwechselerkrankungen wie dem Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS, siehe Kapitel 1.3) und einem gestörten Glukosestoffwechsel assoziiert (siehe Kapitel 1.2), die bereits per se als Risikofaktoren für eine Sterilität gelten.

Rauchen

Neben bekannten negativen Folgeerkrankungen wie Bronchitis, Bronchialkarzinom, kardiovaskulären Erkrankungen und vielen mehr ist Nikotinabusus auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Sterilität. Die Prävalenz des Rauchens ist seit 1999 unter jungen Erwachsenen rückläufig. Dennoch sind 22 % der über 15-Jährigen regelmäßige Raucher (Laue 2010).

Tabakkonsum hat einen nachgewiesenen dosisabhängigen negativen Effekt auf die Fruchtbarkeit von Frau und Mann (Augood et al. 1998; Zitzmann und Nieschlag 2004; Dorfman 2008). Zudem ist Rauchen bei Frauen mit einer ovariellen Dysfunktion (Windham et al. 1999) und einer frühen Menopause assoziiert (Kinney et al. 2006). Auch die Schwangerschafts- und Geburtsrate nach ART ist bei Nikotinabusus reduziert. Ebenso lässt sich bei Raucherinnen nicht nur eine verminderte ovarielle Reserve, sondern auch eine erhöhte Rate an Extrauteringraviditäten feststellen (Waylen et al. 2009; Sobinoff et al. 2013; Bals-Pratsch 2015).

Auch wenn das prozentuale Ausmaß an Sterilitätsfällen, die durch Nikotinabusus zurückzuführen sind, noch unklar ist, steigt das Bewusstsein für die Zusammenhänge zwischen Rauchen und Sterilität in den Fruchtbarkeitszentren zunehmend und die klare Empfehlung zum Rauchstopp bei Kinderwunschpatientinnen ist fester Bestandteil der Beratung (Macaluso et al. 2010).

Sexuell übertragbare Krankheiten

Unter den sexuell übertragbaren Erkrankungen stellen insbesondere die Chlamydieninfektionen einen Risikofaktor für Sterilität dar (Ahmadi et al. 2016). Jedes Jahr werden allein in den USA über eine Million Fälle an Chlamydieninfektionen gemeldet (Division of STD Prevention 2011). Unter den sexuell übertragbaren Erkrankungen ist die Infektion mit *Chlamydia trachomatis* eine der häufigsten und kann zu Zervizitis, Endometritis und Salpingitis führen. Da die Infektion meist beschwerdearm verläuft, wird sie oft nicht erkannt und bleibt unbehandelt. Die Folgen sind in bis zu 40 % der Fälle eine Adnexitis mit Folgeschäden wie Sterilität, chronischen Unterbauchbeschwerden und Extrauteringraviditäten (Robert Koch Institut 2005).

Auch andere sexuell übertragbare Keime wie Mykoplasmen, Ureaplasmen, Gardnerella vaginalis und Candidainfektionen können unbehandelt zu Sterilität führen oder Schwangerschaftskomplikationen wie ein Amnioninfektionssyndrom, einen vorzeitigen Blasensprung und Frühgeburtlichkeit begünstigen (van Oostrum et al. 2013).

Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörungen gelten als Risikofaktoren für Schwangerschaft und Geburt. Die häufigsten Beispiele sind die Faktor-V-Leiden-Mutation mit einer Inzidenz von 1 - 15 % (heterozygot Erkrankte) und die Prothrombin-(Faktor II)-Mutation mit einer Inzidenz von 2 - 7 %. Das Thromboserisiko ist bei homozygot an Faktor-V-Leiden-Mutation Erkrankten (1 %) bis auf das 80-fache erhöht (Stefano et al. 2002). Weitere Risikofaktoren wie Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Adipositas und Nikotinabusus erhöhen die Wahrscheinlichkeit für thromboembolische Ereignisse enorm.

Bei Kinderwunsch kann vor einer geplanten ART eine Mitbehandlung durch einen Hämostaseologen und eine Behandlung mit niedermolekularem Heparin sinnvoll sein (Bick und Hoppensteadt 2005). Ein Thrombophilie-Screening bei Kinderwunschpatientinnen ist deshalb vor geplanter ART im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik indiziert, wobei die prophylaktische Behandlung mit Antikoagulantien nicht nur das Thrombose- und Embolierisiko während der hormonellen Stimulation sondern insbesondere auch während der gewünschten nachfolgenden Schwangerschaft senkt (Bals-Pratsch 2015).

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen beeinflussen die Ovarialfunktion und sind ein bekannter Risikofaktor für Sterilität, Implantationsversagen und rezidivierende Aborte (Pope und Velkeniers 2002). Die häufigsten Thyreopathien, die insgesamt 5 Mal häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, sind Strumen, Schilddrüsenkarzinome, Hyperthyreose, Hypothyreose und Autoimmunthyreopathien.

Deshalb werden bei jeder Basislabordiagnostik der Kinderwunschpatientinnen entsprechend des diagnostischen Algorithmus der Wert des Thyroidea-stimulierenden-Hormons (TSH-Wert), die Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) und die Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak) bestimmt. Ergeben sich Auffälligkeiten, ist eine enge Zusammenarbeit von Reproduktionsmedizinerinnen und Schilddrüsenspezialisten/Endokrinologen sinnvoll. Zu einer kompletten Schilddrüsendiagnostik gehört neben der Laborbestimmung mindestens die Ultraschalluntersuchung und eine zielgerichtete Anamnese (Abalovich et al. 2007).

Eine besondere Rolle als Sterilitätsfaktor nimmt hierbei die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto ein, die bis zu 4 % der weiblichen Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Unter Frauen mit primärer Sterilität ist die Anzahl der Autoimmunthyreopathien mit ca. 18 % signifikant höher (Poppe et al. 2004). Langfristig geht diese Autoimmunthyreoiditis meist mit der Entwicklung einer Hypothyreose einher, welche zu Zyklusstörungen, Anovulation und Infertilität führen kann (Bals-Pratsch et al. 2005).

In mehreren Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den TPO-Antikörpern und einem erhöhten Risiko von 20 – 30 % für Fehlgeburten nach ART sowie nach Spontankonzeptionen beschrieben (Poppe et al. 2003; Twig et al. 2012; Jefferys et al. 2015). Negro et al. hingegen sehen keine Assoziation zwischen dem Vorhandensein positiver TPO-Antikörper bei euthyreoten Frauen und der erfolgreichen Schwangerschafts- und Geburtsrate nach ART (Negro et al. 2007). Auch die Rolle der positiven TPO-Antikörper unter Patientinnen mit habituellen Aborten wird weiterhin kontrovers diskutiert (Bellver et al. 2008). Dieselben Autoren postulieren jedoch, dass eine Schilddrüsenhormonsubstitution mit Levothyroxin (L-Thyroxin) bei schwangeren Frauen in euthyreotem Zustand mit positiven TPO-Antikörpern das Risiko für Spontanaborte und Frühgeburten reduziert (Negro et al. 2006).

1.2 Schwangerschaft und Glukosestoffwechsel

Eine Schwangerschaft stellt den Glukose- und Insulinstoffwechsel des Körpers vor eine große Herausforderung. Die in einer Schwangerschaft veränderte Stoffwechselbelastung führt dazu, dass präkonzeptionell nicht relevante Glukosestoffwechselstörungen bedeutsam werden. Im Hinblick auf eine geplante

Schwangerschaft sollten bei Kinderwunschpatientinnen, die Risikofaktoren aufweisen, bereits die für eine Schwangerschaft geltenden Grenzwerte für die Diagnose einer Glukosestoffwechselstörung herangezogen werden. Ein gestörter Zuckerstoffwechsel, der die für eine Schwangerschaft geltenden Glukosegrenzwerte überschreitet, kann Ursache einer ungewollten Kinderlosigkeit sein. Bisher findet der gestörte Glukosestoffwechsel in der Fertilitätsdiagnostik international kaum Beachtung. Ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Insulinresistenztestung als Basisdiagnostik bei Kinderwunsch ist jedoch sinnvoll und vor allem kostengünstig (Bals-Pratsch 2015).

1.2.1 Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz

Die aktuellen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sehen die Begriffe der abnormen Nüchternglukose, der gestörten Glukosetoleranz und der Insulinresistenz vor. Als etabliertes Messinstrument gilt der 75 g - orale Glukosetoleranztest. Dieser wird unter standardisierten Bedingungen morgens nach einer mindestens 10-stündigen Nahrungskarenz durchgeführt. Drei Tage vor dem Test dürfen weder die Kohlenhydratzufuhr noch die individuellen Ess- und Trinkgewohnheiten verändert werden. Vor Testbeginn werden aus venösem Plasma die Nüchternglukosekonzentration und der Nüchterninsulinwert bestimmt. Nach Trinken von 75 g Glukose gelöst in 300 ml Wasser werden die Blutglukose- und Insulinwerte jeweils nach ein und zwei Stunden erneut gemessen (Kerner und Brückel 2015).

Abnorme Nüchternglukose

Für den Bereich der Nüchternglukose von 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l) im venösen Plasma gilt der Begriff der „abnormen Nüchternglukose“ (impaired fasting glucose, IFG). Überschreitet der Nüchternglukosewert 126 mg/dl *oder* liegt ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/dl vor *oder* überschreitet der oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma 200 mg/dl, so liegt nach Definition bereits ein manifester Diabetes mellitus vor.

Gestörte Glukosetoleranz

Liegt der Wert der 2-h-Plasmaglukose im oGTT im Bereich 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/l) bei Nüchternglukosewerten < 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l), so spricht man von einer „gestörten Glukosetoleranz“ (impaired glucose tolerance, IGT).

Patienten mit einer abnormen Nüchternglukose oder einer gestörten Glukosetoleranz sind laut aktueller Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft Risikopersonen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus, eines Gestationsdiabetes und einer Makroangiopathie. Diesem Risikokollektiv sollten lebensstilmodifizierende Maßnahmen angeboten werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2014).

Insulinresistenz

Das Peptidhormon Insulin reguliert die Glukoseaufnahme in die Körperzellen und wirkt blutzuckersenkend. Insulinresistenz und Hyperinsulinämie sind frühe Anzeichen für eine metabolische Fehlregulation. Zur Diagnosestellung einer Insulinresistenz existieren verschiedene Indices, die sich den Werten des 75 g-oGTT bedienen (Stumvoll et al. 2000).

Aus den Nüchternwerten des oGTT kann der Homeostatic Model Assessment (HOMA) Index mithilfe folgender Formel berechnet werden (Matthews et al. 1985):

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{mol/ml)} * \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)}}{22,5}$$

Der HOMA-Index dient der Quantifizierung der Insulinsensitivität. Ein erhöhter HOMA-Index ist häufig mit dem Syndrom der Polyzystischen Ovarien assoziiert. Zudem gilt er als Risikofaktor für eine frühzeitige Arteriosklerose, detektiert eine Prädisposition zum Diabetes mellitus Typ 2 und zeigt an, dass trotz hoher Blutzuckerwerte eine verminderte Insulinwirkung an der Zelle vorliegt (Wallace und Matthews, 2002). Die Grenzwerte des HOMA-Index sind nicht eindeutig definiert. Während die ursprünglichen Autoren des HOMA-Index Matthews et al. 1985 ab einem Wert von 2,5 von einer Insulinresistenz ausgingen (Matthews et al. 1985), definieren heute

verschiedene Studien eine Insulinresistenz bereits ab einem Wert des HOMA-Index von 2,0 bis 2,3 (Kurtoglu et al. 2010; Timoteo et al. 2014; Jensterle et al. 2008). Als zuverlässiger Grenzwert zur Diagnosestellung einer Insulinresistenz gilt ein Wert des HOMA-Index > 2,0 (Wongwananuruk et al. 2012). In vorliegender Studie wurde der HOMA-Index bei Werten $\geq 2,0$ als pathologisch gewertet.

| HOMA-Index | Interpretation |
|------------|---|
| ≤ 1 | normal |
| > 2 | Hinweis auf eine Insulinresistenz |
| $> 2,5$ | Insulinresistenz sehr wahrscheinlich |
| > 5 | Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern |

Tabelle 1.2: Kategorisierung des HOMA-Index (Hagemann 2016)

Mithilfe der Glukose- und Insulinwerte zum Zeitpunkt nach 0, 60 und 120 Minuten wird zur Beurteilung der Insulinresistenz der Insulinsensitivitätsindex (ISI) ermittelt:

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{(G_o * I_o) * (G_{mean} * I_{mean})}}$$

Mit folgenden Variablen:

- G_o = Nüchternglukosekonzentration (mmol/l)
- I_o = Nüchterninsulinkonzentration (mU/l)
- G_{mean} = Mittelwert der Glukosekonzentrationen (mmol/l) bei 0 h (nüchtern), nach 1 h und 2 h
- I_{mean} = Mittelwert der Insulinkonzentrationen (mU/l) bei 0 h (nüchtern), nach 1 h und 2 h

Die Auswertung erfolgt entsprechend dem Matsuda-Index (Matsuda und DeFronzo, 1999). Nach Matsuda beträgt der Normbereich der Insulinsensitivität 6 – 12 und Werte < 6 werden als pathologisch, entsprechend einer Insulinresistenz, bewertet.

Der Insulinsensitivitäts-Index zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem Clamp-Test (Buchanan et al. 2010). Dieser gilt als fundierteste wissenschaftliche Methode, um eine Insulinresistenz zu bestimmen und kommt jedoch wegen hoher Kosten und enormem Zeitaufwand nur bei klinischen Forschungstätigkeiten zum Einsatz. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität des ISI kann eine Insulinresistenz bereits in sehr frühen Stadien erkannt werden.

Empirische Definitionen

Die Erfahrung im Kinderwunschzentrum Profertilita in Regensburg mit einem frauengesundheitlichen Fokus zeigt, dass Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch häufig schon präkonzeptionell einen „Gestationsdiabetes“ haben (siehe Kapitel 1.2.3). Wie in einer Schwangerschaft wird bereits in der Basisdiagnostik bei Kinderwunsch ein Nüchtern-Glukosewert von ≥ 92 mg/dl, nach 60 Minuten ein Wert von ≥ 180 mg/dl und nach 120 Minuten ein Wert von ≥ 153 mg/dl als auffällig bewertet und entsprechend behandelt. Liegt eine Insulinresistenz vor, wird vermehrt Insulin ausgeschüttet, um diese auszugleichen. Es wurden am Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin und Frauengesundheit in Regensburg außer dem Insulinsensitivitäts- und dem HOMA-Index daher empirische Insulingrenzwerte festgelegt, die auf eine Insulinresistenz deuten können. Hiernach werden Insulinwerte, die nüchtern über 10 mU/l, nach einer Stunde über 50 mU/l und nach zwei Stunden über 25 mU/l steigen, als auffällig eingestuft.

1.2.2 Gestörte Glukosedynamik

Bei der Durchführung des oGTT steigen die Blutglukosewerte normalerweise nach Trinken der Glukoselösung physiologisch an. Im Kinderwunschzentrum konnte bei einem hohen Prozentsatz der Patientinnen im oGTT eine weitere Auffälligkeit gezeigt werden (Sick et al. 2016): Der Anstieg der Blutglukose im 1-h-Wert bleibt aus und fällt in vielen Fällen sogar unter den Nüchternglukosewert ab. Dieser Pathomechanismus

kann aus empirischer Sicht im Kinderwunschzentrum Profertilita, Regensburg, ebenfalls auf eine abnorme Glukosestoffwechselsituation hinweisen und wird als gestörte Glukosedynamik beschrieben. Als Grenzwert gilt hier ein nach einer Stunde gemessener Glukosewert, der nicht über 100 mg/dl ansteigt.

Einen Überblick über Glukosestoffwechselstörungen und Insulinresistenz gibt Tabelle 1.3:

| | Definition | Empirische Definition |
|-----------------------------------|--|---|
| Glukosestoffwechselstörung | <p>Abnorme Nüchternglukose 100 – 125 mg/dl</p> <p>Gestörte Glukosetoleranz 2-h-Glukosewert 140 – 199 mg/dl</p> | <p>Gestörte Glukosedynamik 1-h-Glukosewert < 100 mg/dl</p> <p>GDM-Grenzwerte überschritten Nüchtern-Glukosewert ≥ 92 mg/dl, 1-h-Wert ≥ 180 mg/dl, 2-h-Wert ≥ 153 mg/dl</p> |
| Insulinresistenz | <p>HOMA-Index ≥ 2 ISI < 6</p> | Insulinwerte auffällig nüchtern ≥ 10 mU/l, 1-h-Wert ≥ 50 mU/l, 2-h-Wert ≥ 25 mU/l |

Tabelle 1.3: Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz (Sick et al. 2016)

1.2.3 Gestationsdiabetes

Definition und Pathophysiologie

Die heute gebräuchliche Bezeichnung „gestational diabetes“ wurde 1961 von O'Sullivan eingeführt (O'Sullivan 1961). Per definitionem ist der Gestationsdiabetes mellitus (GDM; ICD-10: O24.4G) eine erstmalig in der Schwangerschaft festgestellte Glukosetoleranzstörung (Metzger und Coustan 1998). Auch bereits präkonzeptionell bestehende unerkannte Glukosetoleranzstörungen, die in einer Schwangerschaft

diagnostiziert wurden, wurden früher demnach als Gestationsdiabetes bezeichnet. Genauso wurden Erstmanifestationen eines Typ-1 oder Typ-2 Diabetes mellitus während der Schwangerschaft als Gestationsdiabetes klassifiziert.

Nach der aktuellen Leitlinie zum Gestationsdiabetes kann eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene Blutzuckererhöhung nun bereits während der Schwangerschaft differentialdiagnostisch auch einem bereits präkonzeptionell bestehenden Typ 2 Diabetes, einem manifesten Typ 1 Diabetes oder anderen Diabetesformen zugeordnet werden (Kleinwechter et al. 2011). Einer diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft liegt zu ungefähr 90 % ein GDM zugrunde. Die Diagnose eines manifesten Diabetes gehört nicht zur Gruppe des GDM und ist von diesem abzugrenzen. Umgekehrt werden jedoch zwölf Prozent der unerkannten Fälle des Typ 1- und Typ 2-Diabetes mellitus im Rahmen einer Schwangerschaft detektiert (Hien et al. 2013).

Festzuhalten bleibt, dass trotz Bemühungen eine internationale einheitliche Definition des GDM noch immer nur vage existiert (McIntyre et al. 2014). Auch die Kriterien eines GDM-Screenings und eine einheitliche Diagnosestellung werden weiterhin kontrovers diskutiert (Jovanovic 2001). In Deutschland wurde mit Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses das Screening auf GDM aufgenommen und ist seit 2012 Teil der gesetzlich verbindlichen Mutterschaftsrichtlinien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Die Pathophysiologie des GDM entspricht weitgehend der des Diabetes mellitus Typ 2 und wird als Variante dessen gesehen, bei der sich eine zunehmende Insulinresistenz ausbildet. Die Insulinresistenz wird durch die vermehrte Ausschüttung von antiinsulinären Hormonen (Progesteron, Prolaktin, Östrogene, Kortisol, humanes Plazentalaktogen u.a.) gefördert (Tamas und Kerenyi 2001). Die β -Zellen des Pankreas, die für die Insulinproduktion zuständig sind, können diese Insulinresistenz durch vermehrte Produktion nicht mehr kompensieren und es kommt zu einer chronischen Funktionsstörung, durch die die Schwangere in eine diabetische Stoffwechsellage gerät (Kleinwechter et al. 2011).

Epidemiologie

Angaben zur Prävalenz des Gestationsdiabetes unterscheiden sich weltweit enorm. Demnach sind 1 bis 14 % aller schwangeren Frauen weltweit von einem Gestationsdiabetes betroffen (Wery et al. 2014). Diese Schwankungen ergeben sich aus den unterschiedlichen Methoden zur Detektierung eines GDM und aus den unterschiedlichen Studienpopulationen (Ferrara 2007). Darüber hinaus hängt die Prävalenz von der ethnischen Zugehörigkeit (Berkowitz et al. 1992; Thorpe et al. 2005; Hedderson et al. 2012), den festgelegten Höchstwerten für Glukose (Agarwal et al. 2005) und dem Zusammentreffen verschiedener Risikofaktoren (Pu et al. 2015) ab.

Fest steht jedoch, dass die Prävalenz des Gestationsdiabetes in den vergangenen 20 Jahren unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit weltweit zugenommen hat. Die steigende Anzahl übergewichtiger Frauen, die Abnahme körperlicher Aktivität (Mensink 2003) und ein immer höheres Alter der Mütter bei Konzeption (Balasch und Gratacós 2012) sind Faktoren, die diese Entwicklung begünstigen.

Auch in Deutschland ist die Prävalenz des GDM in den vergangenen Jahren gestiegen und lag laut aktuellster Auswertung im Jahr 2014 bei 4,47 % (n=30889) (AQUA-Institut 2015).

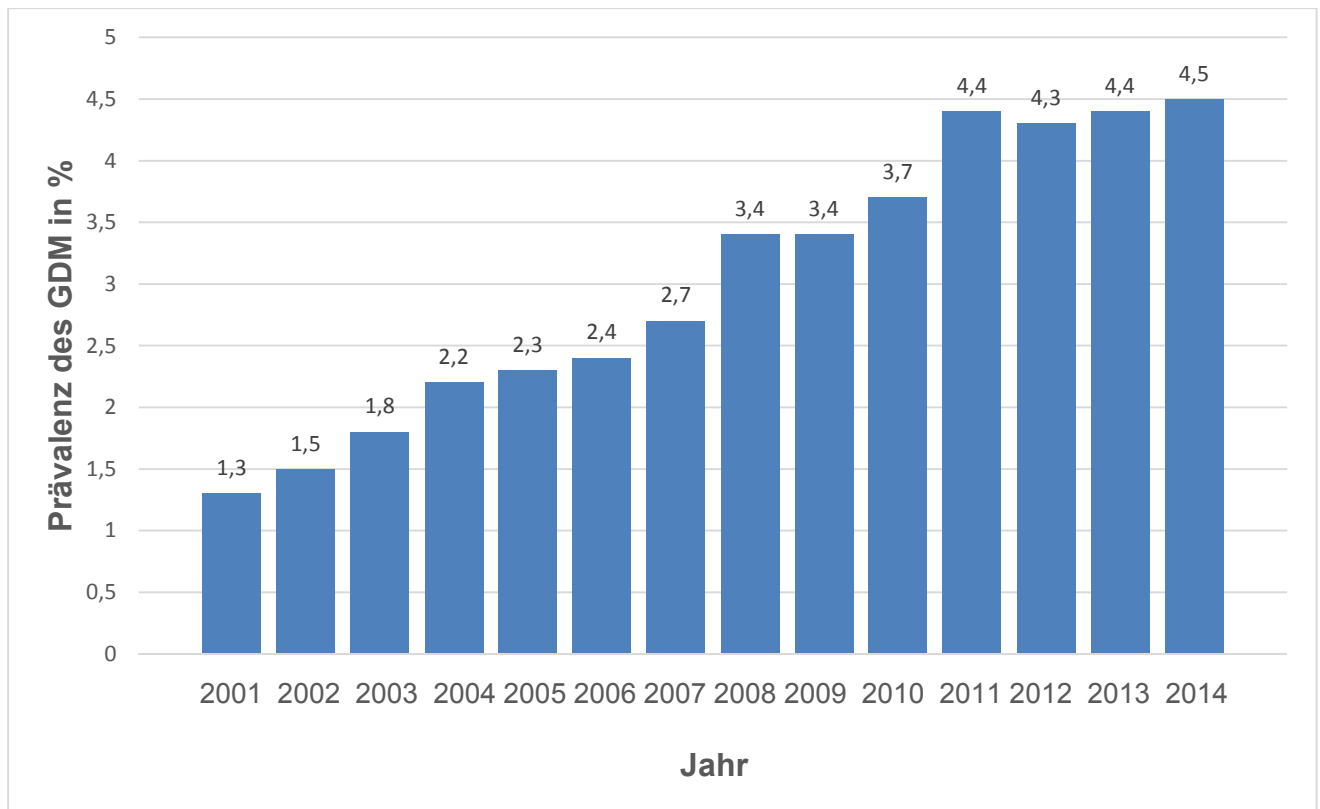


Abbildung 1.1: Prävalenz des GDM in Deutschland, deutsche Perinatalstatistik, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (2015)

Risikofaktoren

Das größte Risiko, einen GDM zu entwickeln, haben adipöse und über 25-jährige Frauen mit bekannter Vorgeschichte eines gestörten Glukosestoffwechsels. Zudem spielt die Familienanamnese eine wichtige Rolle. Patientinnen, die einen Verwandten ersten Grades mit Diabetes haben und Angehörige einer ethnischen Gruppe mit einer hohen Prävalenz für GDM sind, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes (Pu et al. 2015). Ethnische Gruppen, in denen eine besonders hohe Prävalenz für GDM besteht, sind lateinamerikanische, südostasiatische und südasiatische Frauen (Yuen und Wong 2015).

Die S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) von 2011 nennt folgende Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM:

- Alter ≥ 45 Jahre
- BMI ≥ 30 kg / m² präkonzeptionell
- körperliche Inaktivität
- Eltern oder Geschwister mit Diabetes
- Angehörige einer ethnischen Risikopopulation (z.B. Asiatinnen)
- Geburt eines Kindes ≥ 4500 g
- GDM in der Vorgeschichte
- arterielle Hypertonie (Blutdruck $> 140/90$ mmHg) oder Einnahme von Medikamenten zur Therapie der arteriellen Hypertonie
- Dyslipidämie präkonzeptionell (HDL < 35 mg/dl [0,9mmol/l] und/oder Triglyzeride > 250 mg/dl [2,82 mmol/l])
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Prädiabetes (IGT / IFG / HbA1c $\geq 5,7$ %) bei früherem Test (unabhängig von früherem GDM)
- andere klinische Zustände, die mit Insulinresistenz assoziiert sind (z. B. Acanthosis nigricans)
- Vorgeschichte mit KHK, pAVK, zerebral-arterieller Durchblutungsstörung
- Einnahme kontrainsulinärer Medikation (z. B. Glukokortikoide)

(Kleinwechter et al. 2011)

Andere Studien deuten darauf hin, dass bereits ab einem Alter von 35 Jahren das Risiko für einen GDM steigt. Die Fachkommission Diabetes in Bayern (FKDB) nennt als weitere Risikofaktoren eine vorausgegangene Totgeburt, eine vorausgegangene Geburt eines Kindes mit kongenitalen Fehlbildungen und habituelle Aborte (Fachkommission Diabetes in Bayern (FKDB) 2009).

Die wichtigsten Parameter, die das Risiko für einen GDM signifikant erhöhen, sind das mütterliche Alter (Lao et al. 2006), der BMI und eine präkonzeptionelle Gewichtszunahme in den letzten 5 Jahren von über 2,5 kg/Jahr vor der Schwangerschaft (Hedderson et al. 2008). Doch auch eine übermäßige Gewichtszunahme in der frühen bis mittleren Schwangerschaft begünstigt die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz (Herring et al. 2009) und eines GDM (Hedderson et al. 2010; Kleinwechter et al. 2011). Eine Studie, die 535 Frauen mit GDM untersuchte, ergab eine Wiederholungsrate von 47,2 % in der Folgeschwangerschaft (Kruse et al. 2015). Bei ethnischen Gruppen mit hohem Diabetesrisiko wird sogar von einem Wiederholungsrisiko von bis zu 84 % ausgegangen (Getahun et al. 2010; Kim 2014). Folglich ist ein vorausgegangener GDM ein äußerst prädisponierender Risikofaktor.

Diagnostik

Die weltweit steigende Prävalenz des GDM hat in vielen Ländern zur Umsetzung eines Screenings geführt, das die frühe Erkennung und Behandlung eines GDM möglich machen soll. Über die Indikationsstellung, Methoden und die Grenzwerte des Screenings herrscht unter Experten jedoch Uneinigkeit (Kleinwechter et al. 2011).

In Deutschland wurde 2012 ein Screening auf GDM in die Mutterschaftsrichtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (GBA) aufgenommen. Dieses sieht einen oralen Glukosetoleranztest zwischen der 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswoche vor, unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorhanden sind (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Abweichend von den Empfehlungen der S3-Leitlinie der DDG und DGGG sowie der IADPSG- und ADA-Empfehlungen (International Association of Diabetes and Pregnancy 2010) beinhaltet diese GBA-Richtlinie zusätzlich einen vorangeschalteten Suchtest mit 50 g Glucose („glucose challenge test“, GCT), was als zweizeitiges Vorgehen bezeichnet wird. Dieses Vorgehen wird kontrovers diskutiert (Tarim et al. 2012; Diehl et al. 2016).

Patientinnen, die einen oder mehrere Risikofaktoren für einen GDM aufweisen, sollen bereits in der Frühschwangerschaft auf das Vorliegen eines manifesten Diabetes getestet werden. Unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft sollte bei diesen Patientinnen eine Gelegenheits- oder Nüchternglukose bestimmt werden. Ein Wert der

Gelegenheits-Glukose von über 200 mg/dl legt den Verdacht auf einen manifesten Diabetes mellitus nahe und sollte durch eine Zweitmessung in nüchternem Zustand bestätigt werden. Bei einem Wert der Nüchtern-Glukose über 92 mg/dl gilt ebenfalls die Empfehlung zu einer Zweitmessung (S3-Leitlinie GDM 2011). Individuell wird ein 75-g-oGTT durchgeführt, wenn der Gelegenheitsglukosewert auffällig ist. Abbildung 1.2 gibt einen Überblick über den diagnostischen Algorithmus.

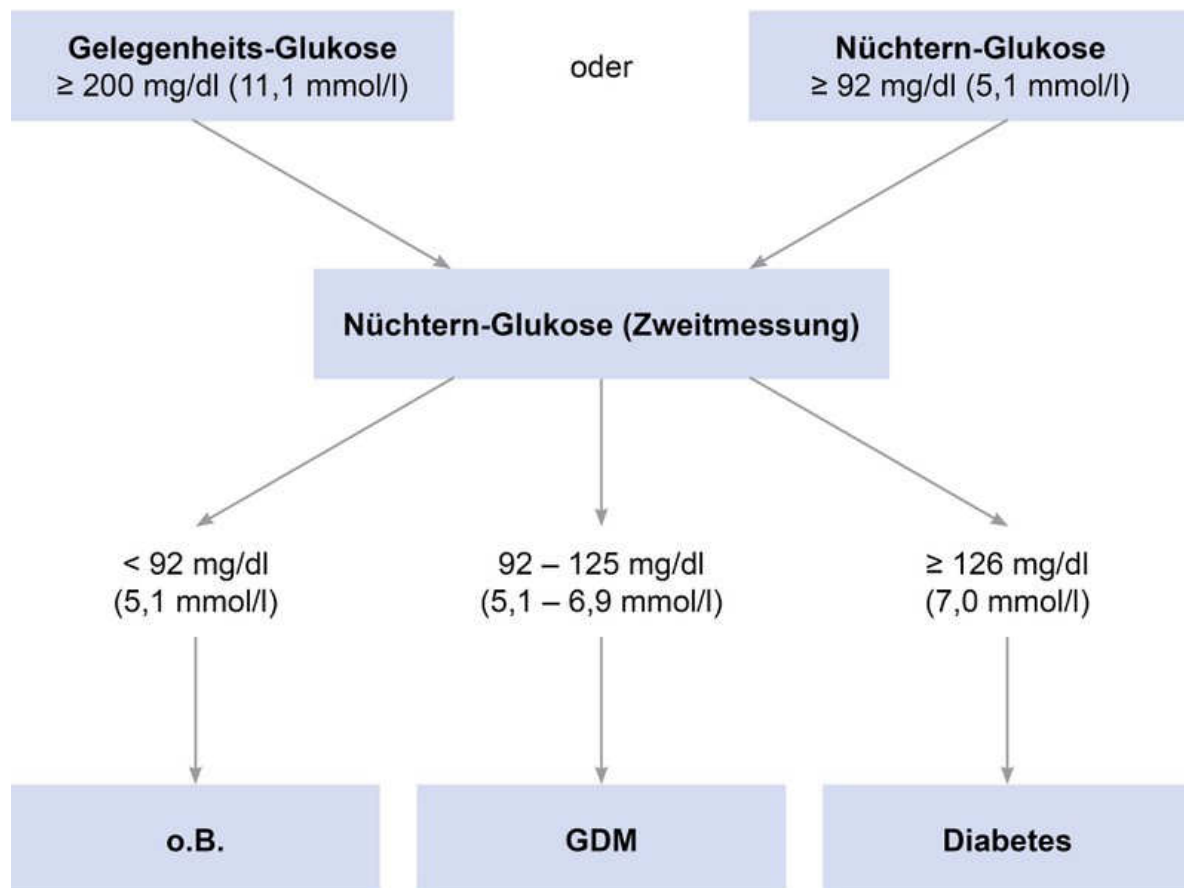


Abbildung 1.2: Nüchternglukosekategorien nach erhöhter Gelegenheitsglukose oder erhöhter Nüchternglukose **vor der 24. SSW**, S3-Leitlinie GDM 2011

Sind die Blutglukosewerte normwertig, so wird wie bei allen anderen Schwangeren, die keinen Risikofaktor aufweisen, in der 24+0 bis zur 27+6 Schwangerschaftswoche ein 75-g-oGTT durchgeführt. Als Grenzwerte für einen GDM gelten die in der Tabelle 1.4 dargestellten Grenzwerte:

| | (mg/dl) | (mmol/l) |
|----------------|------------|----------|
| nüchtern | 92 | 5,1 |
| nach 1 Stunde | 180 | 10,0 |
| nach 2 Stunden | 153 | 8,5 |

Tabelle 1.4: Diagnose-Grenzwerte für einen GDM im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen (2010)

Dabei genügt bereits *ein* erhöhter Glukosewert für die Diagnosestellung eines GDM (Kleinwechter et al. 2011). Die WHO hat im Jahr 2013 diese im internationalen Konsens anerkannten Grenzwerte übernommen und für die gesamte Schwangerschaft empfohlen (Ward 2014).

Therapie

Wird ein GDM diagnostiziert, ist eine enge Zusammenarbeit von Gynäkologen und Diabetologen nötig. Eine intensive Beratung, Schulung und Betreuung der Schwangeren sollte vorzugsweise in Diabetesschwerpunkteinrichtungen erfolgen (Carolan-Olah 2016). Therapiesäulen sind zum einen eine Ernährungsumstellung (Moreno-Castilla et al. 2016) und zum anderen die Empfehlung zur regelmäßigen körperlichen Aktivität (Harrison et al. 2016). Die empfohlene Nährstoffverteilung sollte hierfür bei 40 – 50 % Kohlenhydraten, 20 % Proteinen und 30 – 35 % Fett liegen. Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft orientiert sich am BMI und soll umso weniger sein, je höher der BMI vor der Schwangerschaft war (Kleinwechter et al. 2011).

Zur Überwachung der Zuckerwerte ist eine Blutglukoseselbstmessung durch die Patientin sinnvoll. Nach Diagnosestellung des GDM wird bei rezidivierend abnormen Glukosewerten eine Pharmakotherapie mit Insulin erwogen. Etwa 20 – 30 % der GDM-Patientinnen benötigen eine Insulintherapie, wobei die Wahrscheinlichkeit für eine notwendige Insulintherapie bereits anhand des Risikoprofiles der Patientin abgeschätzt werden kann (Zhang et al. 2016). Eine effektive Behandlung eines GDM minimiert die perinatalen Risiken für Mutter und Kind (Crowther et al. 2005). Neue Studien kommen zu der Erkenntnis, dass auch das orale Antidiabetikum Metformin

eine effiziente Alternative zur Insulintherapie des GDM darstellt (Gandhi et al. 2012; Niromanesh et al. 2012; Spaulonci et al. 2013; Lautatzis et al. 2013; Poolsup et al. 2014; Cassina et al. 2014), siehe Kapitel 1.4. Bei der geplanten Überarbeitung der deutschen Leitlinie zum GDM wird diese Therapieoption voraussichtlich im Jahr 2017 berücksichtigt.

Komplikationen und Folgen

Gestationsdiabetes ist mit signifikanten mütterlichen und kindlichen Komplikationen assoziiert, die mit der Höhe der Glukosewerte der Mutter korrelieren, selbst wenn diese noch unterhalb der GDM-Grenzwerte liegen (The HAPO Study Cooperative Research Group 2008). Eine GDM-Schwangerschaft gilt generell als Risikoschwangerschaft. Für die Mutter ist das Präeklampsierisiko, das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod und das Frühgeburtsrisiko erhöht (Xiong et al. 2001). Weitere Schwangerschaftskomplikationen wie eine Plazentainsuffizienz, Polyhydramnion, Pyelonephritiden und vaginale Infektionen sind unter GDM-Patientinnen weit häufiger. Ebenso ist die Rate an vorzeitigen Plazentalösungen, vaginal operativen Entbindungen und Sectiones bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes erhöht (Schmitz et al. 2016). Nicht nur somatische Faktoren werden durch den GDM beeinflusst: Auch die Rate an peripartalen Depressionen ist bei GDM-Patientinnen in positiver Korrelation mit dem sozioökonomischen Status massiv erhöht (Kozhimannil et al. 2009).

Das Risiko der Mutter, in den folgenden zehn Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, ist bei GDM-Patientinnen bis auf 50 % erhöht. Liegt bereits eine manifeste Glukosestoffwechselstörung vor, ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese in einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 übergeht, ebenfalls erhöht, insbesondere bei Trägerinnen von spezifischen HLA-Allelen (Köhler et al. 2016). Dennoch reguliert sich der Glukosestoffwechsel postpartal in den meisten Fällen wieder. 6 – 12 Wochen nach der Geburt sollte bei jeder Patientin ein 75-g-oGTT zur Nachsorge durchgeführt werden (Kleinwechter et al. 2011).

Beim Kind entstehen durch das erhöhte Glukoseangebot im mütterlichen Stoffwechsel eine Hypertrophie und Hyperplasie der β -Zellen im Pankreas. Die daraus resultierende

Hyperinsulinämie bewirkt eine erhöhte Zellteilungsrate in den insulin sensitiven Geweben und führt so vermehrt zu einer Makrosomie, also einem Geburtsgewicht von über 4500 g. Liegt die diabetische Stoffwechsellaage bereits in der Frühschwangerschaft während der 6. bis 7. Schwangerschaftswoche vor, in der die Organogenese stattfindet, kommt es vermehrt zu Spontanaborten und kongenitalen Fehlbildungen (diabetische Fetopathie, Schaefer-Graf et al. 2000). Die Makrosomie begünstigt zum einen die Sectiorate und die Rate an vaginal operativen Geburtsmodi, zum anderen ist die Gefahr einer Schulterdystokie erhöht. Postpartal kann es zu ernsthaften Hypoglykämien des Neugeborenen kommen.

Für den Rest ihres Lebens haben Kinder von GDM-Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Hyperlipidämien, arterielle Hypertonie und die Entwicklung eines Diabetes mellitus bereits im frühen Erwachsenenalter (Damm et al. 2016; Hakanen et al. 2016).

1.3 Das Polyzystische Ovarsyndrom

1.3.1 Definition

Stein und Leventhal beschrieben 1935 erstmals eine „Amenorrhoe, die mit polyzystischen Ovarien“ auftrat (Stein und Leventhal 1935). Heute zählt das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) als die häufigste Stoffwechselstörung in der reproduktiven Phase der Frau, die 5 bis 20 % aller Frauen im reproduktiven Alter betrifft (Williams et al. 2016; Azziz et al. 2016).

Gemäß den Rotterdam-Kriterien aus dem Jahre 2003 müssen zur Diagnosestellung mindestens zwei von drei der folgenden Punkte erfüllt sein (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003):

- Oligo- oder Anovulation
- Klinische und/oder biochemische Zeichen der Androgenisierung
- Polyzystische Ovarien (über 12 Follikel in mindestens einem Ovar, deren Durchmesser kleiner als 10 mm beträgt) und/oder ein vergrößertes Ovarvolumen > 10 ml

1.3.2 Klinik

Als Folge der Follikelreifungsstörung treten bei den betroffenen Patientinnen chronische Zyklusstörungen in Form von Oligo- und Amenorrhoe mit oder ohne Anovulation auf (Franks et al. 2008). Unter allen sterilen Frauen liegt die PCOS-Rate bei bis zu 20 % (Choi et al. 2012).

Bedingt durch eine ovarielle Dysfunktion mit häufig resultierender Hyperandrogenämie treten bei bis zu 75 % der PCOS-Patientinnen klinische Erscheinungsbilder wie Hirsutismus, Akne und Alopezie auf (Azziz et al. 2004). Es existiert ein breites Spektrum an unterschiedlich ausgeprägten Ausmaßen der Hyperandrogenämie, das von subklinischen bis zu klinisch ausgeprägten Erscheinungsbildern reicht. Auch die Kombination der Diagnosekriterien und deren Ausprägung variiert stark, was zu erheblich unterschiedlichen Phänotypen führt und das PCOS zu einem heterogenen Krankheitsbild macht (Guastella et al. 2010; Rosenfield 2015).

Unabhängig vom BMI geht das PCOS oftmals mit einer Insulinresistenz und einer Hyperinsulinämie einher (Polak et al. 2016). Es wird deshalb als Risikofaktor für einen Diabetes angesehen. Zum einen ist das PCOS häufig mit einem metabolischen Syndrom assoziiert (Velez und Motta 2014), zum anderen auch ein unabhängiger Risikofaktor für einen späteren GDM (Pan et al. 2015). Frauen mit einem PCOS haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein vierfach erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (Williams et al. 2016). Neben dem zweifach erhöhten GDM-Risiko ist bei PCOS-Patientinnen in der Schwangerschaft auch die Komplikationsrate an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, Präeklampsie und Neugeborenensterblichkeit erhöht (Boomsma et al. 2006).

1.4 Metformin in der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Metformin ist ein Medikament aus der Gruppe der oralen Antidiabetika und gehört zur Gruppe der Biguanide. Neben der Reduktion der hepatischen Glukoneogenese stimuliert es die insulinabhängige Glukoseaufnahme in die Zelle und wirkt auf die mitochondriale Atmungskette (Owen et al. 2000). Es gilt als kosteneffektivstes first-line

Medikament zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, ist nebenwirkungsarm und verursacht keine Hypoglykämien (Inzucchi et al. 2012; Sivalingam et al. 2014). Auch bei nicht-diabetischen adipösen Patienten ist Metformin geeignet, um Gewicht abzunehmen (Seifarth et al. 2013) und reduziert das Risiko, später an einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Knowler et al. 2002; Ramachandran et al. 2006). Darüber hinaus zeigen Studien, dass Metformin nicht nur den Glukose- und Insulinstoffwechsel positiv beeinflusst, sondern auch einen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre System ausübt, oxidativen Stress reduziert und die LDL-Cholesterol- und Triglyzeridspiegel senkt (Nagi und Yudkin 1993; Scarpello und Howlett 2008).

Unter frauengesundheitlichen Aspekten spielt Metformin eine zunehmende Rolle und wird als IVF-Begleitmedikament häufig eingesetzt (ivf-worldwide 2014).

1.4.1 Metformin und PCOS

Metformin gilt als Medikament für Patientinnen mit PCOS, um die Insulinsensitivität zu verbessern, Gewicht abzunehmen und die Schwangerschaftsraten zu erhöhen (Morin-Papunen et al. 2012; Naderpoor et al. 2015). Es verbessert nicht nur das Outcome bei ART (Sivalingam et al. 2014), sondern reduziert auch die Rate an ovariellen Überstimulationssyndromen bei PCOS-Patientinnen unter ART (Huang et al. 2015). Während der Schwangerschaft kann eine Metforminmedikation bei Patientinnen mit PCOS die Rate an Frühaborten und Frühgeburten reduzieren und vor einer fetalen Wachstumsretardierung schützen (Lautatzis et al. 2013).

1.4.2 Metformin und GDM

Mittlerweile zeigen einige Studien, dass Metformin effektiv und sicher in der Schwangerschaft angewendet werden kann (Rowan et al. 2008; Rowan et al. 2011; Goh et al. 2011; Ijas et al. 2011; Gandhi et al. 2012; Niromanesh et al. 2012; Spaulonci et al. 2013; Lautatzis et al. 2013; Poolsup et al. 2014). Deshalb wird Metformin zunehmend für die Behandlung von Gestationsdiabetes und dessen Prävention eingesetzt (Sinai Talaulikar et al. 2016). Patientinnen mit bekannten Risikofaktoren für

einen GDM haben wahrscheinlich ein besseres Outcome ihrer Schwangerschaften, wenn sie bereits präkonzeptionell identifiziert und präventiv mit Metformin behandelt werden würden. Vor allem übergewichtige Frauen mit GDM profitieren von der Metforminmedikation und nehmen während der Schwangerschaft weniger an Gewicht zu als diejenigen, die mit Insulin behandelt werden (Sivalingam et al. 2014). Bezogen auf das Gewicht, das Gestationsalter, den Gesundheitszustand, die perinatale Mortalität und die Frühgeburtlichkeit der neugeborenen Kinder von GDM-Patientinnen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen, die mit Metformin behandelt wurden und denjenigen, die mit Insulin behandelt wurden (Niromanesh et al. 2012; Spaulonci et al. 2013). Die neonatale Hypoglykämierate war bei Kindern der GDM-Patientinnen, die Metformin einnahmen, signifikant niedriger als bei insulinbehandelten Frauen (Rowan et al. 2008). Dennoch bleibt der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft weiterhin „off-label-use“. Auch wenn derzeit keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung existieren, bedarf es weiterer Langzeit-Follow-up-Studien, um die Effekte einer Metformintherapie in der Schwangerschaft zu analysieren (Cassina et al. 2014).

1.4.3 Metformin als Krebsmedikament

Einige Studien und Metaanalysen ergaben, dass Metformin das Tumorrisiko und die Tumormortalität reduziert (Zhang et al. 2011; Romero et al. 2012; Zhang et al. 2012; Franciosi et al. 2013; Wang et al. 2014; Deng et al. 2015; Hwang et al. 2015). Gerade in der Behandlung gynäkologischer Tumorarten gilt Metformin als vielversprechende Behandlungsoption der Zukunft. Studien zu Metformin und Mammakarzinom, Endometriumkarzinom und Ovarialkarzinom zeigen dessen positiven Effekt auf die Prävention, Behandlung und Mortalitätsrate (Sarfstein et al. 2013; Soffer et al. 2015; Banno et al. 2015; Gadducci et al. 2016). Dennoch ist das antikanzerogene Potential von Metformin bisher nicht endgültig erforscht. Die Erkenntnisse basieren bisher auf Beobachtungsstudien und erfordern weitere klinische Studien.

2. Eigene Studie

2.1 Zielsetzung

Die vorliegende Studie befasst sich mit einem Kollektiv von 129 Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, die zur Durchführung einer ART im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 ein Kinderwunschzentrum aufsuchten und vor der geplanten ART-Behandlung spontan schwanger wurden.

Ziel der retrospektiven Auswertung war es, dieses definierte Patientinnenkollektiv aus der großen Population der Kinderwunschpatientinnen genauer zu analysieren und zu definieren. Dabei wurde die Inzidenz der Spontanschwangerschaften unter allen Schwangerschaften in einer Gruppe von Kinderwunschpatientinnen innerhalb eines definierten Zeitraumes angegeben sowie eine Beurteilung dieser Schwangerschaftsverläufe und Geburten vorgenommen.

Als primäres Ziel wurde das Gesamtkollektiv beschrieben und untersucht, warum gerade dieses Patientinnenkollektiv spontan schwanger wurde und ob es sich im Vergleich zu anderen Kinderwunschpatientinnen durch besondere Merkmale auszeichnete. Ein weiterer Fokus wurde darauf gelegt, die Unterschiede zwischen den Gruppen von Patientinnen zu erkennen, welche die Spontanschwangerschaften erfolgreich austrugen oder einen Abort erlitten. Sekundäres Ziel war somit der Gruppenvergleich zwischen Frauen nach Spontankonzeption, die ein Kind zur Welt brachten und denjenigen Frauen, deren Spontankonzeptionen in einem Abort endeten sowie eine Analyse der beiden Gruppen.

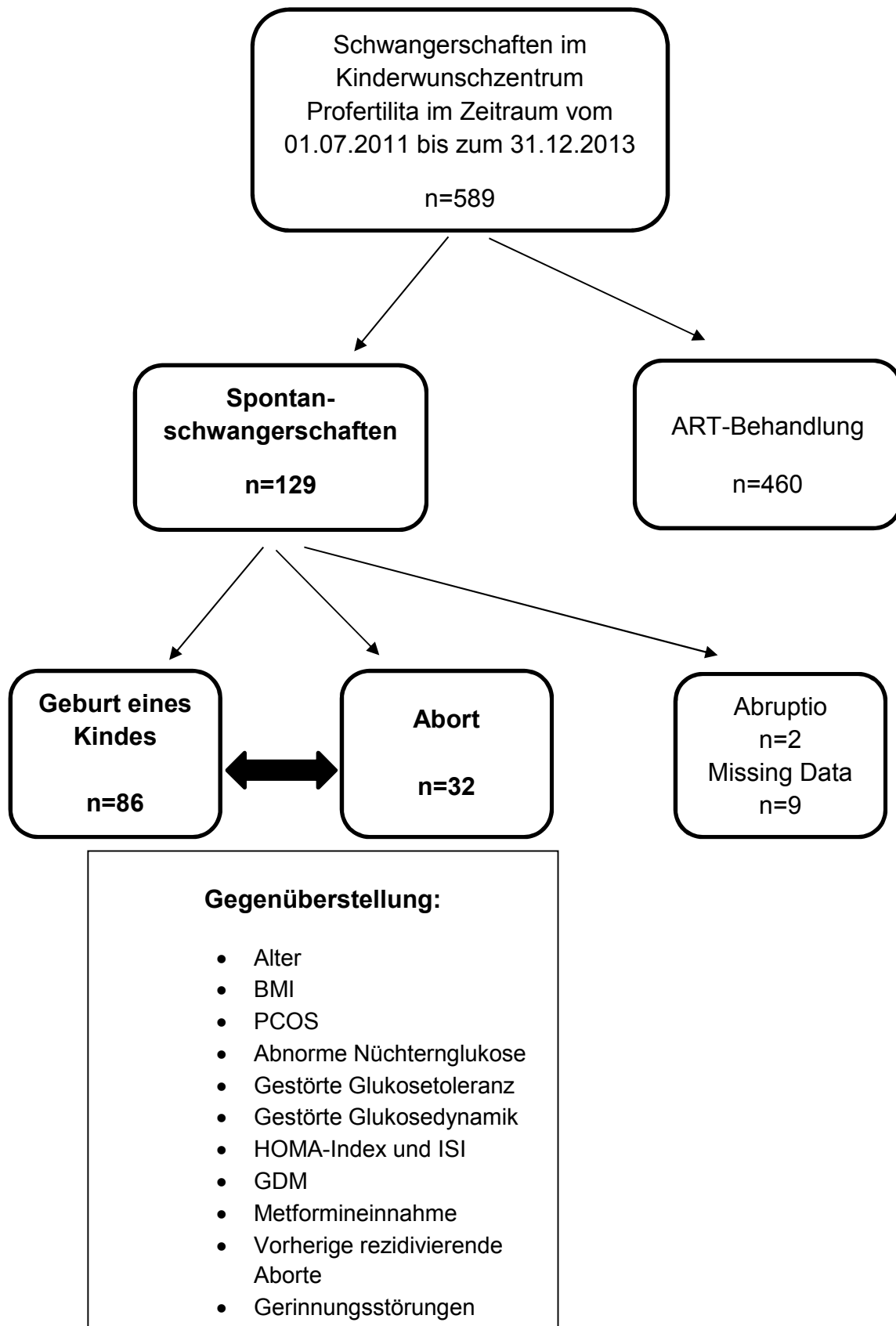


Abbildung 2.1: Darstellung des Patientinnenkollektivs der Studie und Gruppenvergleich zwischen den Abortpatientinnen und den Schwangerschaften, die zur Geburt eines Kindes führten

2.2 Studiendesign

Die Studie war retrospektiv, nicht-interventionell und nicht kontrolliert angelegt. Durchführungsort der Studie war das Kinderwunschzentrum Profertilita (Hildegard-von-Bingen-Str. 1, 93053 Regensburg).

2.3 Methoden

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patientinnen

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die aufgrund einer Sterilitätsanamnese im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 das Kinderwunschzentrum Profertilita aufsuchten und dann bereits *vor* der geplanten ART spontan schwanger wurden. Voraussetzung zur Aufnahme in die Analyse war eine nachgewiesene Schwangerschaft in oben genanntem Zeitraum durch Spontankonzeption. Bei allen Patientinnen lag eine primäre oder sekundäre Sterilität vor. Per definitionem bestand der unerfüllte Kinderwunsch bei allen Frauen trotz regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehrs seit mindestens einem Jahr. Eine sekundäre Sterilität lag dann vor, wenn bereits eine Schwangerschaft vorausgegangen war (siehe Kapitel 1.1.2)

Alle Patientinnen mit positivem β -hCG-Wert (klinische als auch biochemische Schwangerschaften) wurden in die Studie eingeschlossen. Als biochemische Schwangerschaft wurde ein Anstieg des β -hCG um ≥ 5 IU/l mit einem Abort \leq der 6. Schwangerschaftswoche ohne positive Herzaktion im Ultraschall gewertet. Erfolgte ein Abort ab der 7. Schwangerschaftswoche oder ein Abort $<$ der 7. Schwangerschaftswoche, jedoch mit sonographisch nachgewiesener positiver Herzaktion, wurde die Schwangerschaft als klinisch gewertet.

| biochemische Schwangerschaft | klinische Schwangerschaft |
|---|---|
| β -hCG ≥ 5 IU/l und Abort \leq rechnerisch 6. SSW ohne positive Herzaktion | Abort $>$ rechnerisch 7. SSW oder Abort $<$ rechnerisch 7. SSW mit positiver Herzaktion |

Tabelle 2.1: Definition der biochemischen und klinischen Schwangerschaft

Patientinnen, bei denen das Follikelwachstum mit Follitropin β (Puregon®), Menotropin (Menogon®), Corifollitropin α (Elonva®) und Follitropin α (Gonal F®) oder GnRH (Gonadorelin, Lutrepulse®) stimuliert wurde, wurden nicht zur Gruppe der Spontankonzeption gezählt, da die ovarielle Stimulation der Eizellreifung bereits als Sterilitätstherapie gewertet wurde und die entstehenden Schwangerschaften nicht mehr als Spontankonzeption zu bezeichnen waren. Eine durchgeführte Follikelstimulation war somit ein Ausschlusskriterium.

2.3.2 Datenerfassung

Das Kinderwunschzentrum Profertilita arbeitet mit dem Softwareprogramm „MEDITEX“ (CRITEX GmbH, Stobäusplatz 4, 93047 Regensburg), in das alle Daten der Patientinnen eingegeben und aktualisiert werden. Auch externe Befunde werden in MEDITEX gespeichert und archiviert.

Anhand von MEDITEX wurden all jene Frauen, die sich im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 im Kinderwunschzentrum aufgrund einer Sterilität vorgestellt hatten und im Verlauf der Behandlung entweder spontan oder durch ART schwanger wurden, herausgefiltert. Im oben genannten Zeitraum waren dies insgesamt 589 Frauen. Diese Fälle wurden mit den relevanten klinischen Daten in einer Excel-Tabelle abgespeichert.

Die so selektierten Patientinnen wurden nun einzeln in der jeweiligen Karteikarte im Softwareprogramm MEDITEX aufgerufen und entweder einer oder mehreren der Diagnosefeldern „Spontanschwangerschaft“, „habituelle Aborte“ oder „Polyzystisches Ovarsyndrom“ zugeordnet. Dabei waren Mehrfachzuordnungen möglich, da eine Patientin, die spontan schwanger wurde, gleichzeitig an habituellen Aborten leiden konnte sowie zugleich ein PCOS vorliegen konnte. Habituelle Aborte wurden definiert als mindestens zwei klinische oder biochemische Aborte in der Vorgeschichte. Das Polyzystische Ovarsyndrom wurde mithilfe der Rotterdam-Kriterien aus dem Jahr 2003 diagnostiziert (siehe Kapitel 1.3 und 2.4.3).

Die vorliegende Studie befasst sich mit dem Patientenkollektiv der Spontanschwangerschaften. Die Kollektive „habituelle Aborte“ und „Polyzystisches Ovarsyndrom“ wurden separat ausgewertet.

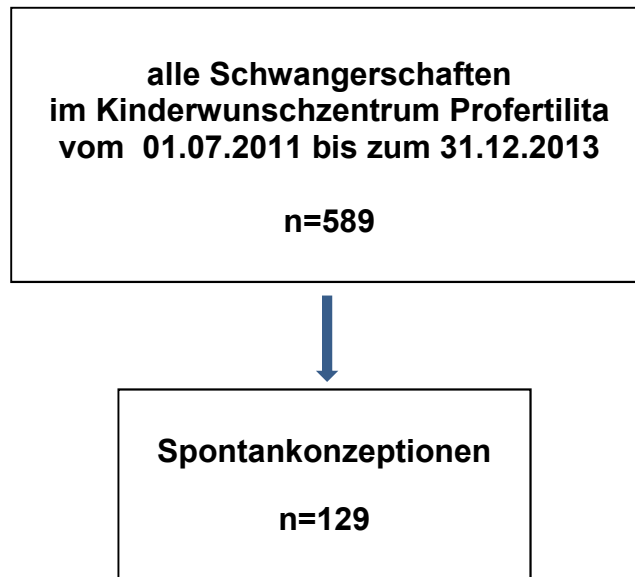


Abbildung 2.2: Anteil der Spontankonzeptionen unter allen Schwangerschaften im Kinderwunschzentrum Profertilita vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013

Diese Zuordnung der Patientinnen zu den Diagnosefeldern wurde gemeinsam mit zwei weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe „FREG“ (früh einsetzender Gestationsdiabetes) getroffen und somit mehrfach kontrolliert. Retrospektiv wurden nun die Patientencharakteristika aus dem Softwareprogramm MEDITEX ermittelt. Fehlende Daten wurden durch telefonische Kontaktaufnahme direkt mit den Patienten, deren weiterbehandelnden Ärzten oder Hausärzten erfasst. Die Anonymität wurde durch Verschlüsselung mittels ID-Nummern gewährleistet. Die so vervollständigte Excel-Tabelle stellte die Grundlage für die Datenauswertung dar.

2.3.3 Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen

Die klinisch-laborchemischen und endokrinologischen Laboruntersuchungen erfolgten im medizinischen Fachlabor SYNLAB Weiden (SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Weiden GmbH, Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden) sowie im medizinischen Fachlabor SYNLAB Regensburg (SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Regensburg, Zweigniederlassung der SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Weiden GmbH, Hildegard-von-Bingen-Straße 1, 93053 Regensburg).

2.4 Patientinnen

2.4.1 Patientinnencharakteristik

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Kollektiv von 129 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden und bei denen folgende Parameter untersucht wurden:

Alter

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Konzeption wurde dokumentiert. Als Zeitpunkt der Konzeption galt das Datum der Feststellung der Schwangerschaft mittels positivem Schwangerschaftstest oder sonographischem Nachweis der Schwangerschaft.

BMI

Der Body-Mass-Index wurde aus Größe und Gewicht der Patientinnen nach der Formel

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

ermittelt. Nach der WHO-Einteilung (World Health Organization 2004) wurden dann die Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Präadipositas und Adipositas gebildet (siehe Kapitel 1.1.4, Tabelle 1.1).

Vorausgegangene Schwangerschaften, Geburten und Aborte

Die Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften, Geburten sowie biochemischen Schwangerschaften wurde anamnestisch erhoben und in die Datei aufgenommen. Wenn die Patientin vor dem Zeitpunkt der Erstanamnese Kinder geboren hatte, wurden deren Geburtstermin und Geburtsgewicht erfasst. Auch vorausgegangene Totgeburten und die Geburt eines Kindes mit kongenitalen Fehlbildungen wurden erfragt und dokumentiert. Alle Aborte bis zum Zeitpunkt der Erstanamnese wurden festgehalten und die Schwangerschaftswoche des Aborts (wenn bekannt) dokumentiert.

Vorausgegangene ART

Es wurde zudem festgehalten, ob und wie viele Behandlungen mit einer Assistierte Reproduktionsmedizinischen Technik (ART) der aktuellen Vorstellung im Kinderwunschzentrum vorausgegangen waren. Als ART zählten ICSI, IUI, IVF und Kryo-Auftau-Zyklen.

Medikamente

Alle Medikamente, die vor der Erstanamnese eingenommen wurden als auch alle während der Behandlung neu verordneten Medikamente wurden erfasst. Alle Patientinnen nahmen Folsäure ein. Vitamine, Mineralien und Spurenelemente wurden als nicht relevante Medikamente dokumentiert.

Metformin

Vor Beginn der geplanten Behandlung wurde bei 98 der 129 Patientinnen eine Therapie mit Metformin aufgrund der nachfolgenden aufgelisteten Diagnosen eingeleitet. Indikationen für die Metformintherapie waren die von der FKDB festgelegten Risikofaktoren (Fachkommission Diabetes in Bayern 2009):

- Alter \geq 45 Jahre
- Übergewicht
- Diabetes bei Eltern oder Geschwistern
- Geburt eines Kindes \geq 4500 g Geburtsgewicht
- Gestationsdiabetes bei vorhergehender Schwangerschaft
- Gestörte Glukosetoleranz in der Anamnese
- Erhöhter Blutdruck
- Fettstoffwechselstörung
- Z. n. Totgeburt
- Z. n. Geburt eines Kindes mit Fehlbildungen
- Habituellem Abort
- Polyzystisches Ovarsyndrom

Es wurde festgehalten, ob und wie lange die Medikation mit Metformin erfolgte. Metformin wurde routinemäßig in einschleichender Dosierung bis zu 1500 mg (dreimal 500 mg), in einem Ausnahmefall bei ausgeprägter Adipositas mit Insulinresistenz gewichtsadaptiert bis 3000 mg entsprechend diabetologischer Mitbehandlung täglich nach dem Essen eingenommen.

In der Auswertung wurden die Patientinnen, die Metformin einnahmen, bezüglich der Geburtsrate, Abortrate, GDM-Rate und der Entwicklung eines insulinbehandelten GDM denjenigen gegenübergestellt, die kein Metformin einnahmen.

Komplikationen

Alle Komplikationen, die während der Schwangerschaft und der Geburt auftraten, wurden erfasst. Komplikationen waren neben Gestationsdiabetes und Aborten Extrauteringraviditäten, Abruption aufgrund einer Spina bifida, eine unvollständige Plazentalösung, Notsectiones und Beckenendlage des Kindes. Auch Chromosomenstörungen der Eltern und/oder der Kinder wurden erfasst und dokumentiert.

Gestationsdiabetes

Als diagnostischer Wegweiser für GDM und Insulinresistenz gilt der orale Glukosetoleranztest (oGTT, siehe Kapitel 1.2.1). In vorliegender Studie wurde besonderes Augenmerk auf die oGTTs der Patientinnen vor und während der Schwangerschaft gelegt. Die Vorgehensweise und Interpretation wird gesondert im Kapitel 2.4.2 beschrieben.

Eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes wurde ebenso wie ein Gestationsdiabetes in einer vorausgegangenen Schwangerschaft gekennzeichnet. Alle bereits erwähnten weiteren Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.2.3) wurden genau erfasst. Wenn die Patientin während der Schwangerschaft einen GDM entwickelte, wurde dokumentiert, wie dieser behandelt wurde. Die Behandlungsmöglichkeiten wurden in diätetisch geführten GDM zum einen und in insulinbehandelten GDM zum anderen eingeteilt.

Schilddrüsenanamnese

Bei allen Patientinnen wurde vor geplantem Behandlungsbeginn eine Schilddrüsenanamnese durchgeführt und die Thyreoglobulin-Antikörper, humanen Thyreoperoxidase-Antikörper (hTPO-Ak) sowie der Wert des Thyroidea-Stimulierenden-Hormons (TSH-Wert) bestimmt. Bei auffälligen Werten erfolgte eine Vorstellung beim Endokrinologen zur weiteren Abklärung. Die Patientinnen wurden dann entsprechend den Empfehlungen des Endokrinologen behandelt. Eine Kontrolle des TSH-Wertes war nach zwei Monaten empfohlen.

| Laborwert | | Normbereich |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| TSH | | 0,3 – 4,0 uU/ml |
| Freies T3 | 14 – 18 Jahre > 18 Jahre | 3,6 – 7,7 pmol/l 3,8 – 6,7 pmol/l |
| Freies T4 | | 12 – 22 pmol/l |
| hTPO Ak | | < 40 U/ml |
| Thyreoglobulin Ak | | < 20 U/ml |

Tabelle 2.2: Labornormwerte der Schilddrüsenparameter

Nebenerkrankungen

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und Gerinnungsstörungen sowie deren Therapie wurden dokumentiert. Zudem wurden andere gynäkologische, internistische und psychiatrische Nebendiagnosen dokumentiert. Für die reproduktionsmedizinische Anamnese relevante Nebendiagnosen waren Endometriose, Uterus myomatosus, Hyperprolaktinämie, Adrenogenitales Syndrom, Alopezia areata, Atopisches Ekzem, rezidivierende ödematöse Pankreatitis, Mitralklappenprolaps, Hypertonie, Bulimie, Fibromyalgie, Depression und Epilepsie. Bei einigen Patientinnen lagen mehrere Nebendiagnosen vor.

Gestationsalter

Durch das ermittelte Gestationsalter konnten die Neugeborenen in Frühgeburten, Termingeburten und Übertragungen eingeteilt werden:

| Gestationsalter in SSW | Klassifikation |
|------------------------|---|
| > 42 SSW | Übertragung |
| 37 bis 42 SSW | Termingeburt |
| 32 bis < 37 Wochen | “Moderate to late preterm” (Frühgeburt) |
| 28 bis < 32 Wochen | “Very preterm” (Frühgeburt) |
| < 28 Wochen | “Extremely preterm” (Frühgeburt) |

Tabelle 2.3: Klassifikation des Gestationsalters nach WHO, Stand 2015 (World Health Organization 2015)

Geburt

Das Datum der Feststellung der Schwangerschaft, das Datum der Geburt und der Geburtsmodus wurden festgehalten. Die Geburtsmodi wurden in vaginale Geburtsmodi und Sectio caesarea eingeteilt. Ebenso wurden Geburtskomplikationen und Geburtsverletzungen dokumentiert.

Kinder

Größe, Gewicht und Geschlecht des Kindes nach der Geburt wurden anamnestisch erfragt oder gingen aus den Entlassungsberichten der Geburtskliniken hervor. Gemäß den WHO-Kriterien wurde das Geburtsgewicht in die Kategorien extrem niedriges Geburtsgewicht (extremely low birth weight, ELBW), sehr niedriges Geburtsgewicht (very low birth weight, VLBW), niedriges Geburtsgewicht (low birth weight, LBW), normales Geburtsgewicht (normal birth weight, NBW) und Übergewicht (high birth weight, HBW) eingeteilt (World Health Organization 1992).

| Geburtsgewicht | Einteilung bzw. Bezeichnung | Englische Bezeichnung |
|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| < 1000 g | extrem niedriges Geburtsgewicht | extremely low birth weight (ELBW) |
| < 1500 g | sehr niedriges Geburtsgewicht | very low birth weight (VLBW) |
| < 2500 g | niedriges Geburtsgewicht | low birth weight (LBW) |
| 2500 – 4499 g | normales Geburtsgewicht | normal birth weight (NBW) |
| ≥ 4500 g | Übergewicht | high birth weight (HBW) |

Tabelle 2.4: Einteilung des Geburtsgewichts nach WHO, Stand 1992

2.4.2 Der orale Glukose-Toleranz-Test

Bei allen Frauen wurde vor Beginn der geplanten Behandlung im Rahmen der Basisdiagnostik bei Kinderwunsch ein 75 g - oraler Glukose-Toleranztest (oGTT) mit gleichzeitiger Insulinspiegelmessung durchgeführt. Die drei für den oGTT notwendigen Blutentnahmen wurden über einen peripheren venösen Verweilkatheter standardisiert entnommen.

Die erste Probe wurde aus venösem Plasma gewonnen und daraus die Nüchternglukose und die basale Insulinkonzentration bestimmt. Nach der Nüchtern-Blutprobe erhielten alle Frauen 75 g Glukose in 300 ml Wasser verdünnt zu Trinken. Hierfür wurde eine fertig gemischte Lösung (ACCU-CHEK® von Roche) angewendet. Nach jeweils 60 und 120 Minuten wurde erneut venöses Blut abgenommen und daraus die Blutglukose- und Insulinkonzentration bestimmt.

Um Störfaktoren wie Rauchen, Nahrungsaufnahme oder körperliche Belastung auszuschließen, sollten die Patientinnen sich während der gesamten Testdauer in der Praxis aufhalten.

Einige Patientinnen waren bereits zum Zeitpunkt der Erstanamnese schwanger. Wenn dies im Nachhinein festgestellt wurde, wurde dieser oGTT nicht als Basis-, sondern als Schwangerschafts-oGTT gewertet. Im Verlauf der Schwangerschaft wurden zwei oGTTs durchgeführt: Der erste Schwangerschafts-oGTT bei positivem Schwangerschaftstest und der zweite Schwangerschafts-oGTT eine Woche nach Absetzen einer eventuellen Metformintherapie. Da die Schwangerschaftsbetreuung bei vielen Patientinnen ausschließlich diabetologisch und bei Feststellung einer intakten Schwangerschaft keine Vorstellung mehr bei Profertilita erfolgte, fehlten die meisten Daten des zweiten Schwangerschafts-oGTTs (n=19) und wurden somit in der Auswertung nicht analysiert.

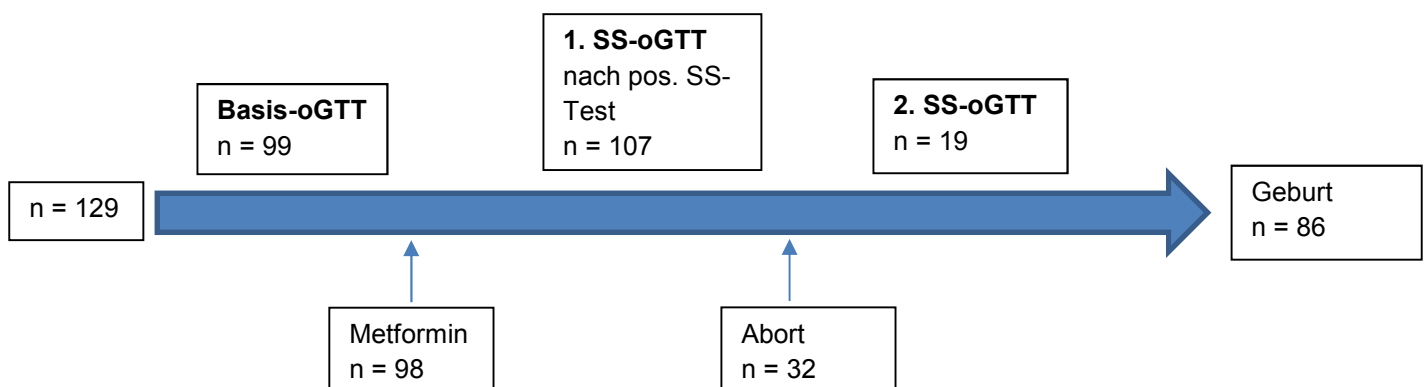


Abbildung 2.3: Abfolge von Basis-, 1. und 2. Schwangerschafts-oGTT

In vitro fällt die Glukosekonzentration nach Blutentnahme aufgrund der erythrozytären Glykolyse kontinuierlich ab. Zur genauen Messung der Glukosewerte in der Schwangerschaft wurden deshalb GlucoExact-Röhrchen (Sarstedt S-Monovette® GlucoEXACT) verwendet, die durch Zusatz eines Citratpuffers, der als Glykolysehemmer fungiert, eine um 5,5 % höhere und exakte Bestimmung des Glukosewerts erlauben (Fobker 2014). Die Bestimmung der Blutglukosewerte der Basis-oGTTs der nicht schwangeren Patientinnen erfolgte mittels Standard-Glukose-Röhrchen.

Für die Diagnosestellung eines GDM wurden die Diagnose-Grenzwerte nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen angewandt (siehe Kapitel 1.2.3). Wenn einer der

Schwangerschafts-oGTTs auffällig war, wurde ein Gestationsdiabetes diagnostiziert, wobei jeweils *ein* auffälliger Wert pro oGTT zur Diagnosestellung genügte. Waren die oGTTs vor der 24. Schwangerschaftswoche unauffällig, wurde laut Leitlinie der DDG ein erneuter 75-g-oGTT zwischen der 24+0 und der 27+6 Schwangerschaftswoche durchgeführt (Kleinwechter et al. 2014).

Alle Frauen, die im Verlauf der Schwangerschaft einen GDM entwickelten, wurden zu einem Diabetologen überwiesen und erhielten eine entsprechende Therapie. Die Patientinnen, bei denen die alleinige Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität nicht zur Normalisierung der Blutzuckerwerte führten, mussten mit einer Insulintherapie behandelt werden.

2.4.3 PCOS-Diagnostik

Bei der Erstanamnese der Frauen wurden zunächst anamnestisch die Kriterien für das PCOS abgefragt (siehe Kapitel 1.3.1). Um Zyklusunregelmäßigkeiten zu detektieren, wurden die Frauen nach ihrer Zyklusdauer befragt. Wenn ein Zyklus länger als 35 Tage dauerte, wurde dies dokumentiert.

Für jede Patientin wurde festgehalten, ob klinische Androgenisierungsmerkmale wie Akne, Hirsutismus oder Alopezie auftraten. Um eine biochemische Androgenisierung festzustellen, wurden die Laborwerte von Testosteron [ng/dl], freiem Testosteron [pmol/l], und SHBG [nmol/l] bestimmt.

Zur Beurteilung der Morphologie der Ovarien wurde bei jeder Patientin vor Beginn der geplanten Behandlung ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt, um polyzystische Ovarien (in mindestens einem Ovar > 12 Follikel, deren Durchmesser < 10 mm beträgt und/oder ein vergrößertes Ovarvolumen > 10 ml) zu erkennen.

2.5 Ethikkommission

Vor Beginn der Datensammlung wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Regensburg eingeholt. Hier wurde der Titel des Projekts, der Studientyp sowie eine kurze Projektbeschreibung und Protokollsynopse vorgelegt. Außerdem wurde der Gegenstand des Forschungsvorhabens, die vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen

Praxis üblichen Untersuchungen sowie Angaben zum Nutzen für die Heilkunde und der wissenschaftliche Erkenntniswert erläutert. Angaben zu Anzahl, Alter und Geschlecht der Versuchspersonen und Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme von Probanden als auch Angaben zur Methodik der Erfassung und Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten wurden vorgelegt. Darüber hinaus wurde ein Literaturverzeichnis zum Forschungsprojekt angefertigt, das einen Überblick über den Stand der Forschung bot. Die Vorlage zur Datenschutzerklärung wurde ebenfalls der Ethikkommission Regensburg vorgelegt. Durch eine ausführliche Beschreibung der Herangehensweise der Studie wurde festgehalten, dass der „off-label-use“ von Metformin nicht systematisch, sondern im Sinne eines jeweils individuellen Heilversuchs in den Jahren 2011 bis 2013 ausgewertet werden sollte.

Am 27.06.2014 erteilte die Ethikkommission der Universität Regensburg eine zustimmende Bewertung für die retrospektive Datenerhebung.

2.6 Statistik

Mit der statistischen Analyse wurde der Statistiker Florian Zeman beauftragt. Zur Datenanalyse wurde das Datenprogramm SPSS benutzt. Dazu wurden die Daten aus der Excel-Tabelle nach SPSS importiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Für die Beurteilung eines Zusammenhangs wurde eine lineare Regressionsanalyse mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 verwendet. Dabei besteht bei $R^2=0$ kein Zusammenhang und bei $R^2=1$ ist die komplette Varianz der abhängigen Variable durch die unabhängige Variable erklärbar.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnen

Unter allen 589 Patientinnen, die aufgrund einer Sterilitätsanamnese im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 das Kinderwunschzentrum Profertilita aufsuchten und im Laufe der Behandlung schwanger wurden, lag bei 129 Frauen (21,9 %) eine Spontankonzeption ohne reproduktionsmedizinische Hilfe vor.

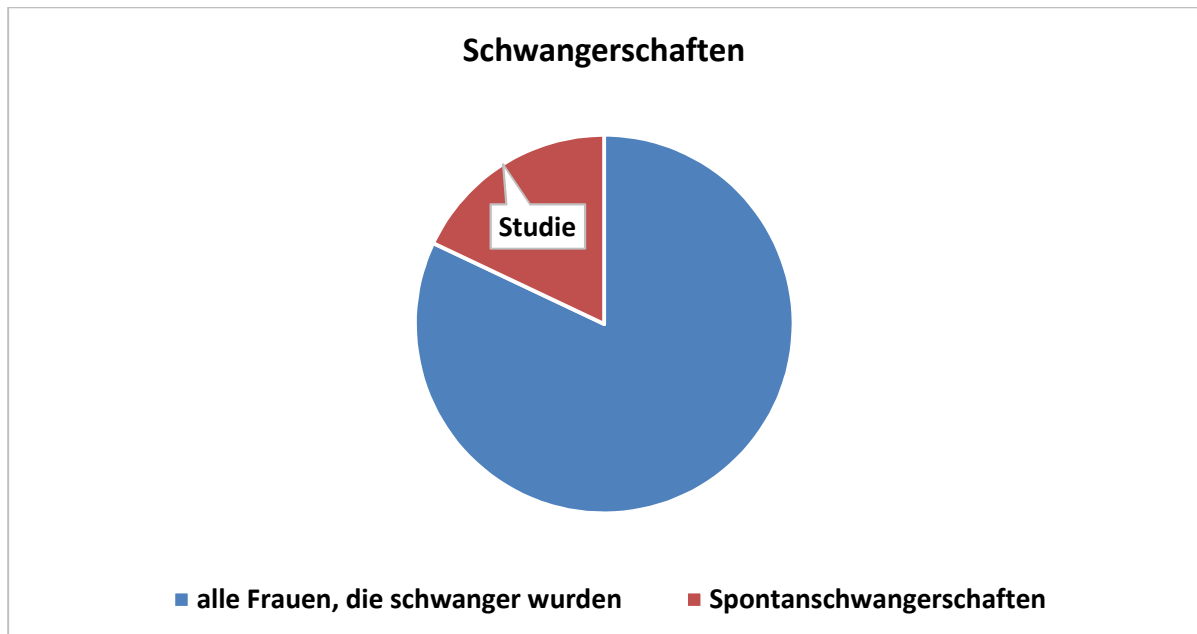


Abbildung 3.1: Spontanschwangerschaftsrate vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 im Kinderwunschzentrum Profertilita, Regensburg

3.1.1 Alter

Das Alter der Patientinnen bei Konzeption lag zwischen 22 und 44 Jahren. Der Altersmedian betrug 33 Jahre (Mittelwert 32.74 Jahre), wobei das untere Quartil bei 29 Jahren, das obere Quartil bei 36 Jahren lag.

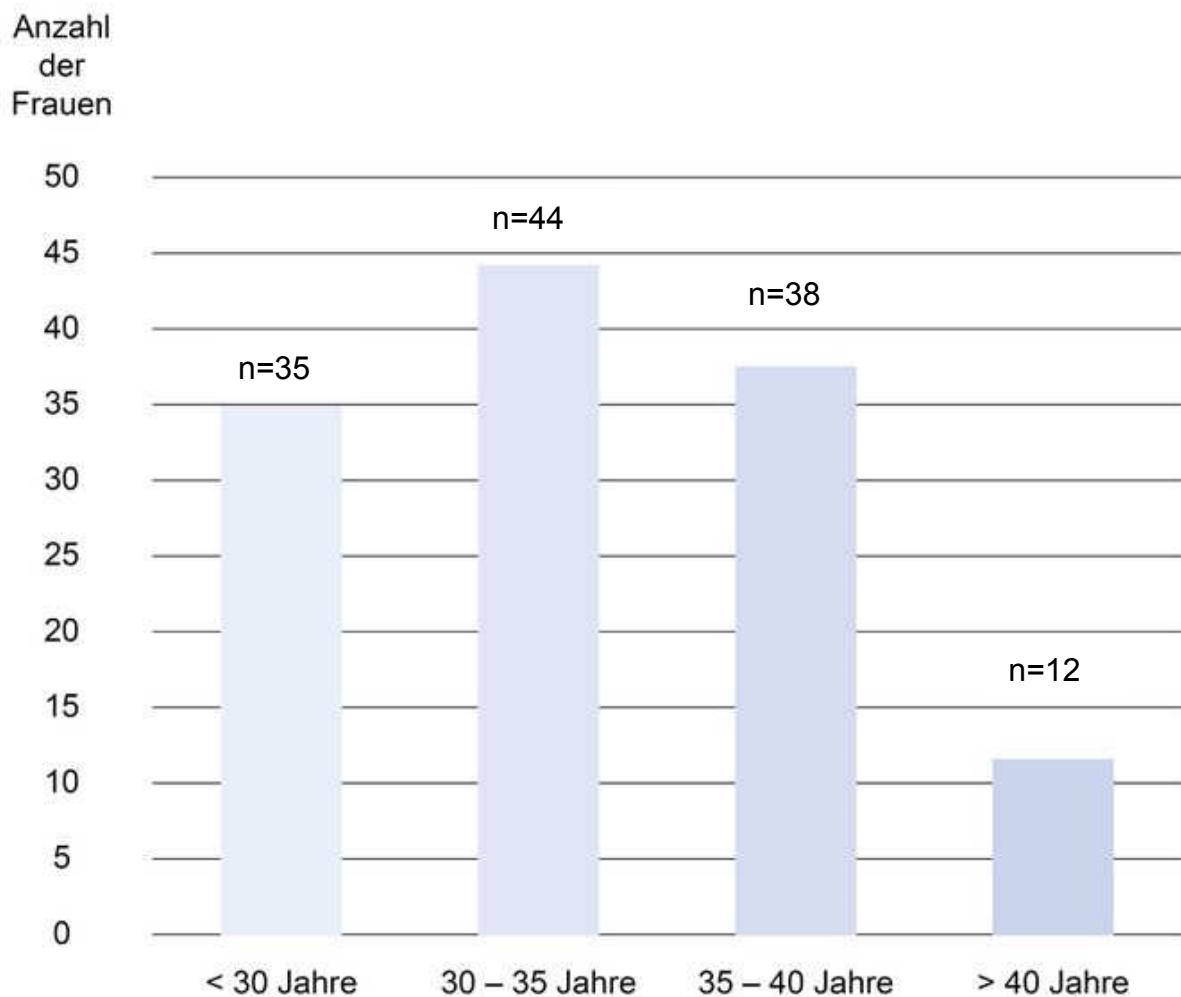


Abbildung 3.2: Altersverteilung, Spontankonzeption (n=129)

3.1.2 BMI

Der BMI der Patientinnen lag zwischen 17,7 und 37,4. Der Mittelwert betrug 23,51. Die Patientinnen wurden je nach BMI nach dem WHO-Schema in verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Kapitel 2.4.1).

Demnach waren 71 % der Frauen normalgewichtig. 3,2 % der Patientinnen konnten der Gruppe „Untergewicht“ zugeordnet werden, 16,1 % waren präadipös und 9,7 % adipös.

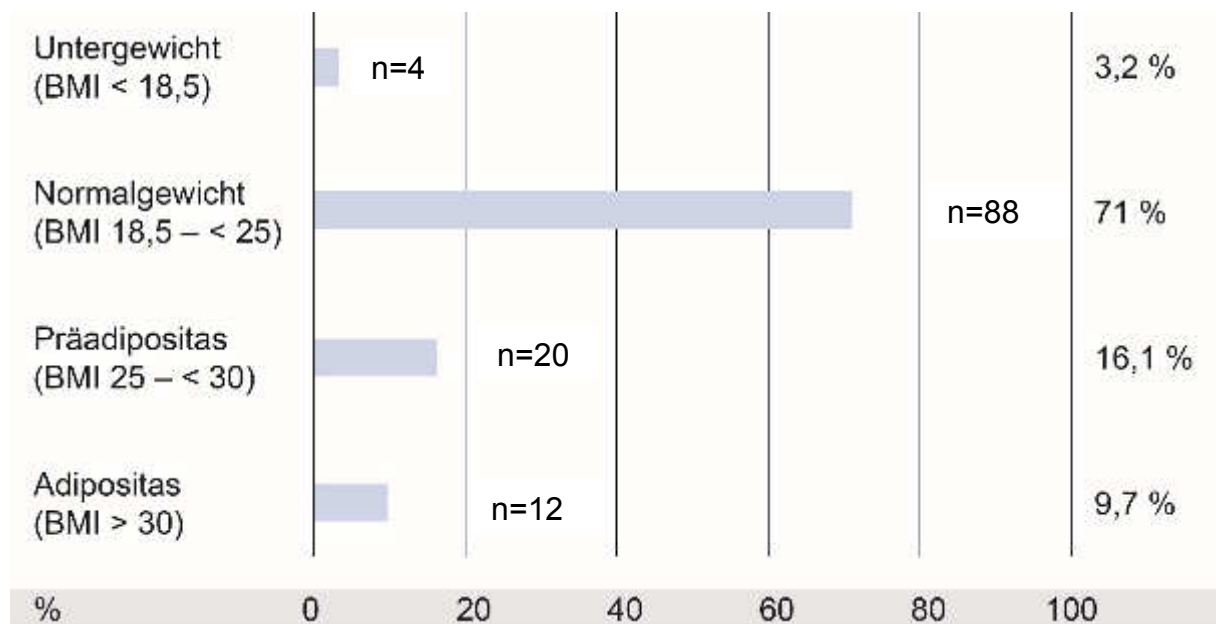


Abbildung 3.3: Verteilung des BMI, Spontankonzeption (n=124, Missing Data=5)

3.1.3 Vorausgegangene Schwangerschaften, Geburten und Aborte

60 der 129 Patientinnen waren vor Besuch des Kinderwunschzentrums noch nie schwanger gewesen. Bei diesen 46,5 % der Frauen lag eine primäre Sterilität vor. Von den 129 Frauen waren 69 (53,5 %) bereits einmal schwanger gewesen. Bei diesen Patientinnen lag demnach eine sekundäre Sterilität vor (siehe Kapitel 1.1.2). 20 Patientinnen (15,5 %) gaben eine oder mehrere biochemische Schwangerschaften in der Anamnese an (siehe Kapitel 2.3.1).

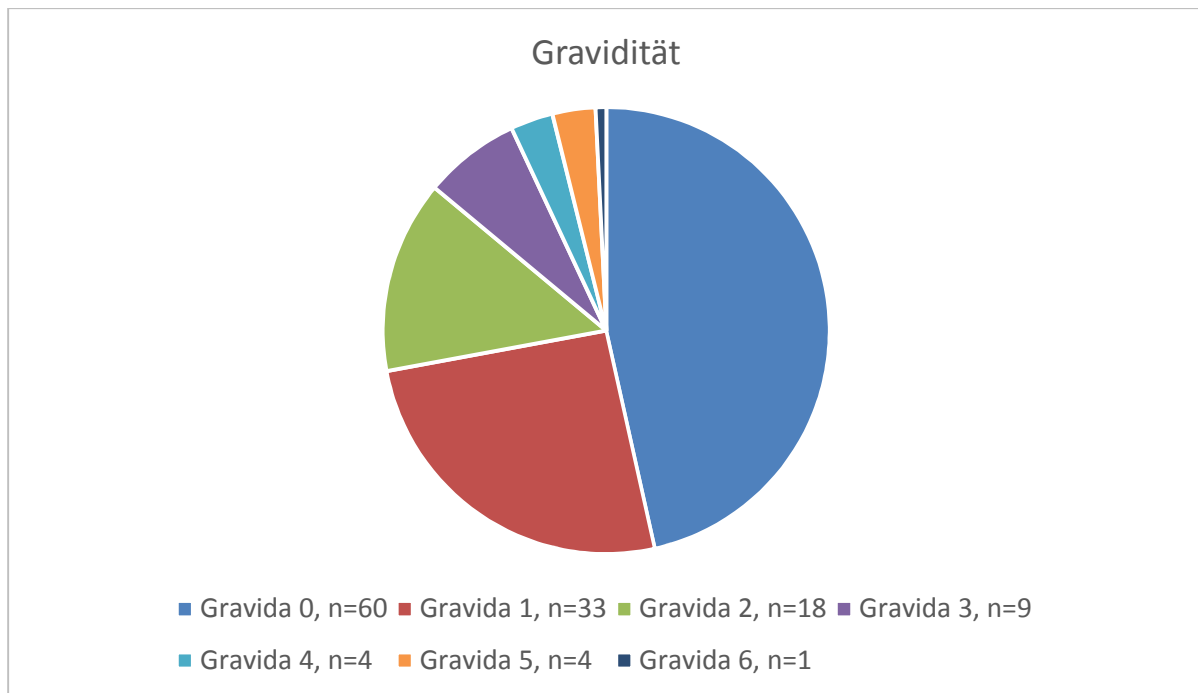


Abbildung 3.4: Vorausgegangene Schwangerschaften, Spontankonzeption

Von den 129 Patientinnen hatten vor Besuch des Kinderwunschzentrums 25,7 % (n=33) ein Kind geboren. 74,4 % der Frauen waren vor Beginn der Behandlung kinderlos.

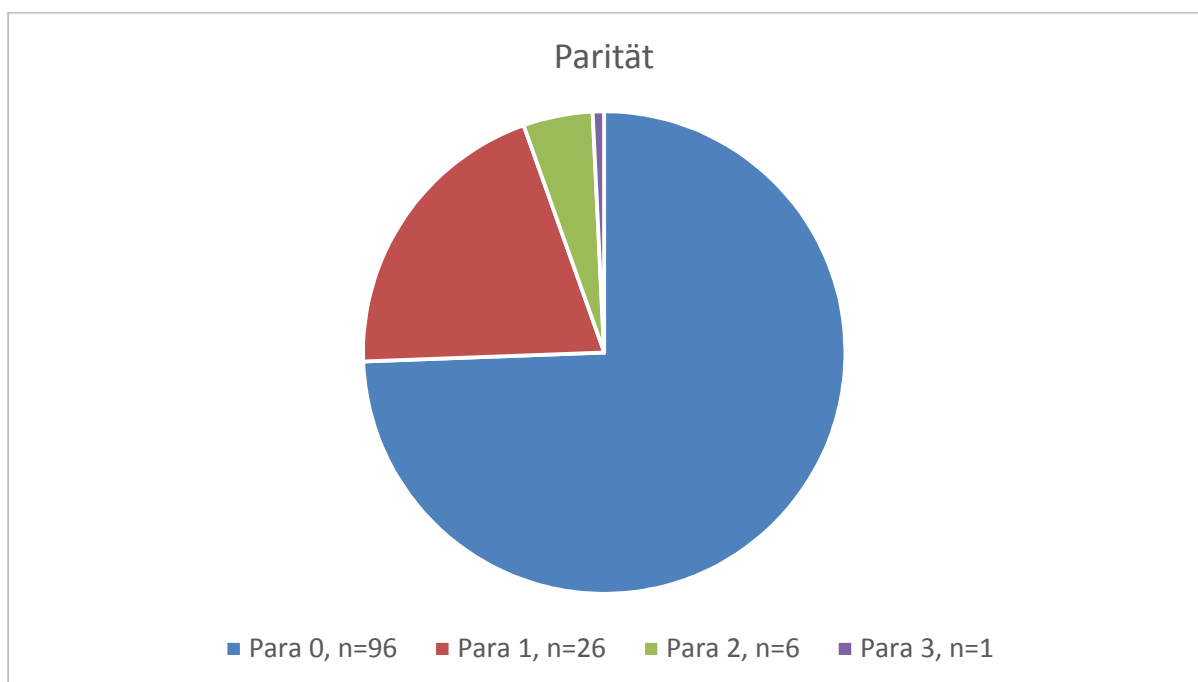


Abbildung 3.5: Vorausgegangene Geburten, Spontankonzeption

43,3 % der Frauen (n=55) hatten einen oder mehrere Aborte in der Vorgeschichte. 2 der Patientinnen erlitten bereits 5 Mal einen Abort.

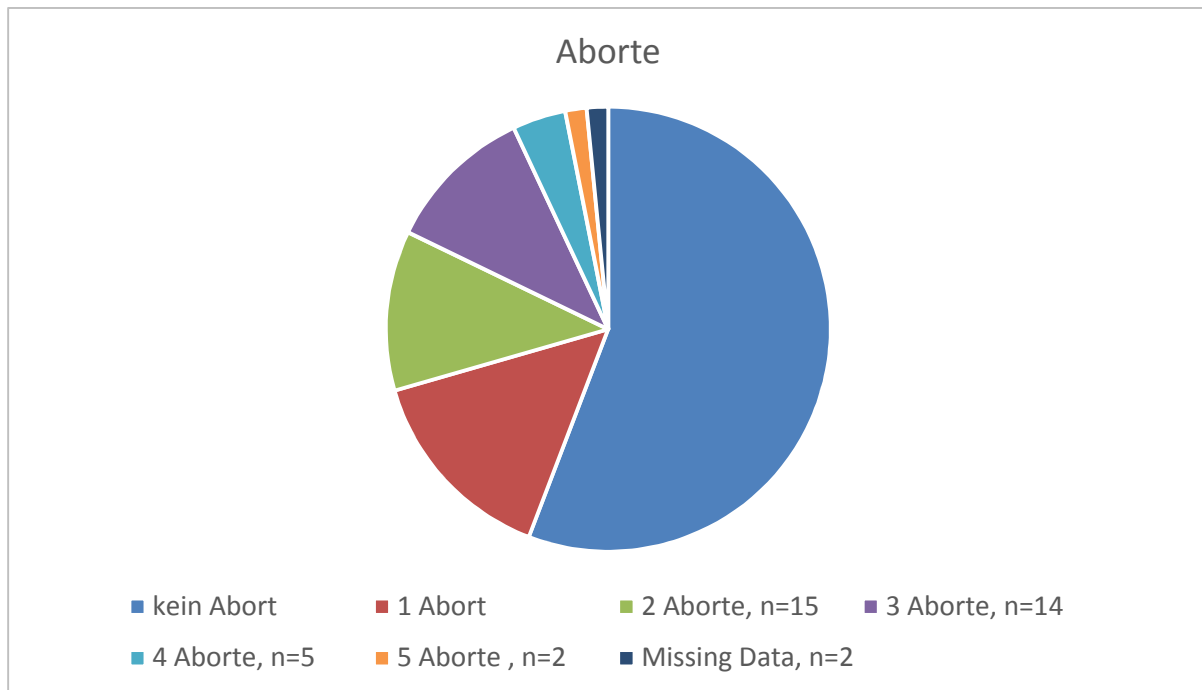


Abbildung 3.6: Vorausgegangene Aborte, Spontankonzeption

3.1.4 PCOS

Bei insgesamt 51,2 % der Patientinnen lag gemäß den Rotterdam-Kriterien (siehe Kapitel 1.3) ein polyzystisches Ovarsyndrom vor. 28,7 % des Patientenkollektivs gaben anamnestisch eine Zykluslänge über 35 Tage an. Bei 82 Frauen (63,6 %) traten Zeichen der Androgenisierung wie Hyperandrogenämie oder klinische Androgenisierungszeichen wie Akne und/oder Hirsutismus auf. Das Ultraschallkriterium, das heißt mindestens 12 Follikel in mindestens einem Ovar, deren Durchmesser kleiner als 10 mm beträgt, war bei 71 Patientinnen (55,0 %) positiv. PCOS-Patientinnen, die kein Metformin einnahmen (n=13), erlitten zu 27,3 % einen Abort. Diejenigen PCOS-Patientinnen, die unter einer Metforminmedikation standen (n=53), erlitten nur zu 14,6 % einen Abort. Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,312). Auch die GDM-Rate unter PCOS-Patientinnen mit (60,4 %) und ohne (53,8 %) Metforminmedikation zeigte keinen statistischen Unterschied (p=0,53).

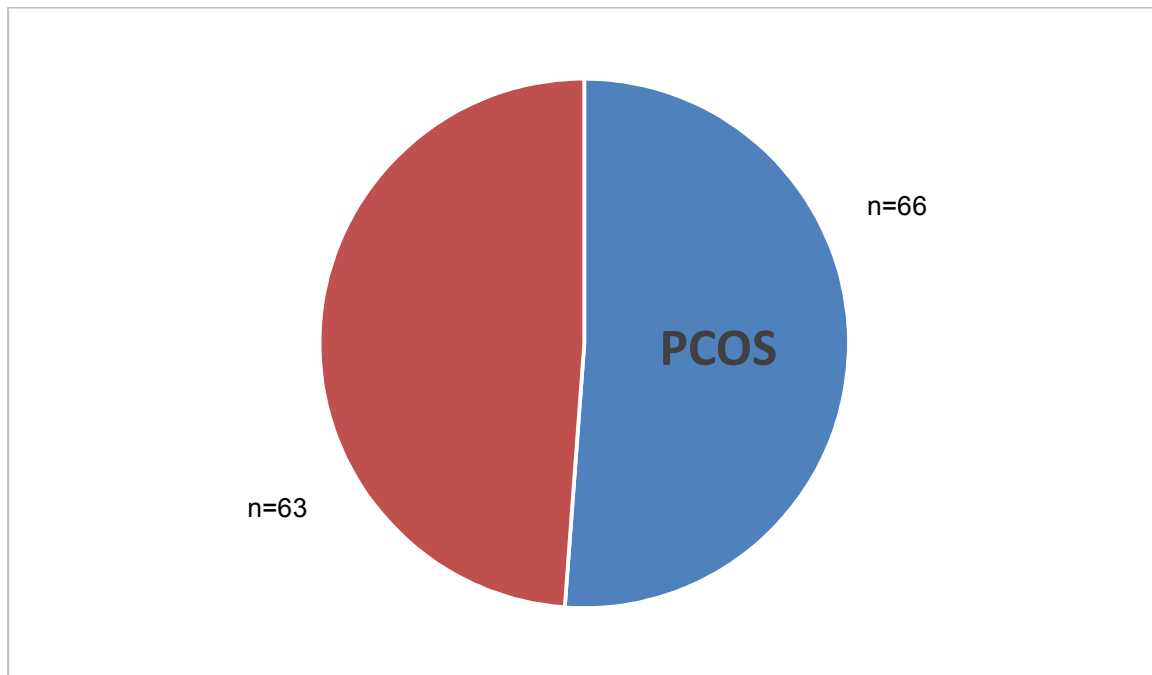


Abbildung 3.7: Anteil der PCOS-Patientinnen, Spontankonzeption

3.1.5 Medikation

Schilddrüsenhormonsubstitution

Alle Patientinnen, bei denen eine Hypothyreose vorbekannt war, nahmen als Dauermedikation das Schilddrüsenhormon Levothyroxin (L-Thyroxin) ein. Zusätzlich wurden die Schilddrüsen-Antikörperspiegel (Thyreoglobulin-Antikörper, hTPO-Ak) gemessen und bei 31 Frauen erhöhte Werte nachgewiesen (siehe Kapitel 2.4.1). Bei einem erstmals gemessenen erhöhten TSH-Wert wurde ein Schilddrüsenpezialist hinzugezogen und nach dessen Empfehlung behandelt und gegebenenfalls eine einschleichende L-Thyroxin-Medikation durchgeführt. Im Verlauf der Behandlung nahmen 43,4 % aller Patientinnen L-Thyroxin ein.

Metformin

12 Frauen waren aufgrund einer vorbekannten Glukosestoffwechselstörung bereits vor Besuch des Kinderwunschzentrums mit Metformin behandelt. Nach durchgeführter

Fertilitätsdiagnostik wurden aufgrund eines PCOS, anderer GDM-Risikofaktoren oder Auffälligkeiten im Glukosestoffwechsel 98 Frauen (76 %) mit Metformin behandelt. Die eingenommene tägliche Dosis betrug bei 74,5 % der Patientinnen nach einschleichendem Beginn 1500 mg. 19,4 % nahmen 2000 mg Metformin pro Tag ein. 5,1 % der Patientinnen erhielten aufgrund eines schwankenden Nebenwirkungsprofils individuell angepasste Dosen an Metformin.

Unter den Frauen, die Metformin einnahmen, kam es bei 73,3 % zur Geburt eines Kindes. Bei den Patientinnen, die kein Metformin einnahmen, gebaren 71,4 % ein Kind. Die Abortrate lag unter denjenigen Frauen, die Metformin einnahmen, bei 26,7 %. Unter den Frauen, die kein Metformin einnahmen, erlitten 28,6 % einen Abort. Die Unterschiede bezüglich der Geburten- und Abortrate mit und ohne Metformin waren nicht signifikant. Zu Metformin und Gestationsdiabetes siehe Kapitel 3.2.5.

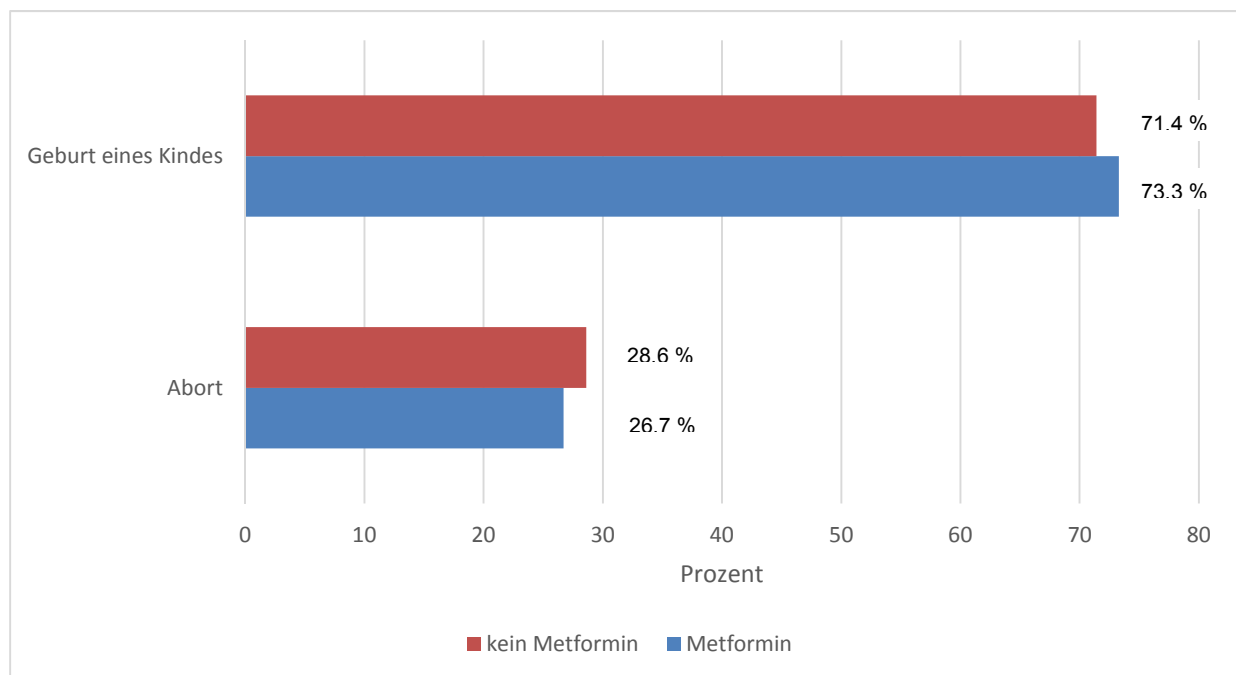


Abbildung 3.8: Gegenüberstellung Patienten mit Metformineinnahme und ohne Metformineinnahme

Weitere Medikamente

Vier der Patientinnen nahmen regelmäßig ASS (100 mg) ein. 20 Frauen (15,5 %) wurden mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Enoxaparin) behandelt. Weitere vier Frauen wurden aufgrund einer Hyperprolaktinämie mit Dopaminagonisten (Cabergolin, Bromocriptin) behandelt.

Bei vorbekanntem Hypertonus nahmen zwei Patientinnen ein oder mehrere Antihypertensiva (Amlodipin, Enalapril, Metoprolol) ein. Je eine weitere Frau nahm ein Antidepressivum (Fluoxetin) oder aufgrund einer manifesten Hyperthyreose das Thyreostatikum Carbimazol ein.

Nach Feststellung einer Schwangerschaft erhielten 110 Patientinnen (85,3 %) exogenes Progesteron zur Unterstützung der Lutealphase. 97 Frauen (75,2 %) erhielten exogenes Östrogen.

3.1.6 Vor- und Nebenerkrankungen

An Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis waren vier Frauen der Studie erkrankt. Bei 22,5 % (n=29) war eine Gerinnungsstörung bekannt. In unserem Kollektiv waren unter den Gerinnungsstörungen das Antiphospholipidsyndrom und die Faktor-V-Leiden-Mutation vertreten. Von den Patientinnen mit Gerinnungsstörungen wurden 20 Frauen (15,5 %) mit Heparin behandelt. Eine Patientin war an Hepatitis A und C erkrankt und nahm Interferon α und Ribavirin ein. Weitere wichtige Nebendiagnosen waren Endometriose (n=7), atopisches Ekzem (n=1), rezidivierende ödematöse Pankreatitis (n=1), Uterus bicornis (n=1) und Uterus duplex (n=1).

3.1.7 Vorausgegangene ARTs

23,4 % der Patientinnen gaben ein oder mehrere Zyklen an ARTs in der Vorgeschichte durch Behandlung in einem anderen reproduktionsmedizinischen Zentrum an. Bei den ARTs handelte es sich um intrauterine Insemination (IUI), In-Vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

3.1.8 Basis-oGTTs

Die Glukosewerte im Basis-oGTT vor der Schwangerschaft waren nach der empirischen Definition unserer FREG-Arbeitsgruppe (siehe Kapitel 1.2.1) bei 19,8 % der Frauen auffällig. Nach der empirischen Definition gelten auch außerhalb einer Schwangerschaft die Grenzwerte für einen GDM (Nüchtern-Glukosewert > 92 mg/dl, 1-h-Glukosewert > 180 mg/dl oder 2-h-Glukosewert > 153 mg/dl). Von den Frauen, deren Glukosewerte für einen Konzeptionswunsch nach empirischer Definition auffällig waren, entwickelten später 77,8 % einen GDM. Diejenigen Patientinnen, die keine auffälligen Basis-Glukosewerte zeigten, entwickelten im Verlauf nur zu 62,3 % einen GDM. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,215$). Hier wurden rechnerisch jeweils nur die Daten miteinbezogen, bei denen alle Variablen bekannt waren ($n=95$). Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag die GDM-Rate bei 55,8 %.

| | | | GDM in dieser Schwangerschaft | | Gesamt |
|--|-------------|--------|-------------------------------|---------------|---------|
| | | | nein | ja | |
| Basis Glukose-Werte für Konzeptionswunsch auffällig, d.h. Werte für GDM überschritten | nein | Anzahl | 29 | 48 | 77 |
| | | % | 37,7 % | 62,3 % | 100,0 % |
| | ja | Anzahl | 4 | 14 | 18 |
| | | % | 22,2 % | 77,8 % | 100,0 % |

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|---------------------------------|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,534 ^a | 1 | p=0,215 n.s. | | |

Tabelle 3.1: Überschreitung der GDM-Grenzwerte im Basis-oGTT und spätere Entwicklung eines GDM

Die Insulinwerte waren bei 87,8 % der Patientinnen auffällig (nüchtern > 10 mU/l, 1-h-Wert > 50 mU/l, 2-h-Wert > 25 mU/l). Die maximal gemessenen Werte lagen im nüchternen Zustand bei 20,6 mU/l und stiegen nach einer Stunde bis 300 mU/l und nach zwei Stunden bis hin zu 379 mU/l.

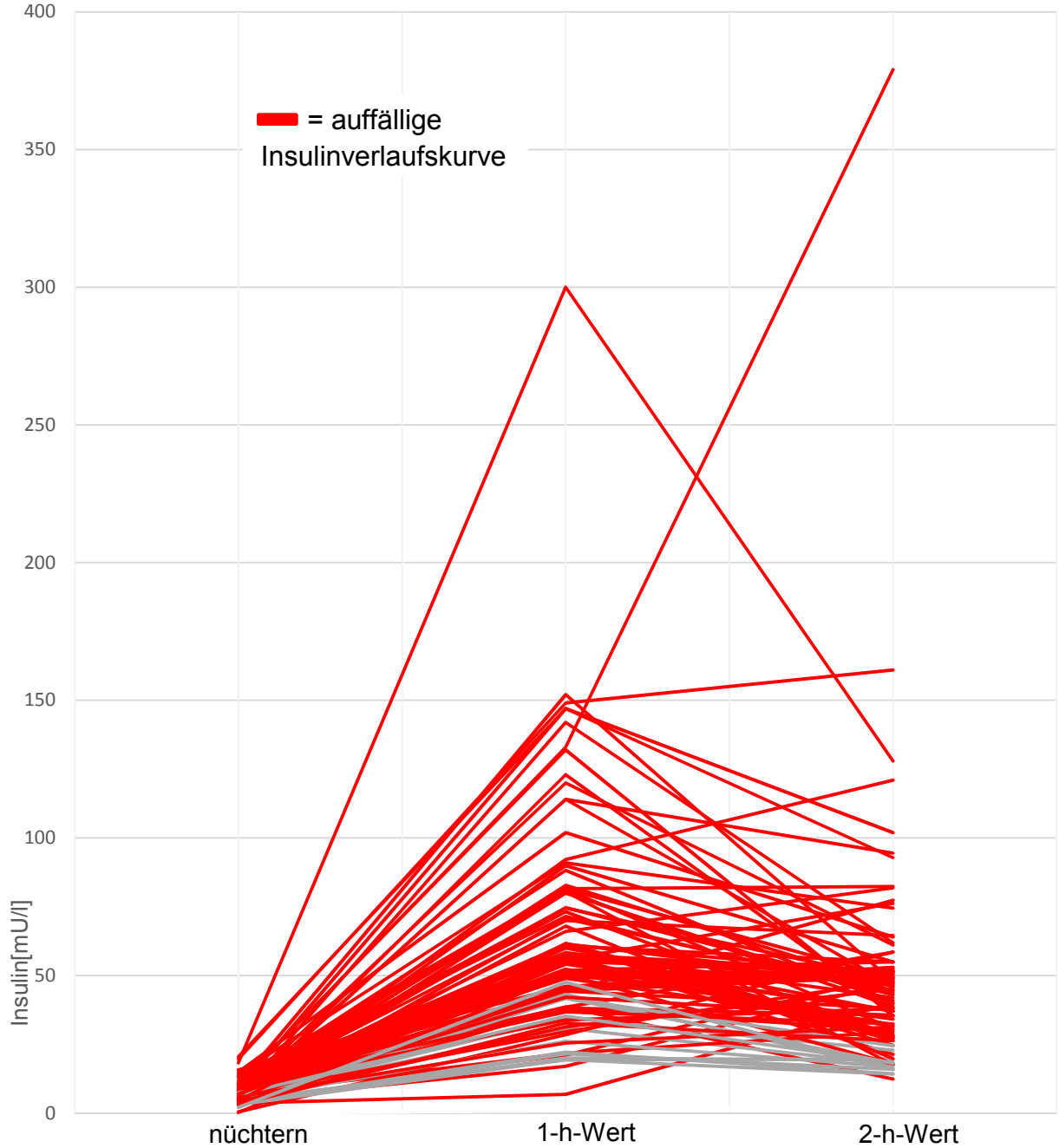


Abbildung 3.9: Insulinverlaufskurven

Unter den Patientinnen mit auffälligen Insulinwerten nach den empirisch festgelegten Grenzwerten entwickelten 63,7 % in der späteren Schwangerschaft einen GDM, wohingegen bei den Frauen mit unauffälligen Insulinwerten 66,7 % einen GDM entwickelten. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,844$). Hier wurden rechnerisch jeweils nur die Daten miteinbezogen, bei denen alle Variablen bekannt waren ($n=92$). Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag die GDM-Rate bei 55,8 %.

Abnorme Nüchtern glukose

Per definitionem lag bei drei Patientinnen eine abnorme Nüchtern glukose mit Glukosewerten zwischen 100 und 125 mg/dl vor (siehe Kapitel 1.2.1). Zwei dieser Patientinnen entwickelten im weiteren Verlauf einen GDM.

Gestörte Glukosetoleranz

Eine gestörte Glukosetoleranz, also Glukosewerte, die im oGTT nach zwei Stunden zwischen 140 und 199 mg/dl lagen, lag nach Definition bei zwei Patientinnen vor (siehe Kapitel 1.2.1). Beide Patientinnen entwickelten im Verlauf einen GDM.

Gestörte Glukosedynamik

54,5 % der Kinderwunschpatientinnen zeigten im Basis-oGTT einen fehlenden Anstieg des Blutglukosewertes auf über 100 mg/dl nach 60 Minuten. Patientinnen, die eine gestörte Glukosedynamik im Basis-oGTT aufwiesen, entwickelten später zu 62 % einen GDM. In der Gruppe der Frauen mit normaler Glukosedynamik entwickelten jedoch prozentual mehr Frauen einen späteren GDM (85,7 %). Hier wurden rechnerisch jeweils nur die Daten miteinbezogen, bei denen alle Variablen bekannt waren ($n=93$). Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag die GDM-Rate bei 55,8 %.

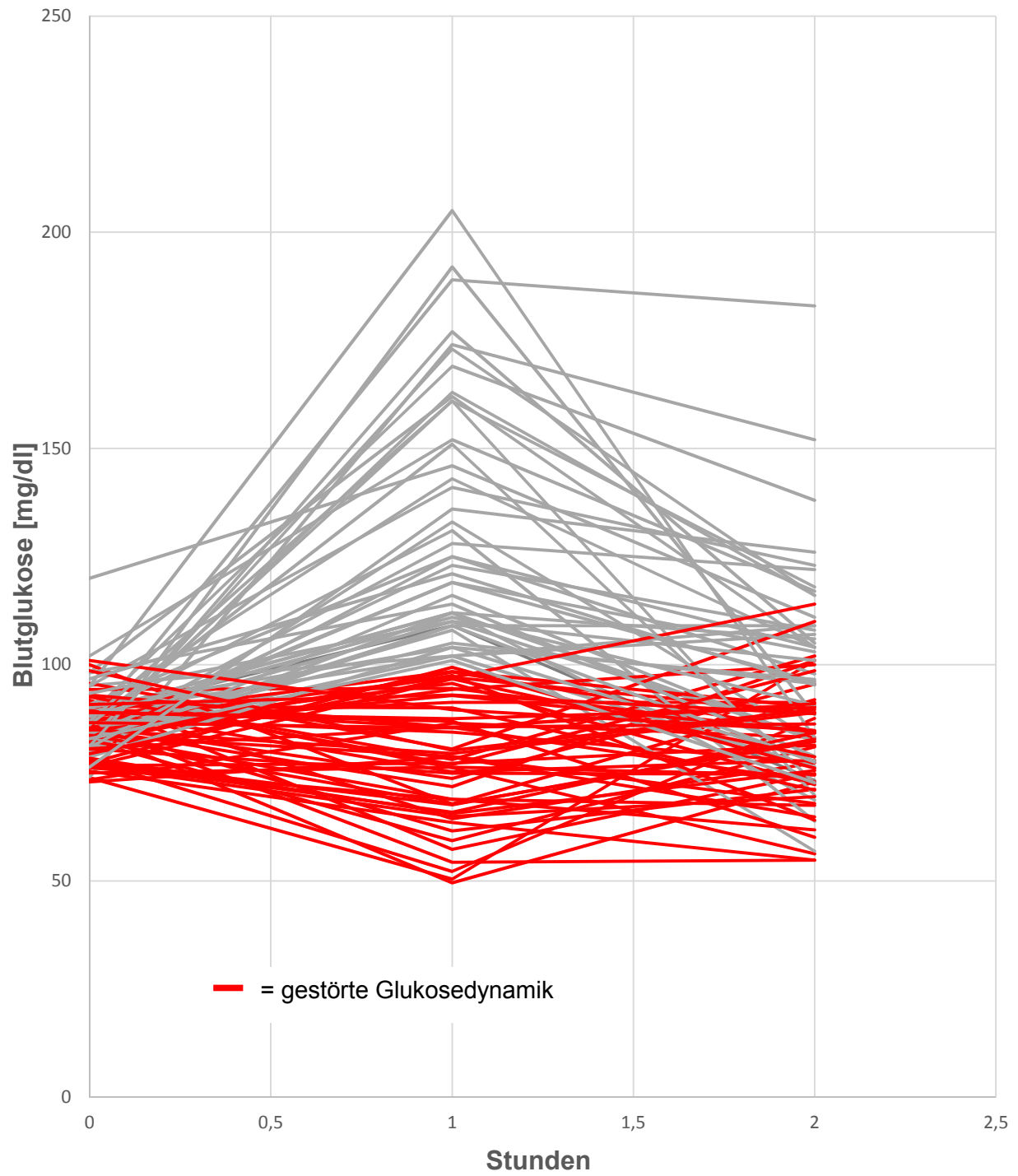


Abbildung 3.10: Gestörte Glukosedynamik

Insulinsensitivitätsindex

Der Insulinsensitivitätsindex lag bei 52,1 % unter 6, das heißt es lag per definitionem (siehe Kapitel 1.2.1) eine Insulinresistenz vor.

Unter den insulinresistenten Patientinnen lag bei 56 % ein PCOS vor. 44 % waren nicht an einem PCOS erkrankt, wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p=0,423$).

| | | | PCOS | | Gesamt |
|----------------------------|---------|---------------------|--------|--------|---------|
| | | | nein | ja | |
| Insulin-sensitivitätsindex | ISI < 6 | Anzahl | 22 | 28 | 50 |
| | | % innerhalb von ISI | 44,0 % | 56,0 % | 100,0 % |
| | ISI > 6 | Anzahl | 24 | 22 | 46 |
| | | % innerhalb von ISI | 52,2 % | 47,8 % | 100,0 % |

| Chi-Quadrat-Tests | | | | | |
|--------------------------|-------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
| Chi-Quadrat nach Pearson | ,641 ^a | 1 | p=0,423 n.s. | | |

Tabelle 3.2: Insulinsensitivitätsindex und PCOS

Unter den Frauen mit einem Insulinsensitivitätsindex < 6 und unter den Frauen mit einem Insulinsensitivitätsindex > 6 betrug die spätere GDM-Rate jeweils 64,4 % und zeigte keinen Unterschied in den beiden Gruppen. Auch im Hinblick auf die Geburts- und Abortrate ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit einem Insulinsensitivitätsindex < 6 und Frauen mit einem Insulinsensitivitätsindex > 6 ($p=0,987$).

HOMA-Index

Der durchschnittliche Wert des HOMA-Index (siehe Kapitel 1.2.1) betrug 1,63. Der höchste Wert für den HOMA-Index war 4,99. Insgesamt wiesen 26 % der Patientinnen Werte ≥ 2 auf und erhielten somit die Diagnose Insulinresistenz.

Bezüglich des HOMA-Index und der späteren GDM-Rate ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Bei Frauen mit Werten des HOMA-Index ≥ 2 war die GDM-Rate nicht höher als unter denjenigen Frauen mit Werten des HOMA-Index < 2 . Ebenso wenig zeigten sich Unterschiede bezüglich der Geburts- und Abortrate.

Ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$) mit großer Effektstärke ($R^2=0,11$) zeigte sich zwischen dem HOMA-Index und dem BMI der Patientinnen, das heißt je höher der BMI, desto höher der HOMA-Index.

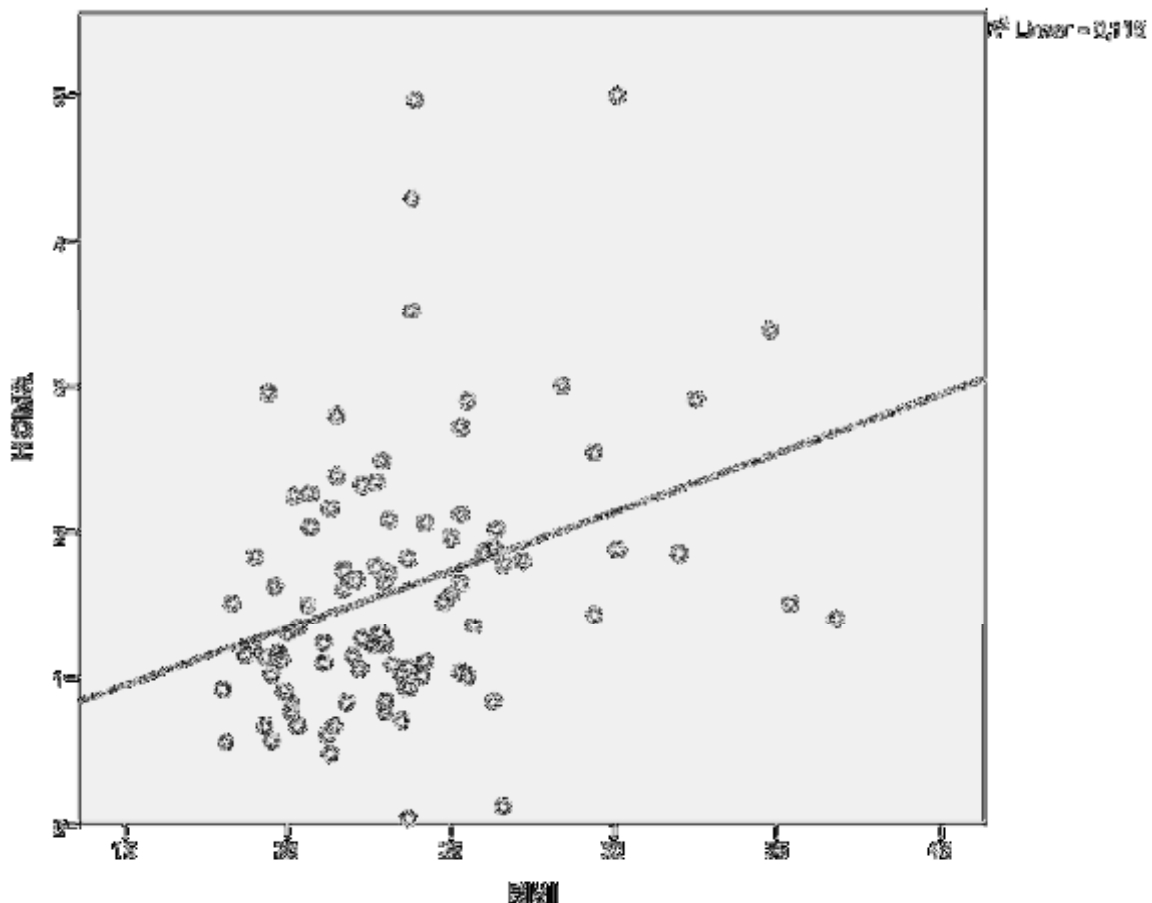


Abbildung 3.11: Zusammenhang zwischen HOMA-Index und BMI

3.2 Gestationsdiabetes

3.2.1 oGTTs in der Schwangerschaft

Der erste in der Schwangerschaft durchgeführte oGTT erfolgte durchschnittlich in der 4+0 Schwangerschaftswoche und ergab bei 50,9 % aller gemessenen oGTTs auffällige Werte. Hierbei wurde zum größten Anteil der kritische Nüchternblutglukosewert überschritten (31 %). Nur 10,1 % aller auffälligen Werte betrafen den Glukosewert nach 2 Stunden.

Von denjenigen Frauen, bei denen der erste Schwangerschafts-oGTT zunächst unauffällig war, wiesen bei einem erneuten oGTT 15,4 % (n=8) dieser Frauen auffällige Werte im Sinne eines GDM auf. Dies zeigt, dass sich bei allen betroffenen GDM-Patientinnen der GDM mehrheitlich in der Frühschwangerschaft, also bereits zum Zeitpunkt des ersten Schwangerschafts-oGTTs, entwickelte (84,6 %).

3.2.2 Diagnose und Behandlung des GDM

Letztendlich entwickelten insgesamt 55,8 % (n=72) der 129 Patientinnen während der Schwangerschaft einen GDM.

70 % der GDM-Patientinnen konnten durch eine diätetische Behandlung und körperliche Aktivität eine suffiziente Blutzuckereinstellung erreichen. Die verbleibenden 21 Frauen, also 30 % aller Frauen mit GDM, mussten im Verlauf mit Insulin behandelt werden.

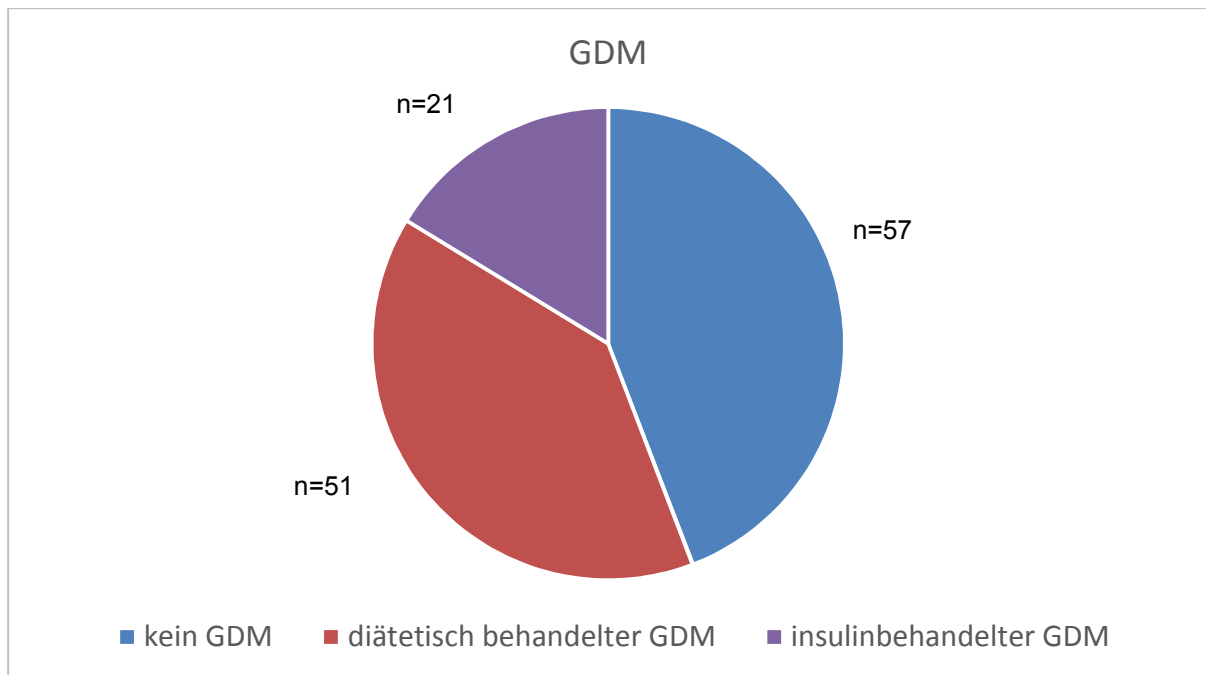


Abbildung 3.12: Gestationsdiabetes

3.2.3 Wiederholungsrisiko GDM

Bei 12 Frauen (9,4 %) war ein GDM in der Vorgeschichte bekannt. Unter den Patientinnen mit einem GDM in der Vorgeschichte entwickelten 66,7 % (n=8) erneut einen GDM.

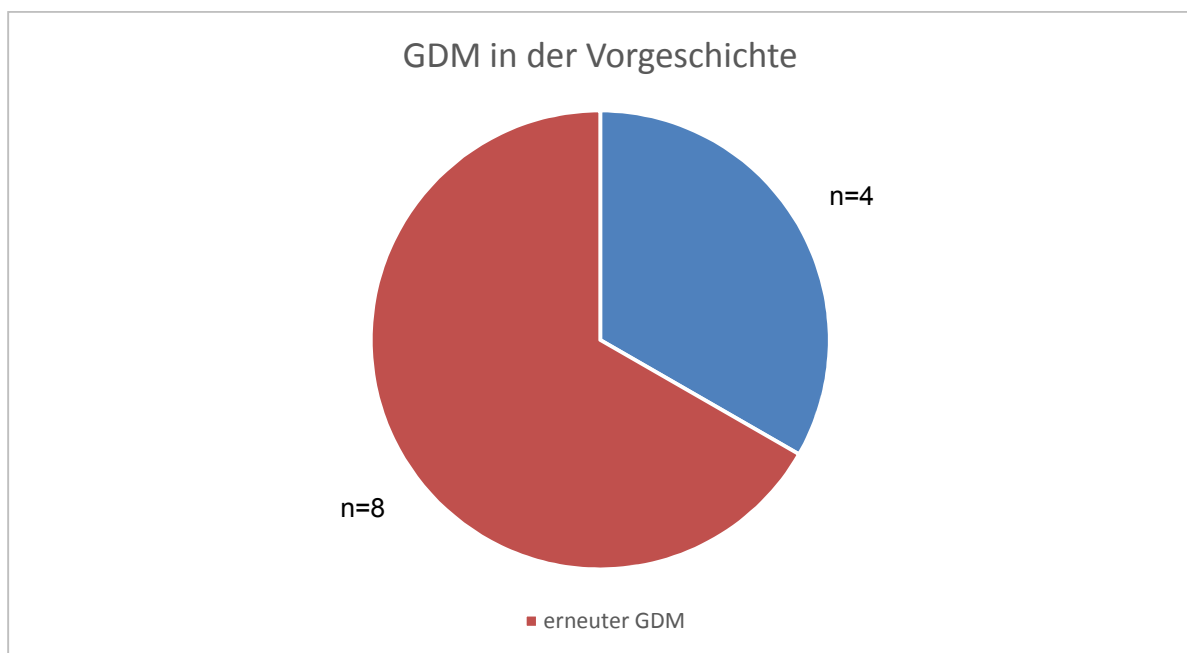


Abbildung 3.13: Wiederholungsrisiko für einen Gestationsdiabetes

3.2.4 Risikofaktoren für einen GDM

Anamnestisch gaben 66,1 % der Patientinnen eine negative Familienanamnese hinsichtlich eines Diabetes mellitus an.

18,1 % berichteten über eine positive Familienanamnese des Diabetes mellitus bei bereits geborenen Kindern oder ihren Eltern. Großeltern, Tanten oder Onkel waren bei 15 % der Patientinnen in der Familie an einer Diabetesform erkrankt. Bei 0,8 % der Frauen war bei einem Geschwisterteil ein Diabetes bekannt.

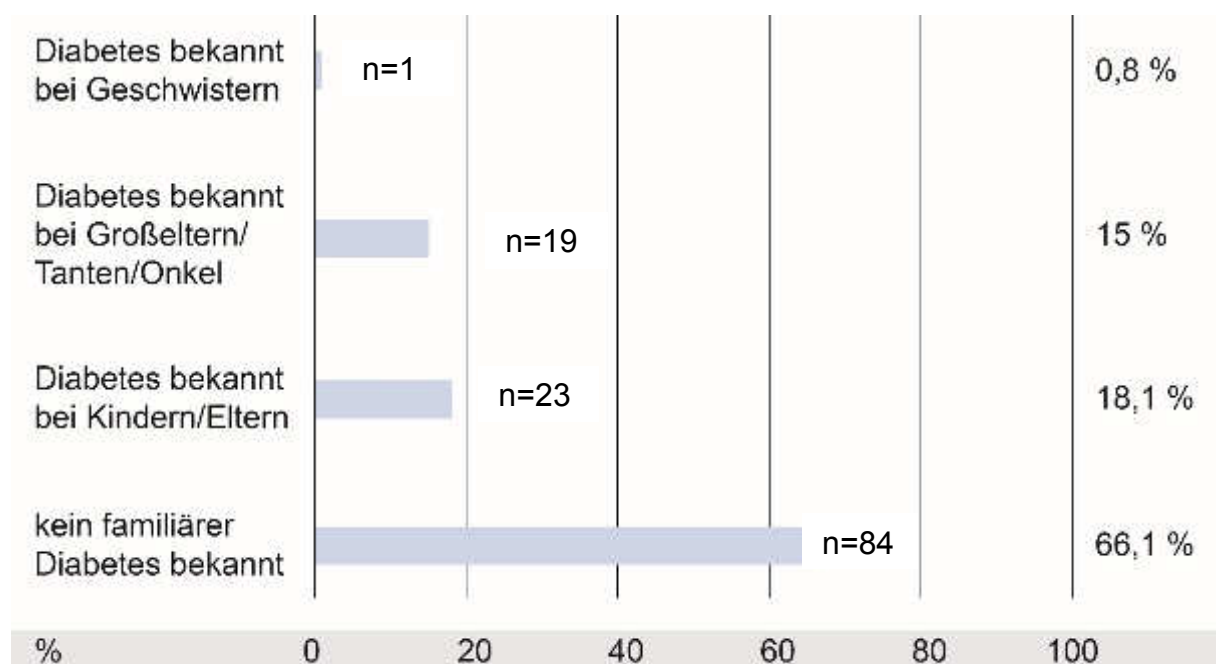


Abbildung 3.14: Familiäres Risikoprofil für einen GDM

Insgesamt wiesen 31,1 % der Frauen mit einem diagnostizierten GDM ein positives familiäres Risikoprofil auf. Bei einer Patientin war als Risikofaktor eine Totgeburt in der Vorgeschichte bekannt.

Unter den Frauen mit habitueller Abortneigung entwickelten 62,7 % einen GDM. Bei Frauen ohne Abort in der Anamnese lag die GDM-Rate bei 58 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,589$).

In der Altersgruppe der unter 30-jährigen Frauen entwickelten 55,9 % (n=19) einen GDM. Die 30 bis 35-Jährigen entwickelten in 57,1 % (n=24) der Fälle einen GDM. Unter den 35 bis 40-jährigen Patientinnen lag die GDM-Rate bei 68,6 % und bei der Gruppe der über 40-Jährigen bei 45,5 %. Teilt man die Patientinnen nur in jüngere als 35 und ältere als 35 ein, so entwickelten 56,6 % der unter 35-Jährigen einen GDM, während hingegen die GDM-Rate bei den Frauen, die älter als 35 Jahre alt waren, bei 63 % lag. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,482$). Das Alter über 35 war in der Studie kein signifikanter Risikofaktor.

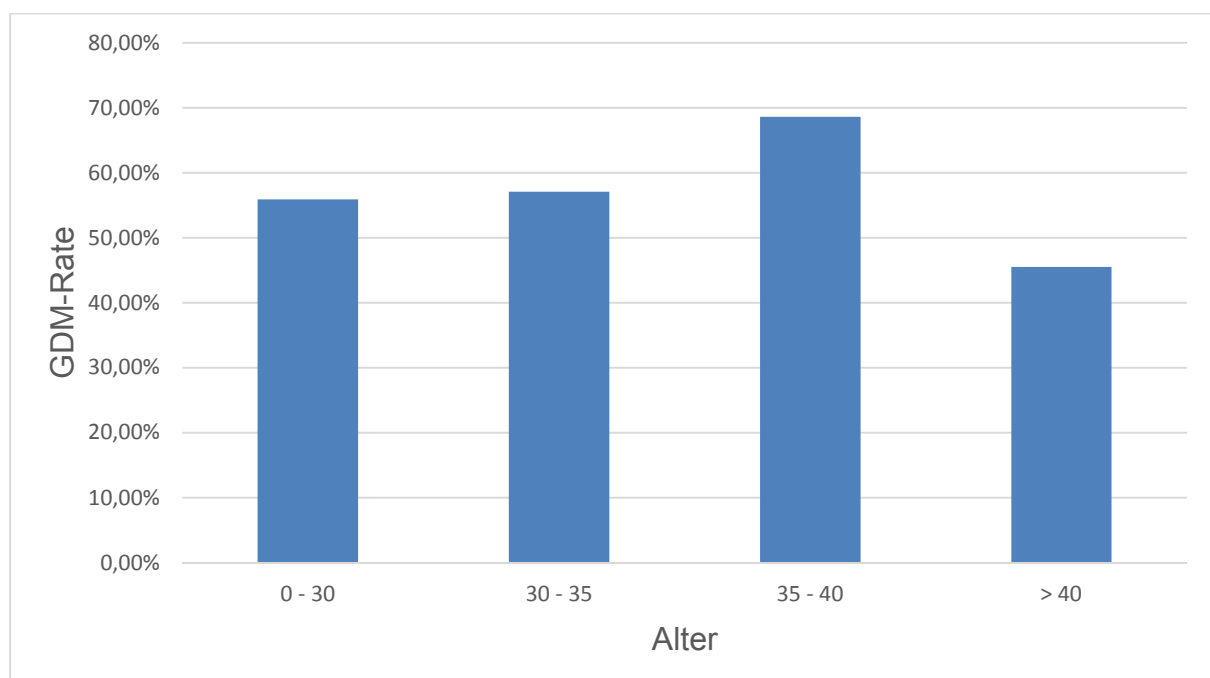


Abbildung 3.15: GDM-Rate in verschiedenen Altersgruppen

Insgesamt wiesen 93,8 % der Patientinnen (n=121) einen oder mehrere Risikofaktoren für einen GDM auf. Von denjenigen Patientinnen, die einen GDM entwickelten, wiesen 95,8 % einen oder mehrere Risikofaktoren auf. In der Gruppe von Frauen, welche keinen GDM entwickelten, zeigten sich bei 91,8 % Risikofaktoren für einen GDM. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,355$).

Unter den Patientinnen, die im Laufe der Schwangerschaft einen GDM entwickelten, waren 54,2 % gleichzeitig an einem PCOS erkrankt. Bei den Frauen, die keinen GDM

entwickelten, lag die PCOS-Rate lediglich bei 46 %. Es gab dahingehend keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,375$).

3.2.5 Gestationsdiabetes und Metformin

Die GDM-Rate bei den Frauen, die unter Metforminmedikation waren, lag bei 59,18 %. Ohne Medikation mit Metformin lag die GDM-Rate bei 45,16 %. Die GDM-Rate mit und ohne Metforminmedikation zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zeigte sich in der Gruppe der GDM-Patientinnen hinsichtlich der Entwicklung eines Insulinbedarfs in Abhängigkeit zu der Metformineinnahme. 24,6 % der GDM-Patientinnen unter Metformintherapie entwickelten einen insulinbedürftigen GDM, während die Rate des insulinbedürftigen GDM bei Frauen ohne Metforminmedikation bei 53,8 % lag. Dieser Zusammenhang wird ausführlich in Kapitel 4.4.1 diskutiert.

| | | | Insulin | | Gesamt |
|----------------|---------------------------------|---|---------|---------------|---------|
| | | | nein | ja | |
| GDM+ Metformin | GDM + kein Metformin | Anzahl | 6 | 7 | 13 |
| | | % innerhalb von Metformin in dieser SS | 46,2 % | 53,8 % | 100,0 % |
| | GDM + Metformin | Anzahl | 43 | 14 | 57 |
| | | % innerhalb von Metformin in dieser SS | 75,4 % | 24,6 % | 100,0 % |
| Gesamt | | Anzahl | 49 | 21 | 70 |
| | | % innerhalb von Metformin in dieser SS | 70,0 % | 30,0 % | 100,0 % |
| p=0,038 | | | | | |

Tabelle 3.3: Zusammenhang zwischen Metformin und der Entwicklung eines insulinbehandelten GDM

3.3 Schwangerschaftsverlauf

Bei 86 der 129 Patientinnen (66,7 %) kam es zur Entbindung eines Kindes. 32 Frauen erlitten einen Abort, 2 Frauen unternahmen einen Schwangerschaftsabbruch und bei 9 Patientinnen konnte der Schwangerschaftsverlauf aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden. Gründe für die Abruption der beiden genannten Frauen waren eine fetale Trisomie 21 und eine fetale Spina bifida mit Hydrops fetalis des ungeborenen Kindes.

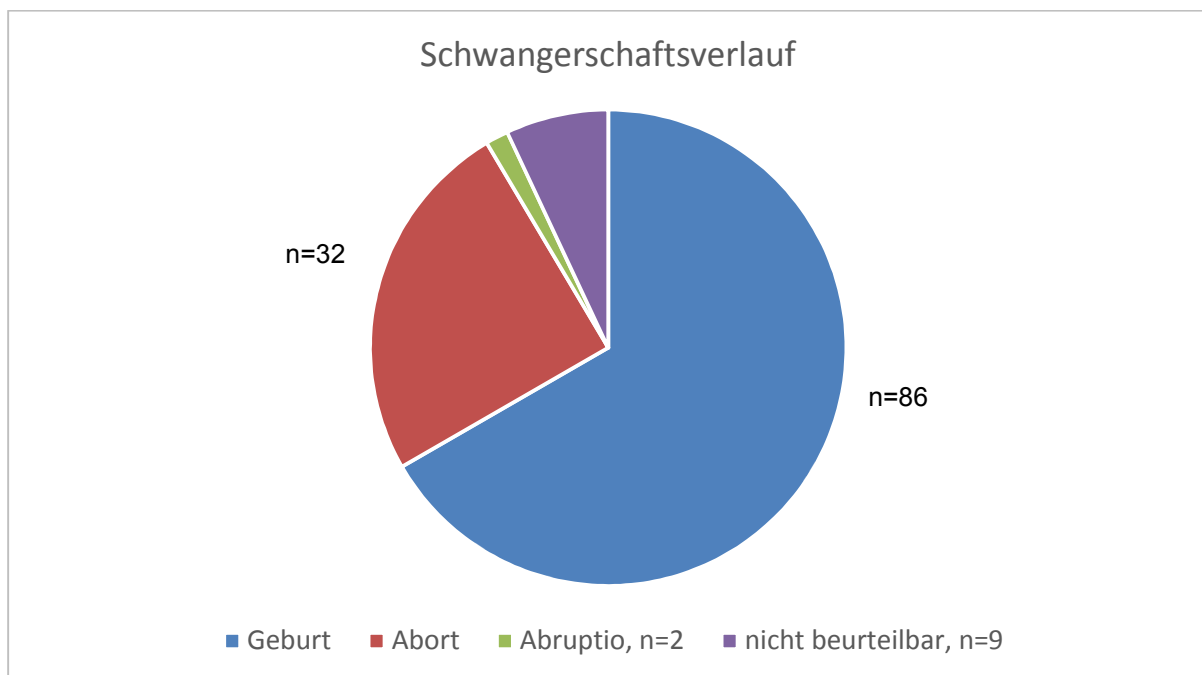


Abbildung 3.16: Geburten, Aborte, Abruptiones und nicht beurteilbare Schwangerschaftsverläufe

Die Abortrate lag in der Gruppe der unter 30-jährigen Frauen bei 12,5 %, bei den 30 – 35-Jährigen bei 22,7 % und stieg in dem Kollektiv der 35 – 40-jährigen Patientinnen auf 31,6 %. In der Gruppe der über 40-jährigen Frauen betrug die Abortrate 54,5 %. Insgesamt lag die Abortrate bei den unter 35-Jährigen bei 18,4 %, während sie bei den Frauen über 35 Jahren 36,7 % betrug. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,064$).

Im Vergleich zu den Patientinnen, die ein Kind zur Welt brachten, war das Alter der Abortpatientinnen jedoch statistisch signifikant höher, siehe Kapitel 3.3.1.

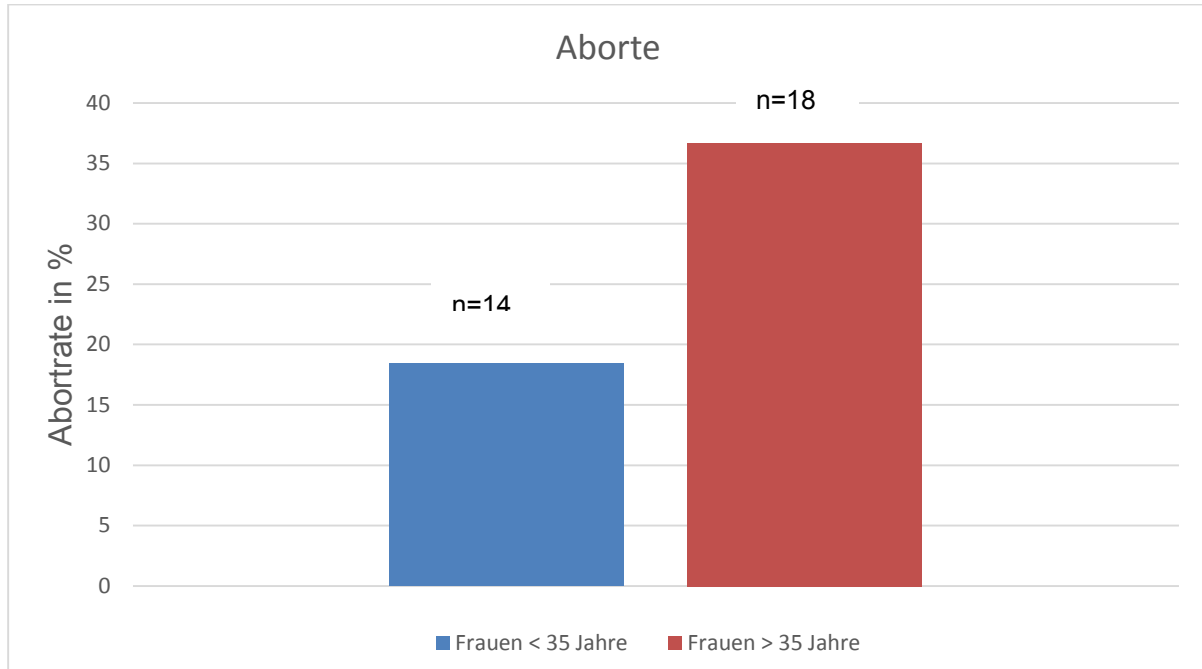


Abbildung 3.17: Abortrate in der Gruppe der unter 35-jährigen und über 35-jährigen Frauen

3.3.1 Gruppenvergleich Abortpatientinnen vs. Patientinnen mit Geburt eines Kindes

Alter

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im Hinblick auf das Alter der Patientinnen. In der Gruppe der <35-Jährigen erlitten 43,8 % einen Abort, wohingegen in der Gruppe der >35-Jährigen die Abortrate mit 56,3 % signifikant höher lag ($p=0,019$). In 67,4 % der Gruppe der <35-Jährigen kam es zu einer Lebendgeburt, wohingegen die Frauen, die > 35 Jahre alt waren, nur eine Lebendgeburt von 32,6 % verzeichnen konnten.

| | | | Alter bei Konzeption | | Gesamt |
|------------------|---------------|----------------------------------|----------------------|---------------|---------|
| | | | 22-35 | ≥35 | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 14 | 18 | 32 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 43,8 % | 56,3 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 58 | 28 | 86 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 67,4 % | 32,6 % | 100,0 % |
| p=0,019 | | | | | |

Tabelle 3.4: Geburt vs. Abort: Alter ≥ 35

BMI

Bei 4,8 % der Patientinnen, die ein Kind gebären, lag der BMI bei < 18,5. 63,9 % fielen in die Gruppe des Normalgewichtes (BMI 18,5 – < 25) und 21,7 % in die Gruppe der Präadipositas (BMI 25 – < 30). 9,6 % der Frauen, bei denen es zu einer Geburt kam, waren adipös (BMI > 30).

Unter den Frauen, die einen Abort erlitten, war keine Patientin untergewichtig. 87,1 % der Abortpatientinnen waren normalgewichtig, 3,2 % präadipös und 9,7 % adipös. Insgesamt war der BMI der Patientinnen, bei denen die Schwangerschaft in einem Abort endete, also nicht höher als bei den Frauen, die ein Kind zur Welt brachten.

In der Gruppe der adipösen Patientinnen kam es in 72,7 % zu einer Lebendgeburt und bei 27,3 % zu einem Abort. In der Gruppe der Normalgewichtigen kam es bei 66,3 % zur Entbindung eines Kindes und bei 33,8 % zu einem Abort.

| | | | BMI nach WHO Kriterien | | | | Gesamt |
|------------------|---------------|----------------------------------|------------------------|---------------|---------------|--------------|---------|
| | | | <18.5 | 18.5-24.99 | 25-29.99 | 30+ | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 0 | 27 | 1 | 3 | 31 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 0,0 % | 87,1 % | 3,2 % | 9,7 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 4 | 53 | 18 | 8 | 83 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 4,8 % | 63,9 % | 21,7 % | 9,6 % | 100,0 % |

Tabelle 3.5: Geburt vs. Abort: BMI

PCOS

Der Anteil an PCOS-Patientinnen unter den Frauen, die ein Kind zur Welt brachten, lag bei 57 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich unter den Patientinnen, die einen Abort erlitten, bei 31,3 % ein PCOS ($p=0,013$). Die Studie bestätigt also, dass das PCOS zwar ein Risikofaktor für Sterilität ist, bei eingetretener Schwangerschaft deren Fortlauf jedoch nicht zwangsläufig beeinträchtigt (siehe Kapitel 1.3 und 4.4.4).

| | | PCOS | | Gesamt | |
|------------------|---------------|----------------------------------|--------|---------------|---------|
| | | kein PCOS | PCOS | | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 22 | 10 | 32 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 68,8 % | 31,3 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 37 | 49 | 86 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 43,0 % | 57,0 % | 100,0 % |
| p=0,013 | | | | | |

Tabelle 3.6: Geburt vs. Abort: PCOS

Metformin

Von den Frauen, bei denen es zur Geburt eines Kindes kam, nahmen 76,7 % Metformin in der Frühschwangerschaft ein. Unter den Abortpatientinnen nahmen 75 % der Frauen Metformin ein. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,843$).

Glukose- und Insulinstoffwechsel

63,3 % der Frauen, die ein Kind gebären, entwickelten während der Schwangerschaft einen GDM. Unter den Abortpatientinnen wurde lediglich bei 46,9 % der Frauen ein GDM festgestellt. Möglicherweise erlitten diese Patientinnen einen Abort, noch bevor ein GDM überhaupt diagnostiziert werden konnte (siehe Kapitel 4.2).

| | | | GDM in dieser Schwangerschaft | | Gesamt |
|------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------|---------|
| | | | nein | ja | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 17 | 15 | 32 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 53,1 % | 46,9 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 29 | 50 | 79 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 36,7 % | 63,3 % | 100,0 % |
| p=0,112 | | | | | |

Tabelle 3.7: Geburt vs. Abort: GDM

Unter den Frauen, die ein Kind gebären, fiel bei 4,3 % eine abnorme Nüchtern glukose im Basis-oGTT (100 bis 125 mg/dl, siehe Kapitel 1.2.1) auf. Unter den Abortpatientinnen zeigte sich bei 4,5 % der Patientinnen eine abnorme Nüchtern glukose. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,969$).

Bei 4,5 % der Patientinnen, die einen Abort erlitten, zeigte sich eine gestörte Glukosetoleranz (2-Stunden-Wert im oGTT bei > 140 mg/dl, siehe Kapitel 1.2.1). In der Gruppe der Frauen, bei denen es zu einer Geburt kam, trat kein Fall einer gestörten Glukosetoleranz auf. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,075$).

Eine gestörte Glukosedynamik (fehlender Anstieg der Blutglukosewerte über 100 mg/dl nach einer Stunde im oGTT, siehe Kapitel 1.2.1), lag bei 53,6 % der Frauen, die ein Kind gebären, vor. In der Abortgruppe zeigte sich bei 63,6 % der Patientinnen eine gestörte Glukosedynamik. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,41$).

| | | | gestörte Glukosedynamik | | Gesamt |
|------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------|----------|---------|
| | | | GLU2<100 | GLU2>100 | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 14 | 8 | 22 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 63,6 % | 36,4 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 37 | 32 | 69 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 53,6 % | 46,4 % | 100,0 % |
| p=0,41 | | | | | |

Tabelle 3.8: Geburt vs. Abort: Gestörte Glukosedynamik

Unter den Frauen, die eine fortlaufende Schwangerschaft aufzeigten, war bei 24,6 % ein HOMA-Index ≥ 2 aufgefallen. In der Gruppe der Abortpatientinnen zeigte sich bei 33,3 % ein HOMA-Index ≥ 2 (siehe Kapitel 1.2.1). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,43$).

| | | | HOMA-Index | | Gesamt |
|------------------|--------|----------------------------------|------------|----------|---------|
| | | | < 2 | ≥ 2 | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 14 | 7 | 21 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 66,7 % | 33,3 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 52 | 17 | 69 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 75,4 % | 24,6 % | 100,0 % |
| p=0,43 | | | | | |

Tabelle 3.9: Geburt vs. Abort: HOMA-Index

Im Hinblick auf den ISI (siehe Kapitel 1.2.1) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frauen, bei denen es zu einer Geburt kam (52,2 % ISI < 6) und den Abortpatientinnen (52,4 % ISI < 6).

Habituelle Aborte

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$) zeigte sich im Hinblick auf vorausgegangene rezidivierende Aborte (≥ 2 Aborte in der Vorgeschichte). In der Abortgruppe hatten 48,4 % bereits ≥ 2 Aborte in der Vorgeschichte, während es unter den Patientinnen, die ein Kind zur Welt brachten, nur 23,2 % waren.

| | | | Aborte in der Vorgeschichte | | Gesamt |
|------------------|---------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------|---------|
| | | | < 2 Aborte | ≥ 2 Aborte | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 16 | 15 | 31 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 51,6 % | 48,4 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 66 | 20 | 86 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 76,7 % | 23,3 % | 100,0 % |
| p=0,009 | | | | | |

Tabelle 3.10: Geburt vs. Abort: Vorausgegangene Aborte

Gerinnungsstörungen

Der Anteil der Frauen mit Gerinnungsstörungen (siehe Kapitel 1.1.4) lag unter denjenigen Frauen, bei denen es zu einer Geburt kam, bei 22,1 % und bei den Patientinnen mit Aborten bei 25 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,738$).

Schilddrüsenerkrankungen

Im Hinblick auf Schilddrüsenerkrankungen zeigte sich in der Abortgruppe häufiger (31,3 %) positive Schilddrüsenantikörper als bei den Frauen, die ein Kind gebären (22,1 %), wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p=0,304$).

| | | | positive Schilddrüsenantikörper | | Gesamt |
|------------------|---------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------|---------|
| | | | nein | ja | |
| Geburt vs. Abort | Abort | Anzahl | 22 | 10 | 32 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 68,8 % | 31,3 % | 100,0 % |
| | Geburt | Anzahl | 67 | 19 | 86 |
| | | % innerhalb von Geburt vs. Abort | 77,9 % | 22,1 % | 100,0 % |
| p=0,304 | | | | | |

Tabelle 3.11: Geburt vs. Abort: Positive Schilddrüsenantikörper

Vorausgegangene ARTs

Unter den Frauen, die einen Abort erlitten, gaben 32,3 % eine ART-Behandlung in der Vorgeschichte an. Unter den Frauen, deren Schwangerschaft in der Geburt eines Kindes endete, war die vorangegangene ART-Behandlungsrate lediglich 20,9 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,306$).

Gruppenvergleich Übersicht

Einen Überblick über den Gruppenvergleich zwischen den Abortpatientinnen und den Frauen, die ein Kind zur Welt brachten, gibt Abbildung 3.17:

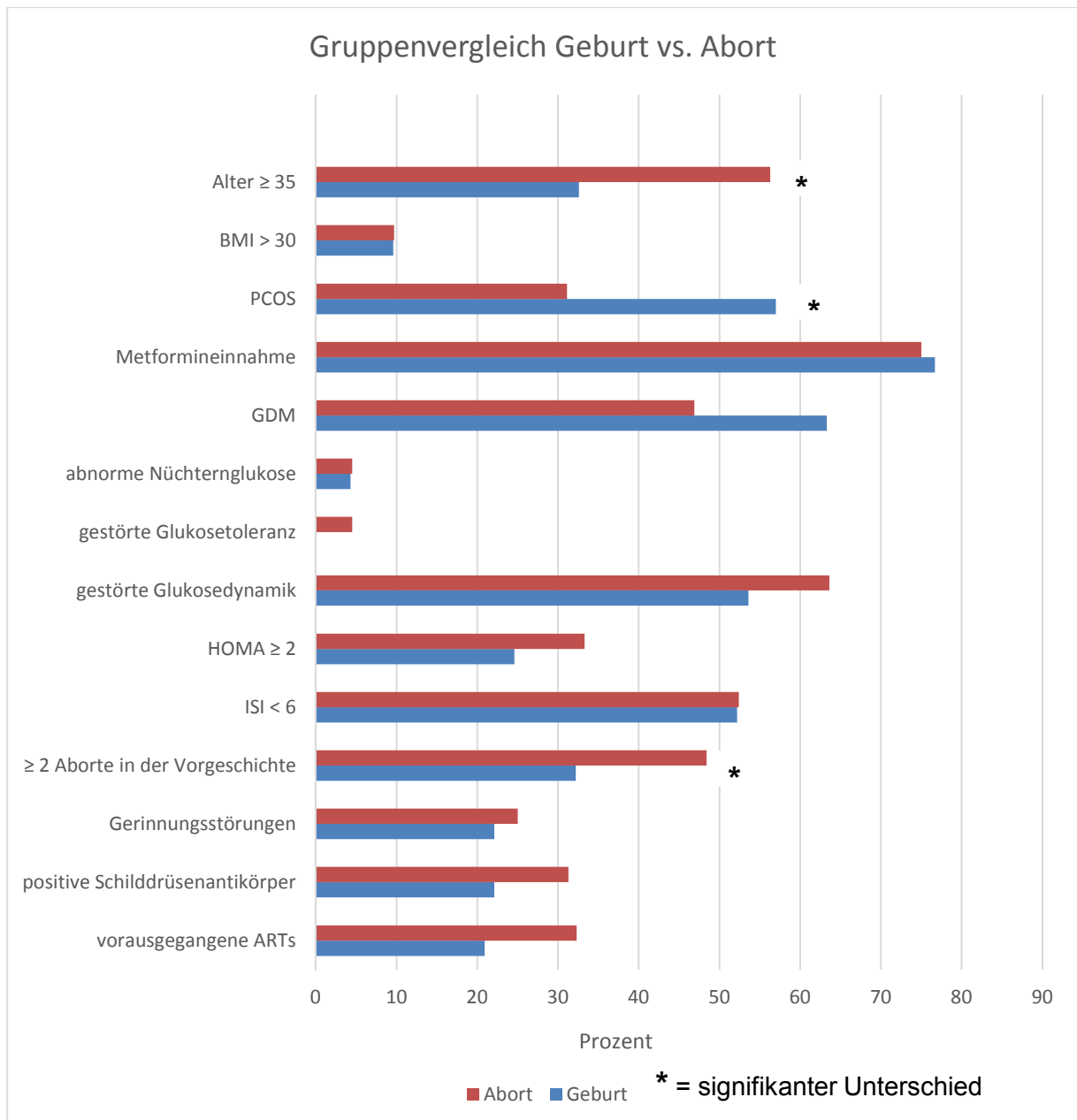


Abbildung 3.18: Gesamtübersicht Geburt vs. Abort

3.4 Kinder

52,3 % der geborenen Kinder waren männlich, 47,7 % waren Mädchen. 4 Frauen gebaren Zwillinge.

Ein Kind (1,1 %) verstarb direkt nach der Geburt an einem Pena-Shokeir-Syndrom (fetales Akinesie-Syndrom, eine sehr seltene genetische Störung, in deren Rahmen

es zu Unterentwicklungen diverser Organe kommt; Dzinović und Heljić 2006). Ein weiteres Kind wurde als Infans mortuus geboren.

3.4.1 Geburtstermin

Der Mittelwert des Geburtstermins lag unter allen Geburten in der 39+0 Schwangerschaftswoche. Nach der Einteilung des Gestationsalters nach WHO waren 90 % der Geburten Termingeburten, 8,3 % Frühgeburten im Sinne von „moderate to late preterm“ nach WHO und 1,7 % Frühgeburten im Sinne von „very preterm“ nach WHO (World Health Organization 2015).

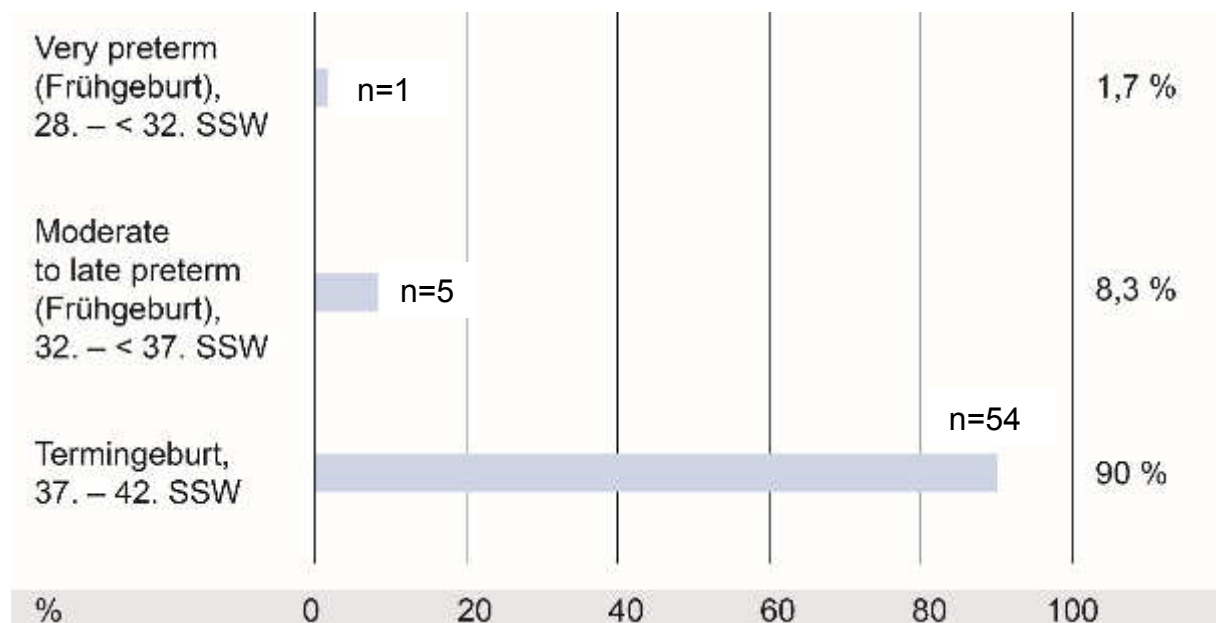


Abbildung 3.19: Gestationsalter

3.4.2 Geburtsmodus

Von allen Kindern, bei denen der Geburtsmodus bekannt war (n=87), wurden 66,7 % vaginal entbunden, während 33,3 % per Sectio caesarea zur Welt kamen.

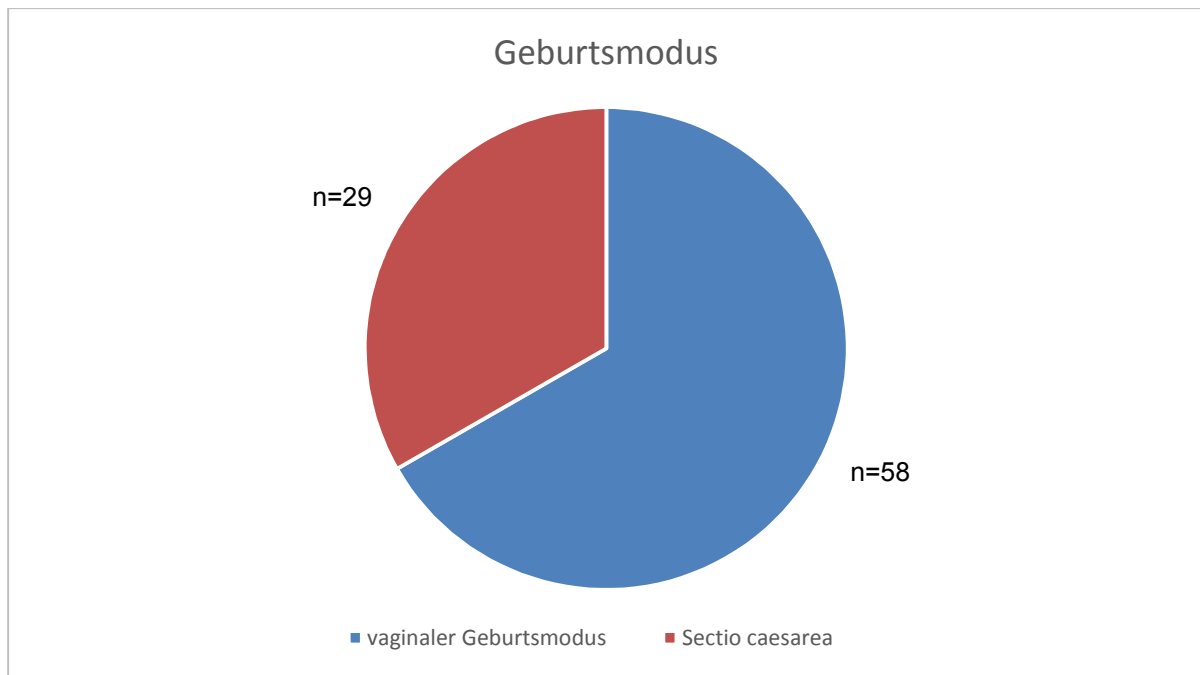


Abbildung 3.20: Geburtsmodus

3.4.3 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht der Kinder lag im Median bei 3250 g, wobei das leichteste Kind 407 g und das schwerste Kind 4640 g wog. Das Kind, das mit 407 g geboren wurde, war das Kind mit dem fetalen Akinesiesyndrom. Der Mittelwert betrug 3090 g bei einem unteren Quartil von 2840 g und einem oberen Quartil von 3450 g. Das einzige makrosome Kind wurde von einer Patientin mit einem insulinbehandelten GDM geboren.

Anhand dieser festen Gewichtswerte kann unabhängig vom Gestationsalter eine Einteilung gemäß den WHO-Kriterien vorgenommen werden, wie sie zum Beispiel auch vom ICD-10 verwendet wird (siehe Kapitel 2.4.1):

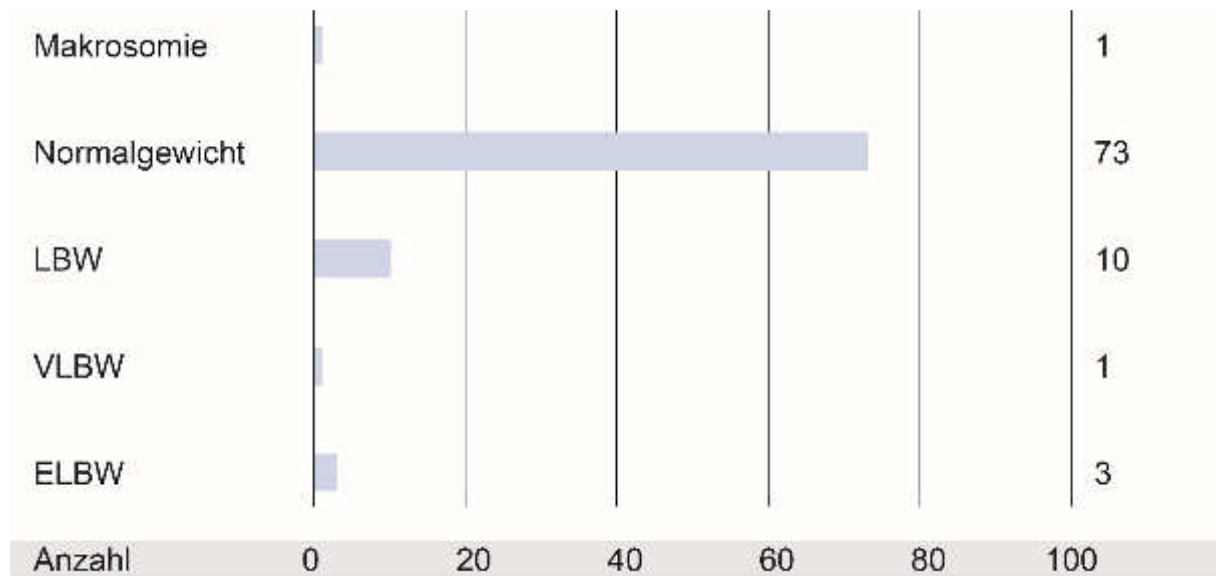


Abbildung 3.21: Einteilung der Geburtsgewichte nach WHO (1992). ELBW = extremely low birth weight (< 1000 g), VLBW = very low birth weight (< 1500 g), LBW = low birth weight (< 2500 g), Makrosomie (> 4500 g)

Von den beiden Zwillingspaaren konnten 3 Kinder der Kategorie „low birth weight“ und ein Kind zu „very low birth weight“ zugeordnet werden.

Den direkten Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftsdauer und dem Geburtsgewicht zeigt Abbildung 3.21:

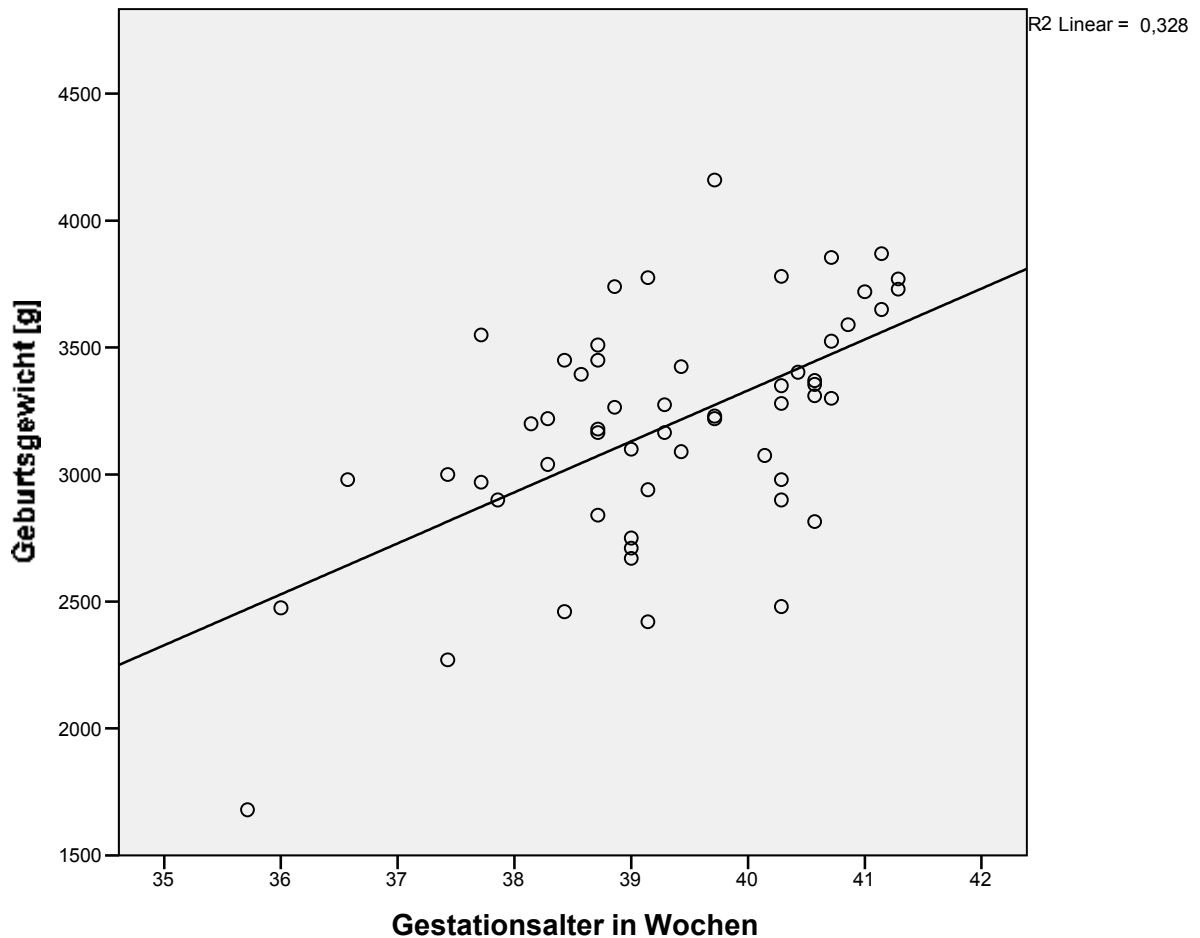


Abbildung 3.22: Gestationsalter und Geburtsgewicht

3.4.5 Kinder der GDM-Patientinnen

Unter allen GDM-Patientinnen kam es in 76,9 % der Fälle zur Geburt eines Kindes, das heißt die Geburtenrate war höher als unter den Patientinnen, bei denen kein GDM entdeckt wurde (63 %).

Das Geburtsgewicht der Kinder der Patientinnen, die während der Schwangerschaft einen GDM entwickelten, waren durchschnittlich 3148,4 g schwer, im Mittel also schwerer als die Kinder der Frauen, die keinen GDM entwickelten (Mittelwert 3122,4 g, siehe Kapitel 3.4.3). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,878$). Das einzige makrosome Kind wurde ebenfalls von einer insulinbehandelten GDM-Patientin geboren.

3.5 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

Die hier zusammengefassten signifikanten Zusammenhänge werden ausführlich in der folgenden Diskussion behandelt:

Zwischen dem HOMA-Index und dem BMI der Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang: Je höher der BMI, desto höher war der Wert des HOMA-Index.

Unter den GDM-Patientinnen war die Entwicklung eines insulinbedürftigen GDM signifikant unterschiedlich zwischen den Patientinnen, die Metformin einnahmen und jenen, die kein Metformin einnahmen. Die Frauen ohne Metforminmedikation entwickelten signifikant häufiger einen insulinbedürftigen GDM (53,8 %) als die Frauen, die mit Metformin behandelt wurden (24,6 %).

In dem Gruppenvergleich zwischen den Abortpatientinnen und den Frauen mit Geburt eines Kindes ergab sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Alter der Patientinnen. Über-35-Jährige erlitten häufiger (56,3 %) einen Abort und wiesen eine niedrigere Rate an Lebendgeburten auf (32,6 %) als Unter-35-Jährige (43,8 % Abortrate; 67,4 % Lebendgeburttrate).

Zwischen den Abortpatientinnen und den Frauen mit Geburt eines Kindes war der Anteil an PCOS-Patientinnen unter den Frauen, die ein Kind zur Welt brachten, signifikant höher (57 %) als bei den Abortpatientinnen (31,3 %).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Abortpatientinnen und den Frauen, die ein Kind zur Welt brachten, zeigte sich im Hinblick auf vorausgegangene rezidivierende Aborte (≥ 2 Aborte in der Vorgeschichte). In der Abortgruppe wiesen mehr Frauen (48,4 %) habituelle Aborte auf als in der Gruppe der Frauen mit Lebendgeburt (32,2 %).

4. Diskussion

4.1 Sterilität und Kinderwunsch

Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch wird in den Industriestaaten eine wachsende Aufmerksamkeit gewidmet. Die steigenden Sterilitätszahlen tragen dazu bei, dass auch wissenschaftlich zunehmend der Fokus auf Fertilität und Kinderwunsch gesetzt wird. Immer häufiger suchen Paare medizinische Hilfe auf und erwägen eine ART-Behandlung. Neben den bekannten erworbenen Sterilitätsfaktoren wie Tubenschäden durch sexuell übertragbare Krankheiten, insbesondere der Chlamydieninfektion, oder einer Endometriose, existieren weitere in der Wissenschaft fundiert untersuchte Sterilitätsfaktoren wie Adipositas, Alter (European Society of Human Reproduction and Embryology 2008), Rauchen (Augood et al. 1998; Dorfman 2008), Gerinnungsstörungen (Bick und Hoppensteadt 2005) und Schilddrüsenerkrankungen (Poppe und Velkeniers 2002). Einem gestörten Glukosestoffwechsel bei Kinderwunschpatientinnen wurde bis dato wenig Beachtung geschenkt. Dabei stellt dieser aus unserer Sicht einen wichtigen Sterilitätsfaktor dar, der bisher auch in spezialisierten Kinderwunschzentren meist nicht untersucht und behandelt wird.

Eine Schwangerschaft stellt den mütterlichen Glukose- und Insulinstoffwechsel vor eine Herausforderung. Die β -Zellen des Pankreas schütten in der Schwangerschaft vermehrt Insulin aus, was im Laufe der Schwangerschaft zu einer zunächst physiologischen Hyperinsulinämie und Insulinresistenz und im Extremfall zu einem Gestationsdiabetes führt (Lain und Catalano 2007; Baeyens et al. 2016).

Dies legt nahe, dass bei Hochrisikopatientinnen, zu denen auch Kinderwunschpatientinnen zählen, der Glukosestoffwechsel bereits präkonzeptionell untersucht und optimal eingestellt werden muss, um die Einnistungsbedingungen für den Embryo zu optimieren. Eine hyperglykämische Stoffwechsellage mit Insulinresistenz kann zum einen eine Sterilität zur Folge haben, zum anderen durch eine Hemmung der Trophoblastenproliferation die Plazentaentwicklung beeinträchtigen (Weiss et al. 2001). Dies kann die Einnistung der Blastozyste erschweren und zu Aborten in der Frühschwangerschaft führen. Dabei ist ein gestörter Glukosestoffwechsel oft Teil eines komplexen Krankheitsgeschehens wie beim PCOS

oder dem metabolischen Syndrom, dem bisher präkonzeptionell meist zu wenig Bedeutung beigemessen wird.

In dem von uns untersuchten Kollektiv von 129 Kinderwunschpatientinnen lag die GDM-Rate bei 55,8 %. 52,1 % der Patientinnen wiesen eine Insulinresistenz ($ISI < 6$) auf und bei 51,2 % der Patientinnen wurde ein PCOS diagnostiziert. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung war in unserer Studie die Prävalenz des GDM somit auf mehr als das 10-fache (GDM-Prävalenz im Jahr 2014 in Deutschland 4,47; AQUA-Institut 2015) und die PCOS-Rate um mindestens das Zweifache (Prävalenz in der Normalbevölkerung 5 bis 20 %; Azziz et al. 2016; Lizneva et al. 2016) erhöht, was ausführlich in Kapitel 4.4.1 und 4.4.4 diskutiert wird. Diese enorm hohen Prävalenzen von GDM, Insulinresistenz und PCOS bei Kinderwunschpatientinnen untermauern den bedeutenden Einfluss des Insulin- und Glukosestoffwechsels im Bereich der Fertilitätsstörungen. Eine optimale Einstellung des Glukosestoffwechsels bei Kinderwunschpatientinnen kann in vielen Fällen (21,9 % im Kinderwunschzentrum Profertilita) noch vor der geplanten ART-Behandlung zu einer spontanen Konzeption führen. Ein intensivierter Fokus auf den Zuckerstoffwechsel, vor allem bei gegebenem Risikokollektiv, wäre demnach bereits im ambulanten Bereich sinnvoll und absolut empfehlenswert. Bei Anzeichen von Hirsutismus oder Auffälligkeiten der Ovarien im Ultraschall sollte intensiv hinsichtlich der Diagnose eines PCOS untersucht werden. Adipositas oder ein familiäres Risikoprofil im Hinblick auf Diabetes sollte den Anlass zu einer fachspezifischen Beratung für Lifestyle-Änderungen sowie einer frühzeitigen Ernährungsberatung geben.

Nach Vorstellung in einem spezialisierten Kinderwunschzentrum werden einige Frauen noch vor einer geplanten ART-Behandlung ohne reproduktionsmedizinische Hilfe spontan schwanger. Unsere Studie ergab im Kinderwunschzentrum Profertilita, Regensburg, für den Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 eine außerordentlich hohe Spontankonzeptionsrate von 21,9 %. 76 % (n=98) dieser Patientinnen nahmen präkonzeptionell Metformin ein. Diese hohe Spontankonzeptionsrate führen wir zum einen auf den frühzeitigen und indikationsbezogenen präkonzeptionellen Einsatz von Metformin und damit optimale präkonzeptionelle Stoffwechseleinstellung und zum anderen auf eine gründliche und zielgerichtete Fertilitätsdiagnostik zurück.

4.2 Alter

Mit zunehmendem Alter steigt nicht nur das Risiko für eine Sterilität, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt (La Rochebrochard und Thonneau 2002; Jacobsson et al. 2004; Montan 2007; Kentenich und Jank 2016). Analog dazu zeigte sich in dem Gruppenvergleich der spontan konzipierenden Patientinnen, die einen Abort erlitten und denjenigen, die eine Lebendgeburt aufwiesen, in vorliegender Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters der Patientinnen. Insgesamt lag die Abortrate bei den unter 35-Jährigen bei 18,4 %, während sie bei den Frauen über 35 Jahren 36,7 % betrug. Das signifikant häufigere Auftreten von Aborten bei Frauen über 35 in dem untersuchten Patientinnenkollektiv stimmt mit der Literatur überein.

Das statistische Bundesamt in Wiesbaden belegt, dass sich das Alter der Mütter bei Erstgeburt kontinuierlich nach oben verschiebt. So lag im Jahr 2014 das durchschnittliche Alter bei der Geburt des ersten Kindes in der Normalbevölkerung bei 29,5 Jahren (Statistisches Bundesamt 2016).

Das durchschnittliche Alter in unserer Studie betrug 33 Jahre. 38,9 % (n=50) der Patientinnen waren bereits älter als 35, 9,3 % (n=12) davon sogar über 40 Jahre. In der Allgemeinbevölkerung lag das Alter bei 16,7 % der Frauen laut dem Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen bei der Geburt im Jahr 2014 bei über 35 Jahren (AQUA-Institut 2015). Demgegenüber zeigt unser Kollektiv mit 38,8 % an Frauen über 35 Jahren eine deutlich höhere Rate an älteren Frauen. Das durchschnittlich höhere Alter bei der Erstgeburt im Vergleich zur Normalbevölkerung ist sicherlich auf das besondere Kollektiv der Kinderwunschpatientinnen zurückzuführen. Zum einen finden sich unter ihnen Frauen, die ihren Kinderwunsch der beruflichen Karriere wegen zeitlich nach hinten verschieben, zum anderen verzögert sich das Aufsuchen medizinischer Hilfe bei ungewollter Kinderlosigkeit durch ein zunächst abwartendes Verhalten und Angst vor einer Stigmatisierung. Bei vielen Frauen besteht bisher leider ein mangelndes Bewusstsein für den Einfluss des Alters auf die Fertilität (Hammarberg und Clarke 2005). Im ambulanten Bereich sollte daher optimalerweise das Thema Kinderwunsch und Alter bereits frühzeitig angesprochen werden.

4.3 Aborte

Eine enge Abstimmung zwischen embryonaler Entwicklung und mütterlichem Stoffwechsel ist für eine fortlaufende Schwangerschaft essentiell. Eine entgleiste Glukosestoffwechsellage kann eine gestörte Vaskulogenese induzieren und eine gestörte Implantation zur Folge haben. Eine Hyperglykämie kann zur Hemmung der Trophoblastenproliferation führen, was die Einnistung der Blastozyste und die Plazentaentwicklung beeinträchtigen kann (Weiss et al. 2001). Diskutiert wird eine hyperglykämieinduzierte Reduktion der Glukosetransporter. Durch diesen Pathomechanismus kann es zur Apoptose der Blastozyste mit Implantationsversagen kommen (Moley et al. 1998; Moley 1999; Fraser et al. 2007). Darüber hinaus werden der Hyperglykämie proinflammatorische (Sweet et al. 2009), prokonstriktorische (Boden et al. 2007), prokoagulatorische (Kwaan 1992; Kario et al. 1995; Boden et al. 2007) und proangiogenetische (Ettelaie et al. 2008) Wirkungen sowie eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Zuurbier et al. 2005) zugeschrieben. All diese Faktoren können einen negativen Effekt auf die Durchblutung haben, was eine uteroplazentare Insuffizienz nach sich ziehen kann. Im Tierexperiment konnten Albaghdadi et al. 2012 nachweisen, dass bei Vorliegen eines Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit eines Abortes um das Neunfache erhöht ist (Albaghdadi und Kan 2012). Auch Ornoy et al. wiesen einen teratogenen Effekt einer Hyperglykämie in Tierversuchen nach (Ornoy et al. 2015).

In unserer Studie kam es bei 24,8 % (n=32) der Patientinnen zu einem Abort. Erstaunlicherweise wiesen Patientinnen, die einen Abort erlitten, seltener, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied einen GDM auf als die Frauen, bei denen es zu einer Lebendgeburt kam. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass diese Patientinnen einen Abort erlitten, noch bevor ein GDM überhaupt diagnostiziert werden konnte. Es ist denkbar, dass viele dieser Patientinnen, die einen frühen Abort erlitten hatten, im weiteren kurzfristigen Verlauf der Schwangerschaft die Diagnose eines GDM erhalten hätten, der GDM aufgrund des frühen Aborts jedoch unentdeckt blieb. Gegebenenfalls handelt es sich hierbei um einen Scheineffekt.

Da die Diagnosestellung einer Glukosestoffwechselstörung bei vielen Frauen oft erst mit Auftreten einer Sterilität erfolgt und somit zu spät kommt, ist möglicherweise eine

unter Kontrazeption optimale Einstellung des Zuckerstoffwechsels sinnvoll, um dann bei gut reguliertem Glukosestoffwechsel eine geplante Konzeption durchzuführen.

Die herausragende Rolle eines gestörten Glukosestoffwechsels bei Patientinnen mit habituellen Aborten wurde bereits von Sick et al. diskutiert (Sick et al. 2016). Die Lebendgeburt rate der Frauen mit habituellen Aborten in der Vorgeschichte liegt in unserer Studienpopulation bei 57,1 %. Obwohl die Lebendgeburt rate bei Frauen ohne habituelle Aborte in der Vorgeschichte statistisch höher lag, ist diese Anzahl trotz der Diagnose eines habituellen Abortleidens hoch. Neben genetischen, anatomischen, mikrobiologischen, immunologischen und psychologischen Faktoren nennt die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM) auch endokrine Ursachen von habituellen Aborten. Diese sind neben Schilddrüsenerkrankungen vor allem dem Komplex von metabolischen Störungen, die mit einer Adipositas, einem PCO-Syndrom, einer Hyperandrogenämie und einer Insulinresistenz assoziiert sind, zuzuordnen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM) 2013). Unter Patientinnen mit habituellen Aborten tritt signifikant gehäuft eine Insulinresistenz auf (Craig et al. 2002). Auch Übergewicht und BMI sind mit einer höheren Rate an habituellen Aborten assoziiert (Metwally et al. 2010; Boots und Stephenson 2011). Dass es in unserer Studie unter den Patientinnen mit zwei oder mehr vorausgegangenen Aborten bei über der Hälfte zu einer Lebendgeburt kam, führen wir auf die präkonzeptionelle optimale Einstellung des Glukosestoffwechsels und der Insulinresistenz zurück.

4.4 Schwangerschaft und Glukosestoffwechsel

4.4.1 GDM

Durch die zunehmende Sensibilisierung für das Thema Gestationsdiabetes und die Aufnahme des GDM-Screenings in die Mutterschaftsrichtlinien stieg die Anzahl der durchgeführten oGTTs und somit auch die Anzahl der diagnostizierten Fälle an GDM in den letzten Jahren an. Angaben zur Prävalenz des GDM weltweit schwanken enorm

und sind abhängig von den Screening-Methoden und den festgelegten Grenzwerten zur Diagnosestellung.

Die aktuellste Auswertung des Institutes für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen ergab für das Jahr 2014 eine GDM-Prävalenz in Deutschland von 4,47 % (n=30889) (AQUA-Institut 2015). Demgegenüber steht eine GDM-Prävalenz von 55,8 % in der vorliegenden Studie. Die auf mehr als das 10-fach erhöhte GDM-Rate im Vergleich zur Normalbevölkerung lässt darauf schließen, dass in dem Studienkollektiv der Kinderwunschpatientinnen ein gestörter Glukosestoffwechsel eine überdurchschnittlich große Rolle spielt, der sich bei eingetretener Schwangerschaft häufig in einem GDM manifestiert. Zu diskutieren ist zudem, dass Metformin möglicherweise einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung eines GDM hat. Da viele der durchgeführten oGTTs in der Schwangerschaft unter einer laufenden Metforminmedikation durchgeführt wurden, könnte die GDM-Rate in der Frühschwangerschaft ohne diese Therapie eventuell sogar noch höher gelegen haben.

Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass die Patientinnen in unserer Studie den GDM mehrheitlich bereits in der Frühschwangerschaft, zum Zeitpunkt des ersten oGTTs (4. SSW), entwickelten. Risikopatientinnen sollten mit dem GDM-Screening nicht bis zur 24. SSW warten sondern bereits unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft auf einen GDM getestet werden. Eine Untersuchung auf das Vorliegen eines GDM in der 24. SSW kommt für viele Patientinnen, vor allem für das hier beschriebene Risikokollektiv, zu spät und sie erleiden möglicherweise vor Erreichen dieses Gestationsalters einen Abort. Die eventuelle Ursache der endokrinen Glukosestoffwechsellentgleisung kann dann nicht erkannt werden.

Das Alter über 35 war in der Studie kein statistisch signifikanter Risikofaktor für einen GDM, was sich eventuell durch das besondere Hochrisikokollektiv der ungewollt kinderlosen jungen Patientinnen ergibt. Die hohe GDM-Rate unter den jüngeren Patientinnen (in der Altersgruppe der unter 30-jährigen Frauen entwickelten 55,9 % einen GDM) ist ein Hinweis darauf, dass ein gestörter Zuckerstoffwechsel oftmals die Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit auch unter jungen Patientinnen ist.

Erstaunlicherweise war die Geburtenrate unter GDM-Patientinnen höher (67,9 %) als unter den Patientinnen, bei denen kein GDM entdeckt wurde (63 %). Dies mag wiederum auf die hohe Dunkelziffer der unentdeckten Fälle an GDM unter den Abortpatientinnen zurückzuführen sein.

In der Literatur wird die Wahrscheinlichkeit, nach einer Schwangerschaft mit der Diagnose eines GDM in einer weiteren Schwangerschaft erneut einen GDM zu entwickeln, zwischen 30 % und 69 % angegeben (Getahun et al. 2010; Kruse et al. 2015). MacNeill et al. fanden eine Wiederholungsrate von 35,6 % innerhalb eines kanadischen Kollektivs. Entscheidende Faktoren waren laut Literatur das Geburtsgewicht des Kindes in der vorausgegangenen gestationsdiabetischen Schwangerschaft und das Ausgangsgewicht der Patientin vor der nachfolgenden Schwangerschaft (MacNeill et al. 2001). In unserer Studie lag die Wiederholungsrate eines GDM bei 66,7 %. Ein GDM in einer vorausgegangenen Schwangerschaft war somit ein äußerst prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines erneuten GDM in der Folgeschwangerschaft. Ob Lifestyle-Veränderungen wie körperliche Aktivität oder eine Ernährungsumstellung nach einer GDM-Schwangerschaft eine Wiederholung des GDM in der Folgeschwangerschaft verhindern können, wird derzeit kontrovers diskutiert (Phelan 2016; Guelfi et al. 2016).

In den Jahren 2002 bis 2013 stieg die Prävalenz des GDM in Deutschland laut den Daten des Institutes für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) um das Dreifache. Da mit einem weiteren Anstieg der Risikofaktoren für GDM, wie etwa zunehmende Adipositas und steigendes Alter der Schwangeren, gerechnet wird, lassen die nächsten Jahren eine erneute Zunahme der Prävalenz erwarten.

Die Prävalenz von Übergewicht ist beispielsweise nicht nur in Deutschland, sondern weltweit in den vergangenen Jahren stetig angestiegen (World Health Organization 2005; Ballantyne 2007). Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (Mensink et al. 2013) kam zu dem Ergebnis, dass im Zeitraum 2008 bis 2011 53 % der Frauen präadipös und 23,9 % adipös waren. In unserer Studie waren 16,1 % der Patientinnen präadipös und 9,7 % adipös. Die geringere Prävalenz von Präadipositas und Adipositas in unserem Studienkollektiv könnte auf das relativ junge Patientinnenkollektiv zurückzuführen sein. Zudem könnte das Patientinnenkollektiv in

unserer Studie (spontankonzipierende Frauen vor geplanter ART) gegenüber jenen Kinderwunschpatientinnen, die trotz guter Stoffwechsellistung nicht spontan konzipierten, einen Vorteil hinsichtlich des BMI haben. Dies war jedoch nicht Gegenstand der vorgestellten Studie.

Nicht zu vergessen sind die sonstigen weiter zunehmenden Risikofaktoren für einen GDM wie körperliche Inaktivität, fettreiche Ernährung und Nikotinkonsum. Diese sind mit einer gehäuft auftretender Prävalenz des GDM und einem Wiederholungsrisiko für einen GDM in der Folgeschwangerschaft assoziiert. Ohne gesundheitspolitische Anstrengungen ist mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz des GDM zu rechnen (Dempsey et al. 2004; England et al. 2004). Eine frühzeitige Prävention durch Ernährungsberatung und die Errichtung von Netzwerken ist notwendig, um Frauen mit Kinderwunsch für das Thema Übergewicht, Rauchen und körperliche Aktivität in der Schwangerschaft zu sensibilisieren.

Ein GDM hat weitreichende Folgen für Mutter und Kind. Neben den unmittelbaren schwangerschaftsbezogenen Risiken wie Präeklampsie, der erhöhten Rate an Kaiserschnitten oder vaginal operativen Geburtsmodi, erhöhten Frühgeburtsraten, der Gefahr einer Schulterdystokie und postpartalen Hypoglykämien des Neugeborenen (Xiong et al. 2001; The HAPO Study Cooperative Research Group 2008; Schmitz et al. 2016) wirkt sich ein GDM auf das ganze Leben des Kindes aus. Ein entgleister Zuckerstoffwechsel der Mutter kann zu einer negativen fetalen Programmierung hinsichtlich des Glukosestoffwechsels mit weitreichenden und langfristigen Folgen für das Kind führen. Mütterliche Hyperglykämie führt beim Fetus möglicherweise zu vermehrtem oxidativen Stress, Hypoxie, Apoptose und epigenetischen Veränderungen (Ornoy et al. 2015). So weisen Kinder von GDM-Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Adipositas, metabolisches Syndrom, Hyperlipidämien, arterielle Hypertonie und die Entwicklung eines Diabetes mellitus bereits im frühen Erwachsenenalter auf (Damm et al. 2016; Hakanen et al. 2016). Durch DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen entstehen noch vor der Geburt epigenetische Veränderungen, die durch das hyperglykämische Milieu während der Schwangerschaft entstehen. Ohne dabei die DNA-Struktur zu verändern, werden die Gene hierbei modifiziert und der Fetus auf ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 programmiert (Fernandez-Morera et al. 2010; Yan und Yang 2014; Damm et al. 2016). Für die konsequente Früherkennung eines

GDM und dessen frühzeitige Behandlung ist deshalb eine enge Zusammenarbeit von Reproduktionsmedizinern und Diabetologen/Endokrinologen nötig und sinnvoll, um Konsequenzen für die Schwangeren sowie die zukünftige Generation zu vermeiden.

4.4.2 Der oGTT

Der 75-g-oGTT GDM-Screeningtest ist fester Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Ein zweistufiges Vorgehen mit vorgeschaltetem 50-g-Glukosetest wird vom ACOG und den Mutterschaftsrichtlinien (American College of Obstetricians and Gynecologists 2001; Gemeinsamer Bundesausschuss 2012) empfohlen. Bei einem grenzwertigen pathologischen Ergebnis und bei Werten zwischen 135 mg/dl und 200 mg/dl ist der 50-g-Suchtest immer durch einen 75-g-oGTT unter standardisierten Bedingungen zu kontrollieren. Dies scheint für Hochrisikopatienten wie dem Kinderwunschkollektiv inakzeptabel. Die DDG/DGGG-Leitlinie und die Fachkommission Diabetes in Bayern empfehlen, den Vortest zu überspringen und sofort einen 75-g-oGTT durchzuführen. Bei Hochrisikopatienten kommt es durch das zweizeitige Vorgehen zu einer Verzögerung der Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Zudem werden die Schwangere und der Fetus einer unnötigen Glukosebelastung ausgesetzt, die eine fetale Gefährdung mit sich bringen kann.

Ein oGTT in der 24+0 bis 27+6 Schwangerschaftswoche, wie er in den Leitlinien vorgesehen ist, könnte in vielen Fällen zu spät kommen. Ein unentdeckter früh einsetzender Gestationsdiabetes (FREG) wird so nicht rechtzeitig entdeckt und es besteht die Gefahr, dass die Vaskulogenese bereits gestört abläuft und die Schwangerschaft in einem Abort endet, bevor der GDM überhaupt erkannt wurde. Ein 75-g-oGTT unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft ist bisher nur in individuellen Hochrisikofällen vorgesehen. Da diese Patientinnen anamnestisch nicht immer erkannt werden, findet diese Testung im praktischen Alltag oft nicht statt. Dabei ist bei Frauen mit Insulinresistenz und PCOS eine frühe Erkennung eines GDM essentiell, um eine frühzeitige Therapie einleiten zu können. Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ist ein 75-g-oGTT mit Insulinresistenztestung bereits präkonzeptionell sinnvoll, um eine gestörte Glukosestoffwechsellage zu detektieren und konsequent zu behandeln. Nur so kann eine zielführende

Kinderwunschbehandlung durchgeführt werden. Die Leitlinien zum GDM werden in Kürze überarbeitet und es besteht die Hoffnung, dass das Screening entsprechend angepasst wird.

Das von uns untersuchte Patientinnenkollektiv erhielt einen präkonzeptionellen Basis-oGTT. Um einen gestörten Glukosestoffwechsel zu detektieren, wurden hier die Glukosegrenzwerte, die während der Schwangerschaft für einen GDM gelten, angewandt. Diese waren bei 19,8 % der Patientinnen auffällig. Unter diesen Frauen entwickelten später 77,8 % einen GDM. Diejenigen Patientinnen, die keine auffälligen Basis-Glukosewerte zeigten, entwickelten im Verlauf nur zu 62,3 % einen GDM. Auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,215$) war, zeigt dies, dass Patientinnen mit auffälligen Werten im Basis-oGTT ein höheres Risiko tragen, einen späteren GDM zu entwickeln.

Sick et al. beschrieben 2016 erstmals das Phänomen eines fehlenden Glukoseanstiegs des 1-h-Wertes im oGTT (gestörte Glukosedynamik; Sick et al. 2016). In unserer Studie wiesen 54,5 % der Frauen das Merkmal einer gestörten Glukosedynamik im Basis-oGTT auf. Diese Patientinnen entwickelten später zu 62 % einen GDM. Der statistische Unterschied im Vergleich zu der Gruppe der Frauen mit normaler Glukosedynamik war nicht signifikant. Das Phänomen einer gestörten Glukosedynamik war also mit 54,5 % ein häufiges Phänomen, das aber in dieser Studie nicht als signifikanter Risikofaktor für einen späteren GDM gelten kann. Trotzdem sollte diese Fehlregulation im Glukosemetabolismus genauer untersucht werden, um gegebenenfalls Abweichungen zu einem gesunden Gesamtkollektiv zu entdecken. Sollten sich daraus Unterschiede oder Auffälligkeiten ergeben, könnte die Glukosedynamik ein prädiktiver Faktor für eine gestörte Stoffwechsellage darstellen.

4.4.3 Insulinresistenz

Der HOMA-Index ist ein gängiges Modell, um eine Insulinresistenz und die β -Zellfunktion des Pankreas zu beschreiben (Stumvoll et al. 2000; Katsuki et al. 2001). In unserer Studie korreliert der HOMA-Index positiv mit dem BMI ($R^2=0,11$; $p=0,001$), das heißt je höher der BMI-Wert, desto höher der HOMA-Index. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Wallace et al. 2004; Timoteo et al. 2014).

Dennoch sind die Grenzwerte, ab denen eine Insulinresistenz diagnostiziert werden kann, nicht einheitlich festgelegt. Als zuverlässiger Grenzwert zur Diagnosestellung einer Insulinresistenz gilt ein Wert des HOMA-Index $> 2,0$ (Wongwananuruk et al. 2012). In unserer Studie wiesen insgesamt 26 % der Patientinnen Werte ≥ 2 im HOMA-Index auf. Bezüglich des HOMA-Index und der späteren GDM-Rate ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Bei Frauen mit Werten des HOMA-Index ≥ 2 war die GDM-Rate nicht höher als unter denjenigen Frauen mit Werten des HOMA-Index < 2 . Ebenso wenig zeigten sich Unterschiede bezüglich der Geburts- und Abortrate.

Der Insulinsensitivitätsindex lag in unserer Studie bei mehr als der Hälfte der Frauen (52,1 %) unter 6. Unter den Frauen mit einem auffälligen Insulinsensitivitätsindex (ISI < 6) war die spätere GDM-Rate nicht höher als in der Vergleichsgruppe (ISI > 6). Auch im Hinblick auf die Geburts- und Abortrate ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit einem Insulinsensitivitätsindex < 6 und Frauen mit einem Insulinsensitivitätsindex > 6 .

In unserem Kollektiv wurde eine präkonzeptionelle Insulinresistenz mit Hilfe empirisch festgelegter Insulingrenzwerte im 75-g-oGTT erfasst (nüchtern > 10 mU/l, 1-h-Wert > 50 mU/l, 2-h-Wert > 25 mU/l). Diese empirischen Insulingrenzwerte waren in unserer Studie bei 87,8 % der Frauen auffällig. Bezüglich der späteren GDM-Rate zeigten diese Patientinnen jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Patientinnen, deren Insulinwerte präkonzeptionell unauffällig waren. Dies könnte durch die Einnahme von Metformin einiger Patientinnen bei der Diagnosestellung einer Insulinresistenz begründet sein.

Insgesamt ergab sich in dem von uns untersuchten Kollektiv an Kinderwunschpatientinnen bezogen auf jedes Messmodell eine sehr hohe Prävalenz einer Insulinresistenz (HOMA-Index zu 26 % auffällig, ISI zu 52,1 % auffällig, empirische Insulingrenzwerte zu 87,8 % auffällig). Diese enorm hohe Rate an insulinresistenten Frauen unterstreicht erneut die wichtige Stellung eines gestörten Glukose- und Insulinstoffwechsels unter Kinderwunschpatientinnen. Es bleibt festzuhalten, dass der HOMA-Index und der ISI Modelle sind, durch die eine Insulinresistenz messbar und vergleichbar ist, deren Aussagekraft aber im Rahmen der mathematischen Modelle begrenzt bleibt (Wallace et al. 2004). Die Aussagekraft präkonzeptioneller empirischer Insulingrenzwerte, des HOMA-Index und des ISI

bezüglich der Entwicklung eines späteren GDM scheint begrenzt. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind nötig, um diesen Zusammenhang zu untersuchen.

4.4.4 PCOS

Die Angaben zur Prävalenz des PCOS in der Allgemeinbevölkerung schwanken in der Literatur zwischen 5 und 20 % (Azziz et al. 2016; Lizneva et al. 2016). In unserer Studie wiesen mehr als die Hälfte der Patientinnen (51,2 %) ein PCOS auf. Diese im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung extrem hohe Prävalenz des PCOS zeigt den starken Einfluss des PCOS auf die Fertilität. Viele PCOS-Patientinnen werden erst zu spät diagnostiziert und somit verschiebt sich der Besuch eines Kinderwunschzentrums nach hinten. Reproduktionsmedizinische Hilfe wird dann erst mit höherem Alter aufgesucht. Da steigendes Alter per se als Risikofaktor für Sterilität gilt, potenziert sich das Risiko für einen unerfüllten Kinderwunsch mit der Diagnose PCOS.

Zunehmend wird für PCOS-Patientinnen eine Metforminmedikation während der gesamten Schwangerschaft empfohlen. Es soll die Abortrate unter PCOS-Patientinnen verringern und Schwangerschaftskomplikationen wie GDM und schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen reduzieren (Feng et al. 2015; Tan et al. 2016; Zeng et al. 2016). In unserer Studie lag die Abortrate unter PCOS-Patientinnen, die Metformin einnahmen, bei 14,6 %, während sie bei denjenigen PCOS-Patientinnen, die kein Metformin einnahmen, bei 27,3 % lag. Der Unterschied war nicht signifikant. Auch bezüglich der GDM-Rate konnte kein signifikanter Unterschied zwischen PCOS-Patientinnen mit und ohne Metforminmedikation festgestellt werden.

Die GDM-Rate war unter den PCOS-Patientinnen (59,1 %) unseres Studienkollektivs im Vergleich zu den Patientinnen, die kein PCOS aufwiesen (52,4 %) nur leicht und ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,375$) erhöht. Zudem waren in unserer Studie erstaunlicherweise in der Gruppe der spontan konzipierenden Patientinnen mit Lebendgeburt signifikant häufiger PCOS-Patientinnen vertreten als in der Vergleichsgruppe. Die Diagnose PCOS war somit niedriger in der Gruppe der Frauen, die spontan konzipierten, im Verlauf aber einen Abort erlitten. Möglicherweise verhalf die zielgerichtete Medikation mit Metformin vielen PCOS-Patientinnen zu einer

spontanen und fortlaufenden Schwangerschaft, da gerade diese Patientinnen durch eine optimale Einstellung der Insulinresistenz enorm profitieren (Cahill und O'Brien 2015; Zeng et al. 2016; Tan et al. 2016). Die gute Einstellung des Insulin- und Glukosestoffwechsels präkonzeptionell sowie zum Zeitpunkt der Implantation spielt bei diesem Kollektiv sicherlich eine enorm große Rolle.

4.5 Geburten

4.5.1 Geburtstermin

Ein GDM erhöht das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung und vorzeitige Wehen sowie die daraus resultierende Frühgeburtlichkeit. Die Frühgeburtsrate ist unter GDM-Patientinnen bis auf das 5-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Hedderson et al. 2003; Weindling 2009). Unter einer optimalen Einstellung der Glukosewerte lässt sich das Risiko für eine Frühgeburt jedoch deutlich minimieren (Yogev und Langer 2007).

Laut dem Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen waren im Jahr 2014 90,56 % Termingeburten (37. – 41. SSW), 7,34 % der Kinder kamen in der 32. – 36. SSW zur Welt, 1 % in der 28. – 31. SSW und 0,6 % vor der 28. SSW oder nach der 41. SSW (AQUA-Institut 2015). Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit den Daten des Institutes für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen weitgehend überein: 90 % der Geburten waren Termingeburten, 8,3 % Frühgeburten („moderate to late preterm“, Definition World Health Organization 1992) und 1,7 % kamen in der 28. – 31. SSW zur Welt („very preterm“, Definition World Health Organization 1992).

Unter den Patientinnen, die einen GDM entwickelten, lag die Frühgeburtsrate bei 7 %. Es bestand kein statistischer Unterschied zu denjenigen Frauen, die keinen GDM entwickelten. Möglicherweise waren die Glukoselevels der Patientinnen unserer Studie dank intensiver Schulung und Betreuung durch einen Diabetologen sehr gut eingestellt, sodass sich keine erhöhte Frühgeburtsrate mehr ergab. Es ist zudem denkbar, dass die Fallzahlen der untersuchten Schwangerschaftsoutcomes zu gering für eine statistisch signifikante Aussage waren, da aufgrund der retrospektiven

Methodik nicht bei allen Patientinnen die exakte Schwangerschaftswoche der Geburt festgestellt werden konnte (Missing Data n=23).

4.5.2 Geburtsgewicht

Kinder von GDM-Patientinnen weisen vermehrt eine Makrosomie auf und sind häufig „large-for-gestational-age“ (LGA), das heißt ihr Geburtsgewicht liegt über der 90. Perzentile für das entsprechende Gestationsalter (Xiong et al. 2001; Weindling 2009). Das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen gibt an, dass im Jahr 2014 91,5 % der Kinder mit Normalgewicht (2500 – 4500 g) zur Welt kamen und 1,2 % der geborenen Kinder über 4500 g wogen (AQUA-Institut 2015). In unserer Studie kam ebenfalls die Mehrheit der Kinder mit Normalgewicht zur Welt. Das Geburtsgewicht der Kinder der Patientinnen, die während der Schwangerschaft einen GDM entwickelten, war durchschnittlich schwerer als das der Kinder der Frauen, die keinen GDM entwickelten. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,878$). Das einzige makrosome Kind wurde ebenfalls von einer insulinbehandelten GDM-Patientin geboren. Es bestand ein direkter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht ($p<0,001$, $R^2=0,328$). Somit war ein niedriges Gestationsalter die Hauptursache eines niedrigen Geburtsgewichts.

4.5.3 Geburtsmodus

In Deutschland wird die Indikation zur Sectio zunehmend großzügiger gestellt. Ursächlich ist neben dem steigenden Alter der Mütter auch ein Anstieg der aktiven Geburtseinleitungen, die erhöhte Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften nach ART sowie eine Bagatellisierung des operativen Eingriffs. Auch unter GDM-Patientinnen ist die Sectorate gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht, da mit zunehmendem Geburtsgewicht des Kindes auch die Rate an vaginal operativen Geburtsmodi oder Sectiones steigt (Naylor et al. 1996; Xiong et al. 2001; Sendag et al. 2001).

Im Jahr 2014 kamen in Deutschland insgesamt 32,9 % der Kinder per Sectio caesarea zur Welt (AQUA-Institut 2015). Das statistische Bundesamt gibt dabei enorme Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern an: So lag im Jahr 2014 die

Sectionrate im Saarland bei 40,2 %, während sie in Bayern bei 33 % und in Sachsen nur bei 24,2 % lag (Statistisches Bundesamt 2016). In unserer Studie lag die Sectionrate mit 33,3 % ungefähr im deutschlandweiten Durchschnitt. Dass die Sectionrate trotz des hohen Anteils an GDM-Patientinnen in dem von uns untersuchten Patientinnenkollektiv nicht überdurchschnittlich hoch lag, mag wiederum an der optimalen Blutzuckereinstellung der Patientinnen liegen, die eine Makrosomie weitgehend verhindern konnte.

Weitere wissenschaftliche Studien im Hinblick auf das Outcome der Schwangerschaft unter Berücksichtigung des mütterlichen Risikoprofils sind nötig, um die Sectionrate unter Kinderwunschpatientinnen zu analysieren.

4.6 Metformin

Der Stellenwert von oralen Antidiabetika unter frauengesundheitlichen Aspekten wird zunehmend wichtiger. Darunter spielt Metformin aus der Gruppe der Biguanide eine herausragende Rolle. Mittlerweile ist Metformin als IVF-Medikament anerkannt (ivf-worldwide 2014) und einige Studien zeigen, dass Metformin effektiv und sicher in der Schwangerschaft angewendet werden kann (Rowan et al. 2008; Rowan et al. 2011; Goh et al. 2011; Ijas et al. 2011; Gandhi et al. 2012; Niromanesh et al. 2012; Spaulonci et al. 2013; Lautatzis et al. 2013; Poolsup et al. 2014).

Zudem wird Metformin inzwischen für die Behandlung von Gestationsdiabetes und dessen Prävention empfohlen (Sinai Talaulikar et al. 2016). Insbesondere im Vergleich zu einer Therapie des Gestationsdiabetes mit Insulin sehen aktuelle Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gewichts, des Gestationsalters, des Gesundheitszustands, der perinatalen Mortalität und der Frühgeburtsrate zwischen Frauen, die mit Metformin behandelt wurden und denjenigen, die mit Insulin behandelt wurden (Niromanesh et al. 2012; Spaulonci et al. 2013). Weitere Autoren fanden heraus, dass Metformin bei Patientinnen mit GDM den Insulinbedarf sogar reduzieren kann (McGrath et al. 2016) oder die Insulintherapie bei GDM gegebenenfalls komplett durch dessen gleichwertige Wirkung ersetzen kann (Saleh et al. 2016; Zawiejska et al. 2016; Zhu et al. 2016). Auch die neonatale Hypoglykämierate war bei

Neugeborenen der GDM-Patientinnen, die Metformin einnahmen, signifikant niedriger als bei Frauen, die mit Insulin behandelt wurden (Rowan et al. 2008; Balani et al. 2009).

Unsere Studie bestätigt, dass der Insulinbedarf in Abhängigkeit zu der Metformineinnahme sinkt. Unter den GDM-Patientinnen unter Metformintherapie entwickelten signifikant ($p=0,038$) weniger Patientinnen einen insulinpflichtigen GDM als bei den Frauen, die kein Metformin einnahmen. Bisher kommt Metformin in vielen Fällen im „off-label-use“ bei Gestationsdiabetikerinnen zum Einsatz. Die aktuelle Studienlage sollte zum Anlass genommen werden, die derzeitigen GDM-Leitlinien zu überdenken und Metformin, das kostengünstig und effektiv ist, als Medikament für die GDM-Therapie aufzunehmen. Weitere wissenschaftliche Studien im Hinblick auf die Dauer der Metformineinnahme sind nötig, um eine optimale Therapie für die Patientinnen anbieten zu können.

In unserer Studie nahmen 76 % der Patientinnen Metformin ein. Die GDM-Rate unter den Patientinnen, die kein Metformin nahmen, war in unserer Studie niedriger (45,16 %) als bei den Patientinnen, die unter Metforminmedikation standen (59,18 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch bezüglich der Geburts- und Abortraten zeigten sich keine statistischen Unterschiede. Dies mag wahrscheinlich darin begründet sein, dass die Frauen, die nicht mit Metformin behandelt wurden, deutlich weniger Risikofaktoren aufwiesen und per se die gesünderen Frauen waren. Darüber hinaus waren in dem von uns untersuchten Kollektiv einige der Frauen, die kein Metformin einnahmen, schon zum Zeitpunkt der Erstanamnese unbewusst schwanger. Diese Patientinnen waren also unbewusst nach langem unerfülltem Kinderwunsch spontan schwanger geworden, wurden dann nicht mehr mit Metformin therapiert und wiesen sicherlich ein niedrigeres Risikoprofil auf als viele der Patientinnen, die aufgrund eines überdurchschnittlichen Risikoprofils Metformin einnahmen. Metformin kann die Glukosestoffwechsellage stabilisieren und gilt als vielversprechendes Medikament der Zukunft für die Behandlung von GDM und PCOS. Dass es einen GDM verhindern kann, konnte in unserer Studie nicht bewiesen werden. Man kann auch behaupten, dass Patientinnen mit Konzeption unter Metformin postkonzeptionell einen unauffälligen oGTT aufwiesen, da diese einen mit Metformin bereits ausreichend behandelten GDM haben. Es bedarf weiterer Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen.

Trotz der positiven Studienlage bleibt der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft weiterhin „off-label-use“. Auch wenn derzeit keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung existieren, bedarf es weiterer Langzeit-Follow-up-Studien, um die Effekte einer Metformintherapie in der Schwangerschaft zu analysieren (Cassina et al. 2014). Dem vielversprechenden Erfolg des Medikaments stehen auch kritische Stimmen gegenüber, die Metformin der Insulinbehandlung bei GDM als nicht überlegen sehen und die Insulintherapie eines GDM als unersetzbar beurteilen. Es wird diskutiert, ob Metformin Langzeitfolgen wie Übergewicht und einen gestörten Glukosestoffwechsel beim Kind auslösen könnte (Pedersen et al. 2015).

Metformin ist nach Angaben von Experten das Medikament der Zukunft. Studienergebnisse in der Krebstherapie weit über den gynäkologischen Bereich hinaus zeigen vielversprechende Ergebnisse. So scheint Metformin als kostengünstiges, einfach anwendbares und nebenwirkungsarmes Medikament ein fachübergreifendes vielfältiges Potential aufzuweisen und zukünftig Gegenstand weiterer Forschung zu unterschiedlichen Krankheitsbildern sein.

5. Zusammenfassung

- Sterilität betrifft zwischen 8 und 12 % aller Paare im fortpflanzungsfähigen Alter. Ein gestörter Glukosestoffwechsel stellt einen wichtigen Sterilitätsfaktor dar, der bisher oft außer Acht gelassen wird. Eine optimale Einstellung des Glukosestoffwechsels und eine zielgerichtete Fertilitätsdiagnostik führen jedoch in vielen Fällen noch vor einer geplanten ART-Behandlung zur Spontankonzeption.
- Die vorliegende Studie untersucht ein Kollektiv von 129 Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, die zur Durchführung einer ART im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 ein medizinisches Kinderwunschzentrum aufsuchten und vor dieser geplanten Behandlung spontan schwanger wurden. Ziel der retrospektiven Untersuchung war eine Angabe zur Inzidenz der Spontanschwangerschaften, eine Analyse dieses Kollektivs sowie eine Gegenüberstellung der Patientinnen, die nach Spontankonzeption eine Lebendgeburt aufwiesen und derjenigen, deren Spontankonzeptionen in einem Abort endeten.
- Die Spontankonzeptionsrate im Kinderwunschzentrum Profertilita lag bei 21,9 % (n=129). Bei 86 der 129 Patientinnen (66,7 %) kam es zur Entbindung eines Kindes. 32 Frauen erlitten einen Abort, 2 Frauen unternahmen einen Schwangerschaftsabbruch und bei 9 Patientinnen konnte der Schwangerschaftsverlauf aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden.
- Bei allen Patientinnen wurde nach Aufsuchen der Praxis ein 75-g-oGTT mit Insulin- und Glukosemessung zur Beurteilung einer Insulinresistenz durchgeführt. Im Verlauf der Schwangerschaft erhielten alle Frauen erneut einen 75-g-oGTT zum Ausschluss oder Nachweis eines GDM.
- Aufgrund eines PCOS, einem hohen Risikoprofil für GDM oder Auffälligkeiten im Glukosestoffwechsel wurden nach durchgeführter Fertilitätsdiagnostik 98 Frauen (76 %) mit Metformin behandelt. Die Unterschiede bezüglich der Geburten- und Abortrate mit und ohne Metformin waren nicht signifikant.

- 55,8 % der Patientinnen (n=72) entwickelten während der Schwangerschaft einen GDM. Diese enorm hohe Rate an GDM zeigt die Wichtigkeit, präkonzeptionell, in der Konzeptionsphase und während der Schwangerschaft den Fokus gezielt auf den Glukosestoffwechsel zu legen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der Gruppe der GDM-Patientinnen hinsichtlich der Entwicklung des Insulinbedarfs in Abhängigkeit zu der Metformineinnahme. 24,6 % der GDM-Patientinnen unter Metformintherapie entwickelten einen insulinpflichtigen GDM, während die Rate des insulinpflichtigen GDM ohne Metforminmedikation bei 53,8 % lag.
- Unter den Frauen, die jünger als 35 Jahre waren und nicht mehr als zwei Aborte in der Vorgeschichte aufwiesen, kam es signifikant häufiger zu einer Spontankonzeption mit Lebendgeburt. Die Merkmale „Alter unter 35 Jahre“ und „keine habituellen Aborte in der Vorgeschichte“ waren somit in unserer Studie essentielle positive Merkmale, um spontan zu konzipieren und ein gesundes Kind zur Welt zu bringen.
- Bei insgesamt 51,2 % der Patientinnen lag ein PCOS vor. Zwischen den Abortpatientinnen und den Frauen mit Geburt eines Kindes war der Anteil an PCOS-Patientinnen unter den Frauen, die ein Kind zur Welt brachten, signifikant höher (57 %) als bei den Abortpatientinnen (31,3 %). Möglicherweise profitierten gerade die PCOS-Patientinnen enorm von der Metforminmedikation, was die hohe Lebendgeburt rate unter PCOS-Patientinnen erklärt.
- Es ergab sich insgesamt kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines GDM und dem PCOS sowie dem Auftreten eines GDM und der Metformineinnahme.
- 90 % der Geburten waren Termingeburten und 10 % Frühgeburten. 66,7 % der Kinder wurden vaginal entbunden, während 33,3 % per Sectio caesarea zur Welt kamen. Die Mehrzahl der Kinder war normalgewichtig.

- Bei Kinderwunschpatientinnen sollte der Glukosestoffwechsel bereits präkonzeptionell untersucht und optimal eingestellt werden, um die Einnistungsbedingungen für den Embryo zu optimieren. Eine hyperglykämische Stoffwechsellage mit Insulinresistenz kann zum einen eine Sterilität zur Folge haben oder zu Frühaborten führen. Die aktuelle Studienlage belegt den Zusammenhang zwischen einer gestörten Glukosestoffwechsellage in der Schwangerschaft und einer fetalen Programmierung hinsichtlich einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Adipositas, einem metabolischen Syndrom und eines Diabetes mellitus. Für eine zielgerichtete Kinderwunschbehandlung ist deshalb ein intensivierter Fokus auf den Glukosestoffwechsel sinnvoll.
- Ein GDM hat weitreichende Folgen für Mutter und Kind. Deshalb ist bei Hochrisikopatientinnen, zu denen Kinderwunschpatientinnen zählen, eine frühzeitige Erkennung mit Hilfe eines 75-g-oGTT unmittelbar nach Feststellung einer Schwangerschaft nötig. Eine Testung nach der 24. SSW, wie ihn die aktuellen Leitlinien vorsehen, kommt wahrscheinlich oft zu spät. Das orale Antidiabetikum Metformin stellt laut aktueller Studienlage eine wirkungsvolle Ergänzung oder Alternative zur Insulintherapie bei GDM dar, ist essentieller Bestandteil der Kinderwunschbehandlung bei PCOS-Patientinnen und weist ein fachübergreifendes vielfältiges Potential auf.

Literaturverzeichnis

Abalovich, Marcos; Mittelberg, Laura; Allami, Carlos; Gutierrez, Silvia; Alcaraz, Graciela; Otero, Patricia; Levalle, Oscar (2007): Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. In: *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 23 (5), S. 279–283. DOI: 10.1080/09513590701259542.

Agarwal, M. M.; Dhatt, G. S.; Punnose, J.; Koster, G. (2005): Gestational diabetes: dilemma caused by multiple international diagnostic criteria. In: *Diabet. Med.* 22 (12), S. 1731–1736. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01706.

Ahmadi, Mohammad Hossein; Mirsalehian, Akbar; Bahador, Abbas (2016): Association of Chlamydia trachomatis with infertility and clinical manifestations: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. In: *Infectious diseases (London, England)* 48 (7), S. 517–523. DOI: 10.3109/23744235.2016.1160421.

Albaghdadi, A. J.; Kan, F. W. (2012): Endometrial receptivity defects and impaired implantation in diabetic NOD mice. In: *Biology of reproduction* 87 (2), S. 30. DOI: 10.1095/biolreprod.112.100016.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2001): ACOG Practice Bulletin No. 30: Gestational Diabetes. *Obstetrics & Gynecology*. Online verfügbar unter <http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2001/09000/ACOG>, zuletzt geprüft am 03.10.2016.

American Society for Reproductive Medicine (2013): Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. In: *Fertility and Sterility* 99 (1), S. 63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.

AQUA-Institut (2015): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. Geburtshilfe. Online verfügbar unter <https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014>, zuletzt geprüft am 09.08.2016.

Augood, C.; Duckitt, K.; Templeton, A. A. (1998): Smoking and female infertility. A systematic review and meta-analysis. In: *Human Reproduction* 13 (6), S. 1532–1539. DOI: 10.1093/humrep/13.6.1532.

Azziz, R.; Carmina, E.; Chen, Z.; Dunaif, A.; Laven, J. S.; Legro, R. S. et al. (2016): Polycystic ovary syndrome. In: *Nature reviews. Disease primers* 2, S. 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.

Azziz, Ricardo; Woods, Kesslie S.; Reyna, Rosario; Key, Timothy J.; Knochenhauer, Eric S.; Yildiz, Bulent O. (2004): The prevalence and features of the polycystic ovary

syndrome in an unselected population. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (6), S. 2745–2749. DOI: 10.1210/jc.2003-032046.

Baeyens, L.; Hindi, S.; Sorenson, R. L.; German, M. S. (2016): β -Cell adaptation in pregnancy. In: *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18 (S1), S. 63–70. DOI: 10.1111/dom.12716.

Baird, D. T.; Collins, J.; Egozcue, J.; Evers, L. H.; Gianaroli, L.; Leridon, H. et al. (2005): Fertility and ageing. In: *Human reproduction update* 11 (3), S. 261–276. DOI: 10.1093/humupd/dmi006.

Balani, J.; Hyer, S. L.; Rodin, D. A.; Shehata, H. (2009): Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 26 (8), S. 798–802. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02780.x.

Balasz, Juan; Gratacós, Eduard (2012): Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. In: *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 24 (3), S. 187–193. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283517908.

Ballantyne, C. M. (2007): Increasing prevalence of obesity and clustered cardiometabolic risk: can treatment of the underlying cause reverse the trends? In: *Critical pathways in cardiology* 6 (2), S. 41–45. DOI: 10.1097/HPC.0b013e318053d190.

Bals-Pratsch, M. (2015): Frauengesundheitliche Aspekte im Kontext der Reproduktionsmedizin. Unter Mitarbeit von Birgit Mayer-Lewis und Marina Rupp. Opladen: Verlag Barbara Budrich (Der unerfüllte Kinderwunsch. Interdisziplinäre Perspektiven).

Bals-Pratsch M; Reichel S; Seifert B; Zietz B (2005): Autoimmunthyreopathie und Kinderwunschbehandlung. Überlegungen zu einem empirischen Behandlungskonzept. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* (2), S. 90–95. Online verfügbar unter <http://www.kup.at/kup/pdf/5208.pdf>, zuletzt geprüft am 04.08.2016.

Banno, Kouji; Iida, Miho; Yanokura, Megumi; Irie, Haruko; Masuda, Kenta; Kobayashi, Yusuke et al. (2015): Drug Repositioning for Gynecologic Tumors. A New Therapeutic Strategy for Cancer. In: *The Scientific World Journal* 2015 (3), S. 1–10. DOI: 10.1155/2015/341362.

Bellver, Jose; Soares, Sergio R.; Alvarez, Claudio; Munoz, Elkin; Ramirez, Alberto; Rubio, Carmen et al. (2008): The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 23 (2), S. 278–284. DOI: 10.1093/humrep/dem383.

Berkowitz, Gertrud S.; Lapinski, Robert H.; Wein, Rosemary; Lee, Deborah (1992): Race/Ethnicity and Other Risk Factors for Gestational Diabetes. Online verfügbar unter

http://aje.oxfordjournals.org/content/135/9/965.abstract?ijkey=3f4ded5a1c12311f5601b8e2231dc5d1e265ca0d&keytype=tf_ipsecsha, zuletzt geprüft am 29.09.2014.

Bick, R. L.; Hoppensteadt, D. (2005): Recurrent Miscarriage Syndrome and Infertility Due to Blood Coagulation Protein/Platelet Defects. A Review and Update. In: *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 11 (1), S. 1–13. DOI: 10.1177/107602960501100101.

Boden, G.; Vaidyula, V. R.; Homko, C.; Cheung, P.; Rao, A. K. (2007): Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (11), S. 4352–4358. DOI: 10.1210/jc.2007-0933.

Boivin, Jacky; Bunting, Laura; Collins, John A.; Nygren, Karl G. (2007): International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 22 (6), S. 1506–1512. DOI: 10.1093/humrep/dem046.

Boomsma, C. M.; Eijkemans, M. J. C.; Hughes, E. G.; Visser, G. H. A.; Fauser, B. C. J. M.; Macklon, N. S. (2006): A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. In: *Human reproduction update* 12 (6), S. 673–683. DOI: 10.1093/humupd/dml036.

Boots, C.; Stephenson, M. D. (2011): Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. In: *Seminars in reproductive medicine* 29 (6), S. 507–513. DOI: 10.1055/s-0031-1293204.

Buchanan, Thomas A.; Watanabe, Richard M.; Xiang, Anny H. (2010): Limitations in surrogate measures of insulin resistance. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (11), S. 4874–4876. DOI: 10.1210/jc.2010-2167.

Cahill, D. J.; O'Brien, K. (2015): Polycystic ovary syndrome (PCOS): metformin. In: *BMJ clinical evidence* 2015.

Carolan-Olah, M. C. (2016): Educational and intervention programmes for gestational diabetes mellitus (GDM) management: An integrative review. In: *Collegian (Royal College of Nursing, Australia)* 23 (1), S. 103–114.

Cassina, Matteo; Dona, Marta; Di Gianantonio, Elena; Litta, Pietro; Clementi, Maurizio (2014): First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. In: *Human reproduction update* 20 (5), S. 656–669. DOI: 10.1093/humupd/dmu022.

Choi, Min Hye; Lee, Sun Hee; Kim, Hye Ok; Cha, Sun Hwa; Kim, Jin Young; Yang, Kwang Moon et al. (2012): Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. In: *Clinical and experimental reproductive medicine* 39 (4), S. 166–171. DOI: 10.5653/cerm.2012.39.4.166.

Craig, L. B.; Ke, R. W.; Kutteh, W. H. (2002): Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. In: *Fertility and Sterility* 78 (3), S. 487–490.

Crowther, Caroline A.; Hiller, Janet E.; Moss, John R.; McPhee, Andrew J.; Jeffries, William S.; Robinson, Jeffrey S. (2005): Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. In: *The New England journal of medicine* 352 (24), S. 2477–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa042973.

Damm, P.; Houshmand-Oeregaard, A.; Kelstrup, L.; Lauenborg, J.; Mathiesen, E. R.; Clausen, T. D. (2016a): Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. In: *Diabetologia* 59 (7), S. 1396–1399. DOI: 10.1007/s00125-016-3985-5.

Dempsey, J. C.; Sorensen, T. K.; Williams, M. A.; Im Lee; Miller, R. S.; Dashow, E. E.; Luthy, D. A. (2004): Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. In: *American journal of epidemiology* 159 (7), S. 663–670.

Deng, Dan; Yang, Yuan; Tang, Xiaojun; Skrip, Laura; Qiu, Jingfu; Wang, Yang; Zhang, Fan (2015): Association between metformin therapy and incidence, recurrence and mortality of prostate cancer: evidence from a meta-analysis. In: *Diabetes/metabolism research and reviews* 31 (6), S. 595–602. DOI: 10.1002/dmrr.2645.

Deutsche Diabetes Gesellschaft (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Kurzfassung. 1. Auflage, Version 4. Online verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf, zuletzt geprüft am 08.08.2016.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM) (2013): Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort. S1-Leitlinie. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-050I_S1_Spontanabort_Diagnostik_Therapie_2014-01.pdf, zuletzt geprüft am 02.10.2016.

Diehl, Katharina; Schneider, Sven; Bock, Christina; Maul, Holger; Kleinwechter, Helmut; Gorig, Tatiana (2016): German gynecologists' experience with a universal screening for gestational diabetes mellitus in daily practice. A qualitative study. In: *J Turkish German Gynecol Assoc* 17 (1), S. 10–15. DOI: 10.5152/jtggg.2016.16182.

Division of STD Prevention (2011): Chlamydia Profiles 2011. Online verfügbar unter http://www.cdc.gov/std/chlamydia2011/ct_supplement_2011.pdf, zuletzt geprüft am 03.08.2016.

Donnez, J.; Donnez, O.; Orellana, R.; Binda, M. M.; Dolmans, M. M. (2016): Endometriosis and infertility. In: *Panminerva medica* 58 (2), S. 143–150.

- Dorfman, Sally Faith (2008): Tobacco and fertility: our responsibilities. In: *Fertility and Sterility* 89 (3), S. 502–504. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.011.
- Dzinović, A.; Heljić, S. (2006): Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia/hypokinesia sequence). Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297855>, zuletzt geprüft am 19.11.2015.
- England, L. J.; Levine, R. J.; Qian, C.; Soule, L. M.; Schisterman, E. F.; Yu, K. F.; Catalano, P. M. (2004): Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. In: *American journal of epidemiology* 160 (12), S. 1205–1213. DOI: 10.1093/aje.
- Ettelaie, C.; Su, S.; Li, C.; Collier, M. E. (2008): Tissue factor-containing microparticles released from mesangial cells in response to high glucose and AGE induce tube formation in microvascular cells. In: *Microvasc Res* 76 (3), S. 152–160. DOI: 10.1016/j.mvr.2008.07.007.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (2008): good clinical treatment in assisted reproduction - an ESHRE position paper, zuletzt geprüft am 02.08.2016.
- Fachkommission Diabetes in Bayern (FKDB) e.V.; Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) e.V. (2009): Gestationsdiabetes. Empfehlungen zum generellen Screening auf Gestationsdiabetes, zuletzt geprüft am 22.08.2014.
- Feng, L.; Lin, X. F.; Wan, Z. H.; Hu, D.; Du YK (2015): Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 31 (11), S. 833–839. DOI: 10.3109/09513590.2015.1041906.
- Fernandez-Morera, J. L.; Rodriguez-Rodero, S.; Menendez-Torre, E.; Fraga, M. F. (2010): The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. In: *Obstetrics and gynecology international* 2010, S. 605163. DOI: 10.1155/2010/605163.
- Ferrara, Assiamira (2007): Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. In: *Diabetes Care* 30 Suppl 2, S. 6. DOI: 10.2337/dc07-s206.
- Fobker, Manfred (2014): Stability of glucose in plasma with different anticoagulants. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 52 (7), S. 1057–1060. DOI: 10.1515/cclm-2013-1049.
- Franciosi, Monica; Lucisano, Giuseppe; Lapice, Emanuela; Strippoli, Giovanni F. M.; Pellegrini, Fabio; Nicolucci, Antonio (2013): Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. In: *PloS one* 8 (8), e71583. DOI: 10.1371/journal.pone.0071583.
- Franks, Stephen; Stark, Jaroslav; Hardy, Kate (2008): Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. In: *Hum. Reprod. Update* 14 (4), S. 367–378. DOI: 10.1093/humupd/dmn015.

- Fraser, R. B.; Waite, S. L.; Wood, K. A.; Martin, K. L. (2007): Impact of hyperglycemia on early embryo development and embryopathy: in vitro experiments using a mouse model. In: *Hum. Reprod.* 22 (12), S. 3059–3068. DOI: 10.1093/humrep/dem318.
- Gadducci, Angiolo; Biglia, Nicoletta; Tana, Roberta; Cosio, Stefania; Gallo, Martina (2016): Metformin use and gynecological cancers. A novel treatment option emerging from drug repositioning. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105, S. 73–83. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.006.
- Gandhi, Preeti; Bustani, Rebecca; Madhuvrata, Priya; Farrell, Tom (2012): Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice. Has it had an impact? In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 160 (2), S. 147–150. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.018.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Mutterschaftsrichtlinie. Richtlinie zum Screening und Diagnostik des GDM. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de>, zuletzt geprüft am 09.08.2016.
- Getahun, D.; Fassett, M. J.; Jacobsen, S. J. (2010): Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 203 (5), 467.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.05.032.
- Goh, J. E. L.; Sadler, L.; Rowan, J. (2011): Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 28 (9), S. 1082–1087. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03361.x.
- Guastella, Ettore; Longo, Rosa Alba; Carmina, Enrico (2010): Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. In: *Fertility and Sterility* 94 (6), S. 2197–2201. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.014.
- Guelfi, K. J.; Ong, M. J.; Crisp, N. A.; Fournier, P. A.; Wallman, K. E.; Grove, JR et al. (2016): Regular Exercise to Prevent the Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. In: *Obstetrics and gynecology* 128 (4), S. 819–827. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001632.
- Gurunath, S.; Pandian, Z.; Anderson, Richard A.; Bhattacharya, Siladitya (2011): Defining infertility—a systematic review of prevalence studies. In: *Human reproduction update* 17 (5), S. 575–588. DOI: 10.1093/humupd/dmr015.
- Hagemann, Olav (2016): Laborlexikon: HOMA-Index, Facharztwissen für alle. Online verfügbar unter <http://laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/h/HOMA-Index.htm>, zuletzt geprüft am 24.08.2016.
- Hakanen, T.; Saha, M. T.; Salo, M. K.; Nummi, T.; Harjunmaa, U.; Lipiainen, L.; Vuorela, N. (2016): Mothers with gestational diabetes are more likely to give birth to children who experience early weight problems. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. DOI: 10.1111/apa.13468.
- Hammarberg, K.; Clarke, V. E. (2005): Reasons for delaying childbearing—a survey of women aged over 35 years seeking assisted reproductive technology. In: *Australian family physician* 34 (3), 187-8, 206.

- Harrison, Cheryce L.; Brown, Wendy J.; Hayman, Melanie; Moran, Lisa J.; Redman, Leanne M. (2016): The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. In: *Seminars in reproductive medicine* 34 (2), e28-37. DOI: 10.1055/s-0036-1583530.
- Hart, Roger J. (2016): Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. In: *Physiological reviews* 96 (3), S. 873–909. DOI: 10.1152/physrev.00023.2015.
- Hedderson, M. M.; Ferrara, A.; Sacks, D. A. (2003): Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. In: *Obstetrics and gynecology* 102 (4), S. 850–856.
- Hedderson, Monique; Ehrlich, Samantha; Sridhar, Sneha; Darbinian, Jeanne; Moore, Susan; Ferrara, Assiamira (2012): Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. In: *Diabetes Care* 35 (7), S. 1492–1498. DOI: 10.2337/dc11-2267.
- Hedderson, Monique M.; Gunderson, Erica P.; Ferrara, Assiamira (2010): Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. In: *Obstetrics and gynecology* 115 (3), S. 597–604. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181cfce4f.
- Hedderson, Monique M.; Williams, Michelle A.; Holt, Victoria L.; Weiss, Noel S.; Ferrara, Assiamira (2008): Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 198 (4), S. 409. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.028.
- Herring, Sharon J.; Oken, Emily; Rifas-Shiman, Sheryl L.; Rich-Edwards, Janet W.; Stuebe, Alison M.; Kleinman, Ken P.; Gillman, Matthew W. (2009): Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 201 (1), S. 61. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.039.
- Hien, Peter; Böhm, Bernhard; Claudi-Böhm, Simone; Krämer, Christoph; Kohlhas, Klaus (2013): Diabetes-Handbuch. nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer Medizin.
- Huang, Xiaman; Wang, Pin; Tal, Reshef; Lv, Fang; Li, Yuanyuan; Zhang, Xiaomei (2015): A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 131 (2), S. 111–116. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.04.046.
- Hwang, In Cheol; Park, Sang Min; Shin, Doosup; Ahn, Hong Yup; Rieken, Malte; Shariat, Shahrokh F. (2015): Metformin Association with Lower Prostate Cancer Recurrence in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16 (2), S. 595–600. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.595.

Ijas, H.; Vaarasmaki, M.; Morin-Papunen, L.; Keravuo, R.; Ebeling, T.; Saarela, T.; Raudaskoski, T. (2011): Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 118 (7), S. 880–885. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x.

International Association of Diabetes and Pregnancy (2010): Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. In: *Diabetes Care* 33 (3), S. 676–682. DOI: 10.2337/dc09-1848.

Inzucchi, S. E.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M. et al. (2012): Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Diabetologia* 55 (6), S. 1577–1596. DOI: 10.1007/s00125-012-2534-0.

ivf-worldwide (2014): IVF - Drugs in use - IVF-Worldwide. Online verfügbar unter <http://www.ivf-worldwide.com/education/ivf-drug-in-use.html>, zuletzt geprüft am 11.08.2016.

Izzo, Carlos Roberto; Monteleone, Pedro Augusto Araujo; Serafini, Paulo C. (2015): Human reproduction: current status. In: *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)* 61 (6), S. 557–559. DOI: 10.1590/1806-9282.61.06.557.

Jacobs, M. B.; Bazzano, L. A.; Pridjian, G.; Harville, E. W. (2016): Childhood adiposity and fertility difficulties: the Bogalusa Heart Study. In: *Pediatric obesity*. DOI: 10.1111/ijpo.12168.

Jacobsson, Bo; Ladfors, Lars; Milsom, Ian (2004): Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. In: *Obstetrics and gynecology* 104 (4), S. 727–733. DOI: 10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be.

Jansen, Natalie Anne; Saint Onge, Jarron M (2015): An internet forum analysis of stigma power perceptions among women seeking fertility treatment in the United States. In: *Social science & medicine (1982)* 147, S. 184–189. DOI: 10.1016/j.socscimed.2015.11.002.

Jefferys, Amanda; Vanderpump, Mark; Yasmin, Ephraim (2015): Thyroid dysfunction and reproductive health. In: *Obstet Gynecol* 17 (1), S. 39–45. DOI: 10.1111/tog.12161.

Jensterle, Mojca; Weber, Matthias; Pfeifer, Marija; Prezelj, Janez; Pfutzner, Andreas; Janez, Andrej (2008): Assessment of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 102 (2), S. 137–140. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.03.017.

Jovanovic, Lois (2001): Gestational Diabetes Mellitus. In: *JAMA* 286 (20), S. 2516. DOI: 10.1001/jama.286.20.2516.

Kario, Kazuomi; Matsuo, Takefumi; Kobayashi, Hiroko; Matsuo, Miyako; Sakata, Toshiyuki; Miyata, Toshiyuki (1995): Activation of Tissue Factor–Induced Coagulation

and Endothelial Cell Dysfunction in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients With Microalbuminuria. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15 (8), S. 1114–1120. DOI: 10.1161/01.ATV.15.8.1114.

Katsuki, A.; Sumida, Y.; Gabazza, E. C.; Murashima, S.; Furuta, M.; Araki-Sasaki, R. et al. (2001): Homeostasis Model Assessment Is a Reliable Indicator of Insulin Resistance During Follow-up of Patients With Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care* 24 (2), S. 362–365. DOI: 10.2337/diacare.24.2.362.

Kentenich, H.; Jank, A. (2016): Fortpflanzung im höheren Alter. In: *Gynäkologische Endokrinologie* 14 (2), S. 105–110. DOI: 10.1007/s10304-016-0062-6.

Kerner, W.; Brückel, J. (2015): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 10 (S 02), S98-S101. DOI: 10.1055/s-0035-1553578.

Kim, C. (2014): Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 31 (3), S. 292–301. DOI: 10.1111/dme.12382.

Kinney, Ann; Kline, Jennie; Levin, Bruce (2006): Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. In: *Maturitas* 54 (1), S. 27–38. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.10.001.

Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U.; Bühner, C.; Hoesli, I.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A. et al. (2011): S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 10 (S 02), S205-S217. DOI: 10.1055/s-0035-1553529.

Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U.; Bühner, C.; Hoesli, I.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A. et al. (2014): Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGOG). In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 122 (7), S. 395–405. DOI: 10.1055/s-0034-1366412.

Knowler, W. C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S. E.; Hamman, R. F.; Lachin, J. M.; Walker, E. A.; Nathan, D. M. (2002): Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. In: *The New England journal of medicine* 346 (6), S. 393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.

Köhler, M.; Ziegler, A. G.; Beyerlein, A. (2016): Development of a simple tool to predict the risk of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. In: *Acta diabetologica* 53 (3), S. 433–437. DOI: 10.1007/s00592-015-0814-0.

Kozhimannil, Katy Backes; Pereira, Mark A.; Harlow, Bernard L. (2009): Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. In: *JAMA* 301 (8), S. 842–847. DOI: 10.1001/jama.2009.201.

- Kruse, Anne R.; Darling, Mette S.; Hansen, Mia K L; Markman, Miriam J.; Lauszus, Finn F.; Wielandt, Hanne B. (2015): Recurrence of gestational diabetes in primiparous women. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. DOI: 10.1111/aogs.12764.
- Kurtoglu, Selim; Hatipoglu, Nihal; Mazicioglu, Mumtaz; Kendirici, Mustafa; Keskin, Mehmet; Kondolot, Meda (2010): Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. In: *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2 (3), S. 100–106. DOI: 10.4274/jcrpe.v2i3.100.
- Kwaan, Hau C. (1992): Changes in Blood Coagulation, Platelet Function, and Plasminogen-Plasmin System in Diabetes. In: *Diabetes* 41 (Supplement 2), S. 32–35. DOI: 10.2337/diab.41.2.S32.
- La Rochebrochard, E. de; Thonneau, P. (2002): Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. In: *Human Reproduction* 17 (6), S. 1649–1656. DOI: 10.1093/humrep/17.6.1649.
- Lain, Kristine Y.; Catalano, Patrick M. (2007): Metabolic changes in pregnancy. In: *Clinical obstetrics and gynecology* 50 (4), S. 938–948. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31815a5494.
- Lampic, C.; Svanberg, A. Skoog; Karlström, P.; Tydén, T. (2006): Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 21 (2), S. 558–564. DOI: 10.1093/humrep/dei367.
- Lao, T. T.; Ho, L.-F.; Chan, B. C.P.; Leung, W.-C. (2006): Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. In: *Diabetes Care* 29 (4), S. 948–949. DOI: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2568.
- Larsen, Ulla (2005): Research on infertility: which definition should we use? Department of Population and International Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts. In: *Fertility and Sterility, American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier In Vol. 83, No. 4, April 2005, 2005 (Vol. 83, No. 4, April 2005), S. 846–852.*
- Laue, Evelyn (2010): Nichtraucher auf dem Vormarsch – Gesundheitsschutz hat Vorrang. In: *Statistisches Bundesamt, STATmagazin*.
- Lautatzis, Maria-Elena; Goulis, Dimitrios G.; Vrontakis, Maria (2013): Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. In: *Metabolism: clinical and experimental* 62 (11), S. 1522–1534. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.006.
- Lizneva, D.; Suturina, L.; Walker, W.; Brakta, S.; Gavrilova-Jordan, L.; Azziz, R. (2016): Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and Sterility* 106 (1), S. 6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Macaluso, Maurizio; Wright-Schnapp, Tracie J.; Chandra, Anjani; Johnson, Robert; Satterwhite, Catherine L.; Pulver, Amy et al. (2010): A public health focus on infertility

prevention, detection, and management. In: *Fertility and Sterility* 93 (1), 16.e1-10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.046.

MacNeill, S.; Dodds, L.; Hamilton, D. C.; Armson, B. A.; VandenHof, M. (2001): Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. In: *Diabetes Care* 24 (4), S. 659–662.

Mascarenhas, Maya N.; Cheung, Hoiwan; Mathers, Colin D.; Stevens, Gretchen A. (2012): Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. In: *Population health metrics* 10 (1), S. 17. DOI: 10.1186/1478-7954-10-17.

Matsuda, M.; DeFronzo, R. A. (1999): Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. In: *Diabetes Care* 22 (9), S. 1462–1470. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462.

Matthews; Hosker, J. P.; Rudenski, A. S.; Naylor, B. A.; Treacher, D. F.; Turner, R. C. (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetologia* 28 (7), S. 412–419.

McGrath, Rachel T.; Glastras, Sarah J.; Hocking, Samantha; Fulcher, Gregory R. (2016): Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 116, S. 96–99. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.051.

McIntyre, Harold David; Colagiuri, Stephen; Roglic, Gojka; Hod, Moshe (2014): Diagnosis of GDM: A suggested consensus. In: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.022.

Mensink, G. B. M.; Schienkiewitz, A.; Haftenberger, M.; Lampert, T.; Ziese, T.; Scheidt-Nave, C. (2013): Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 786–794. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3.

Mensink, Gert (2003): Bundes-Gesundheitssurvey: körperliche Aktivität. Aktive Freizeitgestaltung in Deutschland. Berlin: Robert-Koch-Inst. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

Metwally, Mostafa; Saravelos, Sotirios H.; Ledger, William L.; Li, Tin Chiu (2010): Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. In: *Fertility and Sterility* 94 (1), S. 290–295. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.

Metzger, B. E.; Coustan, D. R. (1998): Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. In: *Diabetes Care* 21 Suppl 2, S. 7.

Moley, K. H.; Chi, M. M.; Knudson, C. M.; Korsmeyer, S. J.; Mueckler, M. M. (1998): Hyperglycemia induces apoptosis in pre-implantation embryos through cell death effector pathways. In: *Nature medicine* 4 (12), S. 1421–1424. DOI: 10.1038/4013.

- Moley, Kelle H. (1999): Diabetes and Preimplantation Events of Embryogenesis. In: *Seminars in Reproductive Endocrinology* 17 (02), S. 137–151. DOI: 10.1055/s-2007-1016221.
- Montan, Sven (2007): Increased risk in the elderly parturient. In: *Current opinion in obstetrics & gynecology* 19 (2), S. 110–112. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3280825603.
- Moreno-Castilla, Cristina; Mauricio, Didac; Hernandez, Marta (2016): Role of Medical Nutrition Therapy in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. In: *Current diabetes reports* 16 (4), S. 22. DOI: 10.1007/s11892-016-0717-7.
- Morin-Papunen, Laure; Rantala, Anni S.; Unkila-Kallio, Leila; Tiitinen, Aila; Hippelainen, Maritta; Perheentupa, Antti et al. (2012): Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (5), S. 1492–1500. DOI: 10.1210/jc.2011-3061.
- Naderpoor, Negar; Shorakae, Soulmaz; Courten, Barbora de; Misso, Marie L.; Moran, Lisa J.; Teede, Helena J. (2015): Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. In: *Human reproduction update* 21 (5), S. 560–574. DOI: 10.1093/humupd/dmv025.
- Nagi, D. K.; Yudkin, J. S. (1993): Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. In: *Diabetes Care* 16 (4), S. 621–629.
- Naylor, C. D.; Sermer, M.; Chen, E.; Sykora, K. (1996): Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. In: *JAMA* 275 (15), S. 1165–1170.
- Negro, R.; Formoso, G.; Coppola, L.; Presicce, G.; Mangieri, T.; Pezzarossa, A.; Dazzi, D. (2007): Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. In: *Journal of endocrinological investigation* 30 (1), S. 3–8. DOI: 10.1007/BF03347388.
- Negro, R.; Formoso, G.; Mangieri, T.; Pezzarossa, A.; Dazzi, D.; Hassan, H. (2006): Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (7), S. 2587–2591. DOI: 10.1210/jc.2005-1603.
- Niromanesh, Shirin; Alavi, Azin; Sharbaf, Fatemeh Rahimi; Amjadi, Nooshin; Moosavi, Sanaz; Akbari, Soheila (2012): Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 98 (3), S. 422–429. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.031.
- Ombelet, Willem; Cooke, Ian; Dyer, Silke; Serour, Gamal; Devroey, Paul (2008): Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. In: *Human reproduction update* 14 (6), S. 605–621. DOI: 10.1093/humupd/dmn042.

- Ornoy, Asher; Reece, E. Albert; Pavlinkova, Gabriela; Kappen, Claudia; Miller, Richard Kermit (2015): Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. In: *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 105 (1), S. 53–72. DOI: 10.1002/bdrc.21090.
- O'Sullivan, J. B. (1961): Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. In: *N Engl J Med* 264, S. 1082–1085. DOI: 10.1056/NEJM196105252642104.
- Owen, Mark R.; Doran, Elena; Halestrap, Andrew P. (2000): Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. In: *Biochemical Journal* 348 (3), S. 607–614. DOI: 10.1042/bj3480607.
- Pan, Mei-Lien; Chen, Li-Ru; Tsao, Hsiao-Mei; Chen, Kuo-Hu (2015): Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. In: *PloS one* 10 (10), S. e0140544. DOI: 10.1371/journal.pone.0140544.
- Pasquali, Renato; Patton, Laura; Gambineri, Alessandra (2007): Obesity and infertility. In: *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 14 (6), S. 482–487. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb.
- Pedersen, K. D.; Bulow, N. S.; Aaboe, K.; Galsgaard, J.; Odgaard, H. S.; Mathiesen, E. R.; Lauenborg, J. (2015): Metformin and the obstetric patient. In: *Ugeskrift for læger* 177 (50), V05150438.
- Phelan, S. (2016): Windows of Opportunity for Lifestyle Interventions to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. In: *American journal of perinatology*. DOI: 10.1055/s-0036-1586504.
- Polak, K.; Czyzyk, A.; Simoncini, T.; Meczekalski, B. (2016): New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. In: *Journal of endocrinological investigation*. DOI: 10.1007/s40618-016-0523-8.
- Polotsky, Alex J.; Hailpern, Susan M.; Skurnick, Joan H.; Lo, Joan C.; Sternfeld, Barbara; Santoro, Nanette (2010): Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity--the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). In: *Fertility and Sterility* 93 (6), S. 2004–2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.059.
- Poolsup, Nalinee; Suksomboon, Naeti; Amin, Muhammad (2014): Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. In: *PloS one* 9 (10), e109985. DOI: 10.1371/journal.pone.0109985.
- Poppe, K.; Velkeniers, B. (2002): Thyroid and infertility. In: *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België* 64 (6), 389-99; discussion 400-2.

- Poppe, Kris; Glinoe, Daniel; Tournaye, Herman; Devroey, Paul; van Steirteghem, Andre; Kaufman, Leonard; Velkeniers, Brigitte (2003): Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88 (9), S. 4149–4152. DOI: 10.1210/jc.2003-030268.
- Poppe, Kris; Glinoe, Daniel; van Steirteghem, Andre; Tournaye, Herman; Devroey, Paul; Schiettecatte, Johan; Velkeniers, Brigitte (2004): Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 12 (11), S. 997–1001. DOI: 10.1089/105072502320908330.
- Pu, Jia; Zhao, Beinan; Wang, Elsie J.; Nimbale, Vani; Osmundson, Sarah; Kunz, Liza et al. (2015): Racial/Ethnic Differences in Gestational Diabetes Prevalence and Contribution of Common Risk Factors. In: *Paediatric and perinatal epidemiology* 29 (5), S. 436–443. DOI: 10.1111/ppe.12209.
- Ramachandran, A.; Snehalatha, C.; Mary, S.; Mukesh, B.; Bhaskar, A. D.; Vijay, V. (2006): The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). In: *Diabetologia* 49 (2), S. 289–297. DOI: 10.1007/s00125-005-0097-z.
- Robert Koch Institut (31.10.2005): Chlamydien - heimliche Epidemie unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen? Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2005/27_05.html, zuletzt geprüft am 03.08.2016.
- Romero, Iris L.; McCormick, Anna; McEwen, Kelsey A.; Park, SeoYoung; Karrison, Theodore; Yamada, S. Diane et al. (2012): Relationship of Type II Diabetes and Metformin Use to Ovarian Cancer Progression, Survival, and Chemosensitivity. In: *Obstetrics & Gynecology* 119 (1), S. 61–67. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182393ab3.
- Rosenfield, Robert L. (2015): The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. In: *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 28 (6), S. 412–419. DOI: 10.1016/j.jpog.2014.07.016.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2003): Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and Sterility*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- Rowan, J. A.; Rush, E. C.; Obolonkin, V.; Battin, M.; Woules, T.; Hague, W. M. (2011): Metformin in Gestational Diabetes. The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): Body composition at 2 years of age. In: *Diabetes Care* 34 (10), S. 2279–2284. DOI: 10.2337/dc11-0660.
- Rowan, Janet A.; Hague, William M.; Gao, Wanzhen; Battin, Malcolm R.; Moore, M. Peter (2008): Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. In: *N Engl J Med* 358 (19), S. 2003–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193.

Rutstein SO; Shah IH (2004): Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports, zuletzt geprüft am 02.08.2016.

Saleh, Hend S.; Abdelsalam, Walid A.; Mowafy, Hala E.; Abd ElHameid, Azza A. (2016): Could Metformin Manage Gestational Diabetes Mellitus instead of Insulin? In: *International journal of reproductive medicine* 2016, S. 3480629. DOI: 10.1155/2016/3480629.

Sarfstein, Rive; Friedman, Yael; Attias-Geva, Zohar; Fishman, Ami; Bruchim, Ilan; Werner, Haim (2013): Metformin downregulates the insulin/IGF-I signaling pathway and inhibits different uterine serous carcinoma (USC) cells proliferation and migration in p53-dependent or -independent manners. In: *PloS one* 8 (4), e61537. DOI: 10.1371/journal.pone.0061537.

Scarpello, John H. B.; Howlett, Harry C. S. (2008): Metformin therapy and clinical uses. In: *Diabetes & vascular disease research* 5 (3), S. 157–167. DOI: 10.3132/dvdr.2008.027.

Schaefer-Graf, U. M.; Buchanan, T. A.; Xiang, A.; Songster, G.; Montoro, M.; Kjos, S. L. (2000): Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 182 (2), S. 313–320.

Schmitz, Sophie; Groten, Tanja; Schleussner, Ekkehard; Battefeld, Wilgard; Hillemanns, Peter; Schippert, Cordula; Versen-Hoyneck, Frauke von (2016): Gestational diabetes mellitus: an evaluation of gynecologists' knowledge of guidelines and counseling behavior. In: *Archives of gynecology and obstetrics*. DOI: 10.1007/s00404-016-4161-3.

Seifarth, C.; Schehler, B.; Schneider, H. J. (2013): Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 121 (1), S. 27–31. DOI: 10.1055/s-0032-1327734.

Sendag, F.; Terek, M. C.; Im Itil; Oztekin, K.; Bilgin, O. (2001): Maternal and perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus as compared to nondiabetic controls. In: *The Journal of reproductive medicine* 46 (12), S. 1057–1062.

Shamma, F.; DeCherney, A. H. (Hg.) (1995): Infertility: a historical perspective. Unter Mitarbeit von W. R. Keye, JR, R. J. Chang, R. W. Rebar und Soules. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company,. 3-7.: Infertility: evaluation and treatment.

Sick, M.; Reißmann, C.; Eder, A.; Gutknecht, D.; Bals-Pratsch, M. (2016): Früh einsetzender Gestationsdiabetes als Ursache für rezidivierende Spontanaborte. Schwangerschaftsausgang nach Abortdiagnostik und präkonzeptioneller Metformin-Therapie. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 76 (04). DOI: 10.1055/s-0036-1580646.

Sinai Talaulikar, Vikram; Tang, Thomas; Yasmin, Ephraim (2016): Role of Metformin in Women's Health: Review of Its Current Place in Clinical Practice and Emerging

Indications for Future. In: *Obstetrical & gynecological survey* 71 (5), S. 307–317. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000312.

Sivalingam, Vanitha N.; Myers, Jenny; Nicholas, Susie; Balen, Adam H.; Crosbie, Emma J. (2014): Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. In: *Human reproduction update* 20 (6), S. 853–868. DOI: 10.1093/humupd/dmu037.

Sobinoff, A. P.; Beckett, E. L.; Jarnicki, A. G.; Sutherland, J. M.; McCluskey, A.; Hansbro, P. M.; McLaughlin, E. A. (2013): Scrambled and fried: cigarette smoke exposure causes antral follicle destruction and oocyte dysfunction through oxidative stress. In: *Toxicology and applied pharmacology* 271 (2), S. 156–167. DOI: 10.1016/j.taap.2013.05.009.

Soffer, Diana; Shi, Jiaxiao; Chung, Joanie; Schottinger, Joanne E.; Wallner, Lauren P.; Chlebowski, Rowan T. et al. (2015): Metformin and breast and gynecological cancer risk among women with diabetes. In: *BMJ open diabetes research & care* 3 (1), e000049. DOI: 10.1136/bmjdr-2014-000049.

Spaulonci, Cristiane Pavão; Bernardes, Lisandra Stein; Trindade, Thatianne Coutheux; Zugaib, Marcelo; Francisco, Rossana Pulcineli Vieira (2013): Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 209 (1), 34.e1-34.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.022.

Spitzer, D. (2001): Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität - Infertilität. In: *Journal für Fertilität und Reproduktion* (11), S. 37–39. Online verfügbar unter <http://www.kup.at/kup/pdf/942.pdf>, zuletzt geprüft am 02.08.2016.

Statistisches Bundesamt (2016): Daten zu Geburten, Familien und Kinderlosigkeit - Ergebnisse des Mikrozensus 2012 - Tabellen mit neuer Hochrechnung anhand der Bevölkerungsfortschreibung auf Basis des Zensus 2011 - Ausgabe 2015. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/GeburtentrendsTabellenband5122203159014.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 28.09.2016.

Stefano, V. de; Rossi, E.; Paciaroni, K.; Leone, G. (2002): Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. In: *Haematologica* 87 (10), S. 1095–1108.

Stein, Irving F.; Leventhal, Michael L. (1935): Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 29 (2), S. 181–191. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30642-6.

Stumvoll, M.; Mitrakou, A.; Pimenta, W.; Jenssen, T.; Yki-Jarvinen, H.; van Haeften, T. et al. (2000): Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. In: *Diabetes Care* 23 (3), S. 295–301.

- Sweet, I. R.; Gilbert, M.; Maloney, E.; Hockenbery, D. M.; Schwartz, M. W.; Kim, F. (2009): Endothelial inflammation induced by excess glucose is associated with cytosolic glucose 6-phosphate but not increased mitochondrial respiration. In: *Diabetologia* 52 (5), S. 921–931. DOI: 10.1007/s00125-009-1272-4.
- Tamas, G.; Kerenyi, Z. (2001): Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 109 Suppl 2, S400-11. DOI: 10.1055/s-2001-18598.
- Tan, X.; Li, S.; Chang, Y.; Fang, C.; Liu, H.; Zhang, X.; Wang, Y. (2016): Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. In: *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 39 (4), E120-31.
- Tarim, E.; Cok, T.; Iskender, C. (2012): Can the 50-g glucose challenge test be important for subsequent pregnancies? In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 25 (7), S. 901–903. DOI: 10.3109/14767058.2011.599082.
- The HAPO Study Cooperative Research Group (2008): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. In: *N Engl J Med* 358 (19), S. 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
- Thorpe, Lorna E.; Berger, Diana; Ellis, Jennifer A.; Bettegowda, Vani R.; Brown, Gina; Matte, Thomas et al. (2005): Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. In: *Am J Public Health* 95 (9), S. 1536–1539. DOI: 10.2105/AJPH.2005.066100.
- Timoteo, A. T.; Miranda, F.; Carmo, M. M.; Ferreira, R. C. (2014): Optimal cut-off value for homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin-resistance in a population of patients admitted electively in a Portuguese cardiology ward. In: *Acta medica portuguesa* 27 (4), S. 473–479.
- Twig, Gilad; Shina, Avi; Amital, Howard; Shoenfeld, Yehuda (2012): Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. In: *Journal of autoimmunity* 38 (2-3), J275-81. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.014.
- van Noord-Zaadstra; Looman, C. W.; Alsbach, H.; Habbema, J. D.; te Velde, E R; Karbaat, J. (1991): Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. In: *BMJ* 302 (6789), S. 1361–1365.
- van Oostrum, N.; Sutter, P. de; Meys, J.; Verstraelen, H. (2013): Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 28 (7), S. 1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.
- Velez, Leandro Martin; Motta, Alicia Beatriz (2014): Association between Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome. In: *Curr Med Chem*.

- Wallace, T. M.; Levy, J. C.; Matthews, D. R. (2004): Use and Abuse of HOMA Modeling. In: *Diabetes Care* 27 (6), S. 1487–1495. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487.
- Wallace, T. M.; Matthews, D. R. (2002): The assessment of insulin resistance in man. In: *Diabet Med* 19 (7), S. 527–534. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00745.x.
- Wang, Zheng; Lai, Song-Tao; Xie, Li; Zhao, Jian-Dong; Ma, Ning-Yi; Zhu, Ji et al. (2014): Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 106 (1), S. 19–26. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.007.
- Ward, Alison (2014): Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. A World Health Organization Guideline. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 103 (3), S. 341–363. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.012.
- Weindling, A. Michael (2009): Offspring of diabetic pregnancy: Short-term outcomes. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 14 (2), S. 111–118. DOI: 10.1016/j.siny.2008.11.007.
- Weiss, U.; Cervar, M.; Puerstner, P.; Schmut, O.; Haas, J.; Mauschwitz, R. et al. (2001): Hyperglycaemia in vitro alters the proliferation and mitochondrial activity of the choriocarcinoma cell lines BeWo, JAR and JEG-3 as models for human first-trimester trophoblast. In: *Diabetologia* 44 (2), S. 209–219. DOI: 10.1007/s001250051601.
- Wery, E.; Vambergue, A.; Le Goueff, F.; Vincent, D.; Deruelle, P. (2014): Impact of the new screening criteria on the gestational diabetes prevalence. In: *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 43 (4), S. 307–313. DOI: 10.1016/j.jgyn.2013.01.005.
- Williams, T.; Mortada, R.; Porter, S. (2016): Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. In: *American family physician* 94 (2), S. 106–113.
- Windham, G. C.; Elkin, E. P.; Swan, S. H.; Waller, K. O.; Fenster, L. (1999): Cigarette smoking and effects on menstrual function. In: *Obstet. Gynecol.*, S. 59–65. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9916957?dopt=Abstract>, zuletzt geprüft am 03.08.2016.
- Wongwananuruk, Thanyarat; Rattanachaiyanont, Manee; Leerasiri, Pichai; Indhavivadhana, Suchada; Techatraisak, Kitirat; Angsuwathana, Surasak et al. (2012): The Usefulness of Homeostatic Measurement Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) for Detection of Glucose Intolerance in Thai Women of Reproductive Age with Polycystic Ovary Syndrome. In: *International journal of endocrinology* 2012, S. 571035. DOI: 10.1155/2012/571035.
- World Health Organization (1992): International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision. WHO, Geneva. Online verfügbar unter http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf, zuletzt geprüft am 26.07.2016.

World Health Organization (2001): Reproductive health indicators for global monitoring: Report of the second interagency meeting, 2001. Geneva: World Health Organization., 2001.

World Health Organization (2004): Global Database on Body Mass Index. Online verfügbar unter <http://apps.who.int/bmi/.html>, zuletzt geprüft am 26.07.2016.

World Health Organization (2005): Surveillance of chronic disease risk factors. Country level data and comparable estimates. WHO Global NCD Infobase; Surveillance, World Health Organization. Dept. of Noncommunicable Disease. Online verfügbar unter <http://www.who.int/iris.pdf>.

World Health Organization (2015): Preterm birth. Fact sheet N°363. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, zuletzt geprüft am 26.07.2016.

Xiong, X.; Saunders, L. D.; Wang, F. L.; Demianczuk, N. N. (2001): Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 75 (3), S. 221–228.

Yan, J.; Yang, H. (2014): Gestational diabetes mellitus, programing and epigenetics. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 27 (12), S. 1266–1269. DOI: 10.3109/14767058.2013.853733.

Yogev, Yariv; Langer, Oded (2007): Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. In: *Arch Gynecol Obstet* 276 (4), S. 361–365. DOI: 10.1007/s00404-007-0359-8.

Yuen, Lili; Wong, Vincent W. (2015): Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. In: *World journal of diabetes* 6 (8), S. 1024–1032. DOI: 10.4239/wjd.v6.i8.1024.

Zawiejska, A.; Wender-Ozegowska, E.; Grewling-Szmit, K.; Brazert, M.; Brazert, J. (2016): Short-term antidiabetic treatment with insulin or metformin has a similar impact on the components of metabolic syndrome in women with gestational diabetes mellitus requiring antidiabetic agents: results of a prospective, randomised study. In: *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 67 (2), S. 227–233.

Zeng, X. L.; Zhang, Y. F.; Tian, Q.; Xue, Y.; an RF (2016): Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. In: *Medicine* 95 (36), e4526. DOI: 10.1097/MD.0000000000004526.

Zhang, Hui; Gao, Chun; Fang, Long; Zhao, Hong-Chuan; Yao, Shu-Kun (2012): Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients. A meta-analysis. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 48 (1), S. 78–87. DOI: 10.3109/00365521.2012.719926.

Zhang, Ya; Shao, Jiashen; Li, Feifei; Xu, Xianming (2016): Factors in Gestational Diabetes Mellitus Predicting the Needs for Insulin Therapy. In: *International journal of endocrinology* 2016, S. 4858976. DOI: 10.1155/2016/4858976.

Zhang, Zhi-Jiang; Zheng, Zhi-Jie; Kan, Haidong; Song, Yiqing; Cui, Wei; Zhao, Genming; Kip, Kevin E. (2011): Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. In: *Diabetes Care* 34 (10), S. 2323–2328. DOI: 10.2337/dc11-0512.

Zhu, B.; Zhang, L.; Fan, Y. Y.; Wang, L.; Li, X. G.; Liu, T. et al. (2016): Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. In: *Irish journal of medical science* 185 (2), S. 371–381. DOI: 10.1007/s11845-016-1414-x.

Zitzmann, M.; Nieschlag, E. (2004): Rauchende Männer - ein Fertilitätsrisiko. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, S. 9–12.

Zuurbier, C. J.; Demirci, C.; Koeman, A.; Vink, H.; Ince, C. (2005): Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 99 (4), S. 1471–1476. DOI: 10.1152/jappphysiol.00436.2005.

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Professor Dr. Bals-Pratsch für die Möglichkeit der Promotion im Fachgebiet Gynäkologie und Geburtshilfe und die freundliche Überlassung des Themas. Besonders möchte ich mich für die geduldige Betreuung und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ausgesprochen dankbar bin ich Frau Dr. med. Fill Malfertheiner für die überaus hilfreiche und motivierende Unterstützung. Durch ihre Reflektion und konstruktive Kritik konnte das Werk wachsen und fertiggestellt werden.

Dem gesamten Team des Kinderwunschzentrums Profertilita danke ich für die freundliche Atmosphäre und die technische Unterstützung bei der Datenauswertung. Den Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft „FREG“ danke ich für die wertvolle und konstruktive Zusammenarbeit.

Herrn Florian Zeman danke ich für die statistische Auswertung der Daten.

Meiner Mutter Margarete Class und meinen Großeltern Lydia und Dieter Class danke ich von ganzem Herzen für die Motivation zur Durchführung der Promotion. Ihnen verdanke ich die Kraft, die für den Erfolg meiner Arbeit nötig war.

Mein herzlichster Dank gilt Dr. med. Tobias Keiler, der stets mein emotionaler Ruhepol war und mich mit seiner wertvollen Motivation unterstützte.