

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR FRAUENEHILKUNDE UND GEBURTSHILFE  
PROF. DR. OLAF ORTMANN  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**FRAUEN MIT HABITUELLEN ABORTEN: ANALYSE  
DES PRÄKONZEPTIONELLEN GLUKOSE- UND  
INSULINSTOFFWECHSELS, GESTATIONS DIABETES  
SOWIE SCHWANGERSCHAFTSOUTCOME**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Melina Magdalena Ulrike Sick

2018



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE  
PROF. DR. OLAF ORTMANN  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**FRAUEN MIT HABITUELLEN ABORTEN: ANALYSE  
DES PRÄKONZEPTIONELLEN GLUKOSE- UND  
INSULINSTOFFWECHSELS, GESTATIONS DIABETES  
SOWIE SCHWANGERSCHAFTSOUTCOME**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Melina Magdalena Ulrike Sick

2018

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: 13.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

1. Wissenschaftlicher Hintergrund .....	1
1.1 Rezidivierende Spontanaborte (RSA) .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Abortursachen.....	2
1.2 Gestationsdiabetes (GDM) und Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft	10
1.2.1 Definition und Diagnostik .....	10
1.2.2 Prävalenz des Gestationsdiabetes (GDM) .....	13
1.2.3 Leitlinien .....	14
1.2.4 Risikofaktoren .....	14
1.2.5 Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR) .....	15
1.2.6 Besonderheiten in der Kinderwunschtherapie.....	20
1.2.7 Komplikationen und Folgen.....	23
1.2.8 Therapieoptionen und Einstellungsziele.....	25
1.3 Metformin .....	28
1.3.1 Wirkungsweise und Nebenwirkungen .....	28
1.3.2 Einsatz prä-, peri-, postkonzeptionell – Off-Label-Use .....	29
1.3.3 Ausblick auf mögliche weitere Einsatzgebiete außerhalb der Diabetes- Therapie.....	33
2. Eigene Untersuchung .....	36
2.1 Fragestellung.....	36
2.2 Studiendesign.....	37
2.3 Methoden .....	38
2.3.1 Einschlusskriterien .....	38
2.3.2 Ausschlusskriterien .....	38
2.3.3 Patientenerfassung .....	39

2.3.4 Datenerhebung .....	39
2.3.5 Diagnostik .....	40
2.3.6 Auswertungskategorien.....	44
2.4 Statistik.....	50
2.5 Ethikvotum.....	51
3. Ergebnisse.....	52
3.1 Allgemeine Patientinnencharakteristika.....	52
3.1.1 Alter und Body-Mass-Index (BMI) .....	53
3.1.2 Parität und Aborte .....	54
3.1.3 Infertilität .....	56
3.1.4 Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) und Insulinresistenz (IR) .....	57
3.1.5 Medikation.....	58
3.1.6 Vorherige Kinderwunschbehandlungen .....	60
3.1.7 Aktuelle Schwangerschaft.....	61
3.2 Glukose-/Insulinstoffwechsel und Schwangerschaftsoutcome .....	65
3.2.1 Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR).....	65
3.2.2 Gestationsdiabetes (GDM).....	73
3.2.3 Schwangerschaftsoutcome .....	80
4. Diskussion .....	84
4.1 Risikokollektiv Abortpatientinnen.....	84
4.2. Glukose-/Insulinstoffwechsel und Schwangerschaft.....	87
4.2.1 Präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR).....	87
4.2.2 Gestationsdiabetes (GDM).....	92
4.2.3 Präkonzeptionelle prophylaktische Metformin-Gabe bei GDM-Risiko .....	97
4.2.4 Zeitpunkt der oGTT-Diagnostik .....	101
4.3 Schwangerschaftsoutcome .....	103
4.4 Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) .....	106

5. Zusammenfassung .....	108
6. Literaturverzeichnis.....	111
7. Abkürzungsverzeichnis .....	126
8. Abbildungsverzeichnis .....	129
9. Tabellenverzeichnis .....	131
Votum der Ethikkommission .....	133
Danksagung .....	134

# 1. Wissenschaftlicher Hintergrund

## 1.1 Rezidivierende Spontanaborte (RSA)

### 1.1.1 Definition

Etwa 15% der klinischen Schwangerschaften enden als Abort (1). Unter einem Abort versteht man den Abgang eines Embryos bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) oder den Abgang eines Fötus unter 500g ohne Lebenszeichen (2,3). Die Begriffe Fehlgeburt und Abort werden dabei synonym verwendet (2).

Da Fehlgeburten in unserer Gesellschaft auch heute noch ein Tabuthema darstellen, ist das Bewusstsein für ihre Häufigkeit in der allgemeinen Bevölkerung nicht ausreichend vorhanden (4).

Mindestens drei Fehlgeburten in Folge bei einer Patientin werden von der Europäischen Gesellschaft für Reproduktion und Embryologie (ESHRE) sowie der World Health Organisation (WHO) als habituelle beziehungsweise rezidivierende Aborte bezeichnet (3,5). Die aktuelle deutsche S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort“ schließt sich der WHO-Definition an (3). Die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktive Medizin (ASRM) spricht dagegen schon ab zwei Aborten von einem habituellen Abortgeschehen (5,6). In der Definition der ASRM ist nicht von Bedeutung, ob die Fehlgeburten konsekutiv auftraten (5). Unter dem Begriff rezidivierende Spontanaborte (RSA) versteht man dabei den spontanen Verlust klinischer Schwangerschaften. Abruptiones, definiert als künstlich induzierte Aborte, zählen nicht als Fehlgeburten. (2)

Auch Totgeburten mit einem fetalen Gewicht  $\geq 500\text{g}$  werden nicht zu den Aborten gerechnet (1).

Die deutsche S1-Leitlinie spricht synonym zu RSA von wiederholten Spontanaborten (WSA) und unterteilt des Weiteren Aborte in primäre und sekundäre WSA. Wenn es bei einer Patientin vor dem Abortgeschehen noch zu keiner Lebendgeburt gekommen war, wird der Abort als primärer WSA, andernfalls als sekundär bezeichnet. (3)

Mit einer Prävalenz von 0,4-3% sind rezidivierende Spontanaborte ein nicht zu unterschätzendes Problem bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter (7–10). Ein Abort



stellt für die betroffene Patientin sowie ihren Partner eine hohe, vor allem auch psychische Belastung, dar. Mit der Anzahl der vorausgegangenen Aborte steigt auch deren Wiederholungsrisiko. Dieses liegt bei zwei vorausgegangenen Fehlgeburten bei 24-29%, bei drei oder mehr Aborten in der Vorgeschichte bereits bei 31-33%. Die Entscheidung, ob erst ab zwei oder erst ab drei Aborten von einem rezidivierenden Geschehen gesprochen wird, ist hinsichtlich der Einleitung diagnostischer Maßnahmen von großer Relevanz. (7)

Die aktuelle deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM) zu diesem Thema aus dem Jahr 2013 sieht erst ab mindestens drei Aborten die Einleitung von diagnostischen und therapeutischen Schritten als indiziert (3).

Hinsichtlich des Einflusses eines Abganges einer biochemischen Schwangerschaft auf die Definition von habituellen Abortgeschehen ist man sich nicht einig. Unter einer biochemischen Schwangerschaft versteht man eine rein laborchemisch nachgewiesene Schwangerschaft ohne sonografische Schwangerschaftszeichen. (5) Eine von ESHRE beauftragte Studie aus dem Jahr 2014 konnte einen negativen Effekt von vorausgegangenen biochemischen Schwangerschaftsabgängen auf die Anzahl an folgenden Lebendgeburten bei diesen Patientinnen feststellen (11).

Unsere Studie befasst sich, anlehnend an die Definition der ASRM, mit Patientinnen mit habituellen Aborten ( $\geq 2$  Fehlgeburten in der Anamnese) und schließt sowohl konsekutive als auch nicht direkt aufeinander folgende Aborte ein. Als Abort wurden dabei gleichermaßen biochemische als auch klinische Schwangerschaftsabgänge gewertet. Denn in beiden Situationen geht eine erfolgreiche Implantation mit mindestens einer Schwangerschaftsdauer  $> 14$  Tagen post conceptionem voraus, ohne dass es zu einer fortlaufenden Schwangerschaft mit Geburt kommt.

## **1.1.2 Abortursachen**

Um möglichst umgehend eine gezielte Therapie einleiten zu können und das Auftreten weiterer Schwangerschaftsabgänge zu verhindern, ist es von großer Bedeutung, die in Frage kommenden Abortursachen zu kennen und bei Bedarf zu therapieren. Laut

Rogenhofer et al. kann bei 50% der Patientinnen mit habitueller Abortneigung keine konkrete Ursache nachgewiesen werden (12).

Folgende Ursachen für RSA sind in der Literatur bekannt:

## **Chromosomale Ursachen**

Fetale chromosomale Störungen stellen mit etwa 50-60% eine der häufigsten Ursachen für Spontanaborte dar. Zu den häufigsten chromosomalen Störungen zählen die Aneuploidien wie Trisomien oder das Ullrich-Turner-Syndrom. (1,12)

Bei Paaren mit RSA weist zudem in 4-5% ein Elternteil eine Chromosomenanomalie, meist im Sinne einer Translokation, auf. In der Allgemeinbevölkerung sind Translokationen nur in 0,5% beschrieben. (1)

Diese Translokationen erhöhen bei der Keimzellreifung mit nachfolgender Befruchtung das Risiko für Aneuploidien beim Kind (12).

## **Anatomische Ursachen**

Bei Vorliegen von Uterusanomalien ist ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Fehlgeburten von 10-25% im Gegensatz zu 5% bei Kontrollen belegt (3). So besteht bei einem Uterus (sub-)septus ein Abortrisiko von 44,3%. Auch bei einem Uterus duplex/bicornis sowie arcuatus scheint das Abortrisiko mit 36% und 25,7% erhöht. (12) Die aktuelle S1-Leitlinie sieht für einen Uterus duplex, bicornis oder arcuatus diesen Zusammenhang jedoch nicht als belegt an (3,13).

Myome werden ebenfalls mit einem erhöhten Abortrisiko in Verbindung gebracht. Das Risiko für eine Fehlgeburt hängt bei nachgewiesenen Myomen insbesondere von ihrer Größe sowie ihrer Lage ab. Vor allem submuköse Myome scheinen das Risiko zu erhöhen. (1,3,12)

Die Inzidenz submuköser Myome lag bei RSA-Patientinnen bei 2,6% (3,14).

Als weitere anatomische Ursachen von habituellen Aborten werden von Rogenhofer et al. und in der aktuellen S1-Leitlinie auch Endometriumdefekte, Polypen, Synechien und die Zervixinsuffizienz genannt, wobei keine genauen Angaben zu deren Häufigkeit bei Abortpatientinnen angegeben wurden (3,12).

## Thrombophilien als Ursache

Vielfältige Thrombophilien sind mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko assoziiert. Eine Zusammenfassung der Thrombophilien mit erhöhtem Abortrisiko und deren Prävalenz zeigt Tabelle 1.1.2 – 1 entsprechend den Publikationen von Hinney aus dem Jahr 2011 (1) und von Rogenhofer et al. von 2010 (12). In Tabelle 1.1.2 – 2 wurde aus unterschiedlicher Literatur die jeweilige Thrombophilie sowie deren Risikoerhöhung für habituelle Frühaborte beziehungsweise Fehlgeburten zusammengefasst (1,15,16).

Als Pathomechanismus wird eine durch die Thrombophilie bedingte uteroplazentare Thrombosierung vermutet. Diese behindert das plazentare und fetale Wachstum. (17)

**Tab. 1.1.2 – 1:** Thrombophilien und deren Prävalenz, modifiziert nach Hinney (1) und Rogenhofer et al. (12)

Thrombophilie	Prävalenz*
<b>Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation</b>	5-7%
<b>Prothrombin-Mutation</b>	2-3%
<b>Antithrombin-Mangel</b>	0,02-0,05%
<b>Protein-S-Mangel</b>	0,1-0,2%
<b>Anticardiolipin-Antikörper</b>	2,0%
<b>MTHFR-Mutation homozygot</b>	10%

\* *Mitteleuropäische Allgemeinbevölkerung*

Thrombophilien sind neben dem Abortrisiko auch für das erhöhte Risiko anderer Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsretardierung und intrauterinem Fruchttod von Bedeutung (9,12).

**Tab. 1.1.2 – 2:** Thrombophilien und deren Risiko für wiederholte Frühaborte/Fehlgeburten\*, modifiziert nach Hinney (1), Kutteh et al. (15) und Rey et al. (16)

<b>Thrombophilie</b>	<b>Risiko für wiederholte Frühaborte/ Fehlgeburten* OR (95% KI)</b>
<b>Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation</b>	1,91 (1,01-3,61) (1)
<b>Prothrombin-Mutation</b>	2,70 (1,37-5,34) (1)
<b>Antithrombin-Mangel</b>	1,7 (1,0-2,8)* (15)
<b>Protein-S-Mangel</b>	14,72 (0,99-218,01) (16)
<b>Anticardiolipin-Antikörper</b>	5,05 (1,82-14,01) (1)
<b>MTHFR-Mutation homozygot</b>	0,86 (0,44-1,69) (1)

Die aktuelle S1-Leitlinie sieht die internationale Datenlage im Hinblick auf erbliche Thrombophilien bei RSA-Patientinnen kritisch, da die Studien vor dem Hintergrund der ethnischen Zugehörigkeit und der damit unterschiedlichen Prävalenz der Thrombophilien betrachtet werden müssten (3). Sie verweist dabei auf eine Studie an kaukasischen Patientinnen mit mindestens zwei konsekutiven Aborten, bei denen kein vermehrtes Auftreten von hereditären Thrombophilien im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gleichen ethnischen Hintergrundes nachgewiesen werden konnte (18). Ebenso konnte, laut S1-Leitlinie, keine Beziehung zwischen Aborten und maternalen Thrombophilien in prospektiven Kohorten-Studien gezeigt werden (3,19,20).

Die Empfehlungen bezüglich einer bestmöglichen antithrombophilen Therapie sind umstritten. Auch die aktuelle S1-Leitlinie sieht keine generelle Indikation einer Heparinisierung für Frauen mit erhöhtem thrombophilen Risiko und RSA vor. Eine antithrombophile Therapie sollte abhängig vom individuellen Risiko der Schwangeren für Thrombophilien und der Art der nachgewiesenen Thrombophilie erfolgen. Bei Therapiebedürftigkeit sollte niedermolekulares Heparin (Off-Label-Use) zur Anwendung kommen. (1,3,12)

Die Therapie thrombophiler Störungen zur Reduktion der Aborthäufigkeit mit Acetyl-Salicyl-Säure (ASS) in der Schwangerschaft erfolgt ebenfalls im Off-Label-Use (3). Einzelne positive Hinweise für Frauen mit frühen RSA und hereditärem Faktor-XII-Mangel unter ASS-Monotherapie liegen, laut S1-Leitlinie, vor (3,21).

Empfohlen wird die Einnahme von Folsäure und den Vitaminen B6/12 bei nachgewiesener Hyperhomozysteinämie, die unter anderem auf Mutationen des Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Gens (MTHFR-Gen) beruht (1). Eine evidenzbasierte Indikation für eine präkonzeptionelle Therapie mit ASS und bei eingetretener Schwangerschaft mit niedermolekularem Heparin stellt die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms dar (1,12).

## **Immunologische Ursachen**

Da die Gene eines Fötus zur Hälfte aus väterlichen Genen und somit immunologisch fremden Genen bestehen, stellt eine Schwangerschaft für den weiblichen Körper ein sogenanntes semiallogenes Transplantat dar. Der Einfluss des Immunsystems während der Implantation und im Verlauf einer Schwangerschaft scheint sehr komplex zu sein und ist derzeit noch nicht in allen Details verstanden. (1,12)

Lange Zeit glaubte man, Paare mit einer höheren HLA-Ähnlichkeit weisen eine höhere RSA-Rate auf (9,12). Diese These des sogenannten „HLA-Sharings“ und die damit verbundene Therapie mit passiver und aktiver Immunisierung mit polyvalenten Immunglobulinen bzw. Partner-/Drittspender-Lymphozyten gilt mittlerweile als überholt (1,22).

Von den beschriebenen alloimmunologischen Ursachen müssen autoimmunologische Ursachen für RSA differenziert werden. Zu den autoimmunologischen Ursachen zählen das Antiphospholipid-Syndrom und Autoimmunopathien, auf die in den entsprechenden Unterpunkten Thrombophile/Endokrine Ursachen genauer eingegangen wird. (9,12)

## Endokrine Ursachen

Als endokrine Ursachen für RSA kommen, laut aktueller S1-Leitlinie, eine Schilddrüsendysfunktion, eine Lutealphaseninsuffizienz sowie der Komplex metabolischer Störungen (Adipositas, Polyzystisches Ovar-Syndrom, Hyperandrogenämie, Insulinresistenz) in Betracht (3).

Zu den nachgewiesenen Ursachen zählen Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere die Hypothyreosen (1). So konnte ein Zusammenhang zwischen einer manifesten Hypo- oder Hyperthyreose und dem Auftreten von Aborten belegt werden (23). Ebenso sind erhöhte Schilddrüsenautoantikörpertiter mit dem gehäuftem Auftreten von Fehlgeburten assoziiert (24).

Ein weiterer endokriner Grund für Abortgeschehen stellt eine Corpus-luteum-Insuffizienz dar, die bei 20-30% der Patientinnen mit frühen Fehlgeburten diagnostiziert werden kann und sich in einem Progesteronmangel zeigt (1). Die aktuelle S1-Leitlinie sieht diesen Zusammenhang, insbesondere aufgrund der nicht klar definierten Normwerte, jedoch als nicht bewiesen an. Der Effekt der Progesteron-Substitution als Therapieoption ist umstritten. (3)

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 15 Studien konnte keinen signifikanten Unterschied an Fehlgeburten bei der mit Progesteron behandelten Gruppe im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe nachweisen. In der Analyse einer Subgruppe aus drei Studien an Patientinnen mit RSA konnte jedoch durch Progesteron die Abortrate signifikant gesenkt werden. (1,12,25)

Diesen Zusammenhang konnte die große Multicenter-Studie „PROMISE“ wiederum nicht bestätigen. RSA-Patientinnen wiesen kein verbessertes Outcome unter Progesteron-Therapie auf. (3,26)

Auch eine Hyperprolaktinämie scheint einen negativen Einfluss auf die Corpus-luteum-Funktion zu haben (27). Die Serum-Prolaktin-Werte in der Frühschwangerschaft lagen bei Patientinnen mit Abort signifikant höher als bei Frauen, bei denen die Schwangerschaft erfolgreich verlief (28).

Die metabolischen Störungen Adipositas, Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) und Insulinresistenz (IR) als weitere Ursache für RSA sind, wie auch die aktuelle S1-

Leitlinie betont, aufgrund der Überlappung ihres Pathomechanismus, nur schwer zu trennen (3).

Das PCO-Syndrom tritt bei RSA-Patientinnen signifikant häufiger auf und geht mit einer erhöhten Rate an IR einher (12,29). Craig et al. konnten die erhöhte IR-Prävalenz bei RSA-Patientinnen ebenfalls nachweisen (30).

Die Rate an Fehlgeburten bei Patientinnen mit präkonzeptionellem (im Alter von 18-20 Jahren) Untergewicht ( $\text{BMI} < 18,5\text{kg/m}^2$ ) (OR 1,10; 95% CI 1,05-1,15) oder Adipositas ( $\text{BMI} \geq 25\text{kg/m}^2$ ) (OR 1,06; 95% CI 0,96-1,16) ist im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen erhöht. Dieser Effekt zeigt sich bei Patientinnen mit RSA verstärkt. (31)

Laut einer systematischen Überprüfung aus dem Jahr 2011, auf die die S1-Leitlinie verweist, war die Rate an RSA bei übergewichtigen Frauen mit 0,4% im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (0,1%) erhöht (32).

Beim beschriebenen Zusammenhang von Adipositas und RSA ist, gemäß der S1-Leitlinie, unklar, ob dies auf die Adipositas per se oder auf das damit häufiger assoziierte PCOS mit Hyperandrogenämie und Glukoseintoleranz zurückzuführen ist. Die Leitlinie schreibt insbesondere der IR eine große Bedeutung zu. (3)

Deshalb wird auf den Einfluss von Diabetes mellitus (DM) und Blutzuckerauffälligkeiten auf das Abortrisiko im Kapitel 1.2.6 genauer eingegangen.

## Weitere Ursachen

Alkohol hat neben seinem schädigenden Effekt auf das ungeborene Kind auch einen negativen Effekt auf das Fehlgeburtsrisiko und erhöht bei Frauen, die innerhalb der ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft täglich Alkohol konsumieren (OR 3,80), im Vergleich zu Frauen, die keinen Alkohol zu sich nehmen (OR 1,00), das Abortrisiko deutlich (33). Ebenso wird auch für Nikotinkonsum ein negativer Einfluss auf die Abortrate diskutiert (1). Maconochie et al. konnten diesen Zusammenhang in ihrer Fall-Kontrollstudie für Aborte im ersten Trimester jedoch nicht belegen (33).

Ebenfalls weisen Frauen zwischen 35-39 Jahren einen 75%-igen Anstieg und Frauen  $\geq 40$  Jahre eine fünffach höhere Fehlgeburtenrate als Frauen zwischen 25-29 Jahren

auf (33). Frauen mit höherem Alter zeigen zusätzlich eine höhere Rate an vorausgegangenen Fehlgeburten. Mit zunehmendem mütterlichem Alter steigt zudem das Risiko für embryonale/fetale Trisomien. Ursache hierfür sind Chromosomenfehlverteilungen. (3)

Auf weitere mögliche Einflussfaktoren, wie psychische Belastungen oder Infektionen, soll hier nicht näher eingegangen werden, da auch die S1-Leitlinie für diese Faktoren keinen nachgewiesenen eindeutigen kausalen Zusammenhang sieht (3).



## 1.2 Gestationsdiabetes (GDM) und Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft

### 1.2.1 Definition und Diagnostik

Gestationsdiabetes ist laut der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aus dem Jahr 2011 definiert als eine erstmalig während der Schwangerschaft aufgetretene Glukosetoleranzstörung, die durch einen 75g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit Nüchternwert, sowie 1h- und 2h-Wert diagnostiziert wird. Zur Diagnosestellung reicht dabei bereits ein erhöhter Glukosewert aus. (34)

**Tab. 1.2.1 – 1:** Grenzwerte für die Diagnose GDM im 75g-oGTT, modifiziert nach der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. 2011 (34)

	Glukose [mg/dl]	Glukose [mmol/l]
Nüchtern	92	5,1
nach 60 min	180	10,0
nach 120 min	153	8,5

Bei der Diagnostik wird in der Leitlinie zwischen Schwangeren mit Risikofaktoren und solchen ohne Risikofaktoren unterschieden. Bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko sollte vor Beginn der 25. Schwangerschaftswoche (SSW) (ab 24+0 SSW) mit Hilfe der Messung von Gelegenheitsglukose, Nüchternglukose oder mit einem vorgezogenen oGTT ein GDM ausgeschlossen werden. Bei allen Schwangeren ohne Risikofaktoren setzt die Diagnostik erst ab der abgeschlossenen 24. SSW mit Hilfe eines oralen Glukosetoleranztests ein. (35)

Generell sollte ein manifester Diabetes mellitus, der erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, von einem GDM abgegrenzt werden. Bei einem Nüchternwert von mindestens 126mg/dl sollte mit Hilfe einer zweiten Glukosemessung die Diagnose Diabetes mellitus bestätigt und auf einen oGTT verzichtet werden. Auch ein 2h-Glukose-Wert von mindestens 200mg/dl im oGTT erlaubt die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus. Entsprechend der Praxisempfehlung der DDG und DGGG muss bei den Messungen der Blutglukose ausschließlich venöses Vollblut oder Plasma verwendet werden. (35)

**Abb. 1.2.1:** Differenzierung zwischen manifestem Diabetes mellitus und GDM vor 24+0 SSW entsprechend den Definitionen der International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), modifiziert nach der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. 2011 (34)

Glykämie-Messmethode	Grenzwert venöses Plasma	Beurteilung
Gelegenheitsglukose	$\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l)	Verdacht auf manifesten Diabetes (Bestätigung durch Zweitmessung nüchtern)
Nüchternglukose	$\geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/l)	V.a. manifesten Diabetes (Bestätigung durch Zweitmessung)
	$< 92$ mg/dl (5,1 mmol/l)	ohne Befund
	92-125mg/dl (5,1-6,9 mmol/l)	Verdacht auf GDM (Bestätigung durch Zweitmessung)

Zum GDM-Screening bei Nicht-Risiko-Patientinnen zwischen der 25. (24+0 SSW) und 28. SSW (27+6 SSW) wird ein einzelzeitiges Verfahren mit direktem Durchführen eines 75g-oGTTs bevorzugt (35). Die Diagnosegrenzwerte für den 75g-oGTT sind in Tabelle 1.2.1 – 1 angegeben. Die WHO hat ihre Diagnosegrenzwerte 2013 ebenfalls aktualisiert und legt zur Diagnosestellung einen 75g-oGTT zu Grunde (36).

In den deutschen Leitlinien wird zudem das zweizeitige Screening über einen 50g-Suchtest (mit einem Grenzwert von 135mg/dl) akzeptiert. Bei Auffälligkeiten im 50g-Suchtest muss zur Diagnosebestätigung ein 75g-oGTT erfolgen. Bei einem Wert von  $\geq 201$ mg/dl im 50g-Suchtest entfällt der anschließende 75g-oGTT und die Diagnose GDM kann direkt gestellt werden. (34,35)

Die Bedeutung des GDM-Screenings über einen 50g-oGTT-Vortest wurde dabei in der Vergangenheit vielfach diskutiert und seine Aussagekraft immer wieder in Frage gestellt. Experten vermuten, dass durch den Vortest Frauen mit einem GDM in höherem Prozentsatz nicht erfasst werden könnten. (36)

Das Gestationsdiabetesscreening ist mit Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses seit 2012 Teil der gesetzlich verbindlichen Mutterschaftsrichtlinien und kann somit von den Frauenärzten durchgeführt werden (35,37).

Die Grenzwerte für die Diagnosestellung eines GDM wurden in einer Konsensuskonferenz im Jahr 2008 in Pasadena durch die International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) aufgrund der Ergebnisse der sogenannten HAPO-Studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) festgelegt (38). Die HAPO-Studie hatte gezeigt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen den Blutzuckerwerten der Mutter und primären sowie sekundären Outcomeparametern, wie beispielsweise erhöhtem Geburtsgewicht, höherer Sectio-Rate, Geburtskomplikationen oder höherer Anzahl an Präeklampsie-Fällen besteht (39).

Der empfohlene Standardablauf eines 75g-oGTT wird in Tabelle 1.2.1 – 2 beschrieben.

**Tab. 1.2.1 – 2:** Standardbedingungen des 75g-oGTTs, modifiziert nach der Praxisempfehlung Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2014 (35)

1) normales, individuelles Ess- und Trinkverhalten in den drei Tagen vor Testung keine übermäßige körperliche Belastung
2) Nüchternphase ab 22 Uhr des Vorabends (mindestens 8 Stunden)
3) oGTT-Durchführung zwischen 6 und 9 Uhr
4) kein Liegen oder unnötige Bewegung während der Testung; kein Rauchen vor und während des oGTTs
5) keine akuten Erkrankungen (z.B. Hyperemesis); keine Voroperationen am Magen-Darm-Trakt
6) keine Einnahme kontrainsulinärer Medikamente

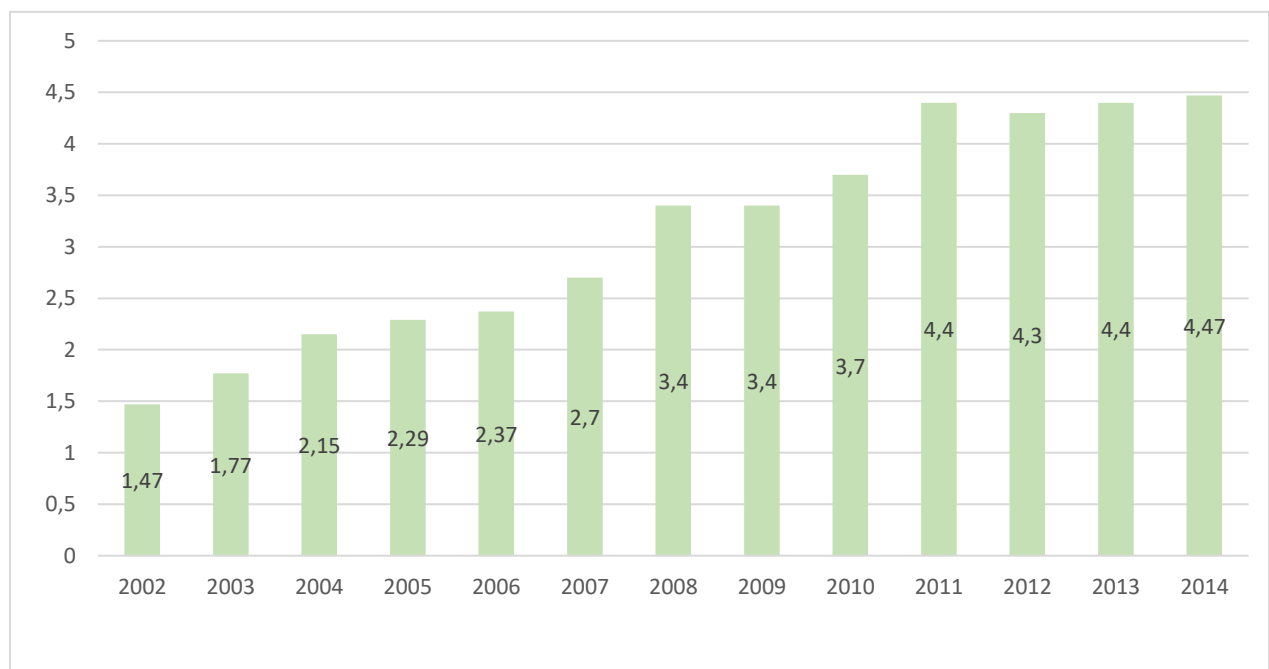
## 1.2.2 Prävalenz des Gestationsdiabetes (GDM)

Die GDM-Prävalenz stieg bis auf eine Stagnation in den Jahren 2008 und 2009 bis 2010 stetig an (34).

Das aQua-Institut als Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen löste 2010 die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung ab und wertet jedes Jahr unter dem Begriff „Geburtshilfe“ Qualitätsindikatoren aus (34,40).

Seit dem Anstieg der GDM-Prävalenz auf 4,4% im Jahr 2011 stagniert diese nun (40–43). Abbildung 1.2.2 zeigt die GDM-Prävalenzen von 2002-2014 entsprechend der Daten aus der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM) von DDG und DGGG aus dem Jahr 2011 und den aQua-Bundesauswertungen aus den Jahren 2012-2015 (34,40–43).

**Abb. 1.2.2:** Verlauf der GDM-Prävalenz [%] in Deutschland, modifiziert nach der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zur Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. 2011 (34) und den Auswertungen des aQua-Instituts. 2012-2015 (40–43)



Eine aktuelle Publikation im deutschen Ärzteblatt aus dem Jahr 2017 ermittelte aus den Leistungsdaten der gesetzlich Krankenversicherten die GDM-Prävalenz bei Schwangeren in Deutschland im Zeitraum von Anfang 2014 bis Ende 2015. Die GDM-Prävalenz der untersuchten Kohorte lag mit 13,2% sehr hoch. (44)

### **1.2.3 Leitlinien**

Die diagnostischen Kriterien eines GDM und die Screening-Abläufe veränderten sich in der jüngeren Vergangenheit stetig. So wurden, wie oben beschrieben, 2008 auf einer Konsensuskonferenz mit Experten aus 40 Ländern die Ergebnisse der HAPO-Studie diskutiert und neue Diagnosegrenzwerte für den GDM festgelegt. (38,39)

In Deutschland liegen zum Zeitpunkt der Verfassung der vorliegenden Arbeit (Stand August 2017) zwei S3-Leitlinien vor, die sich mit dem Thema Diabetes und Schwangerschaft befassen und auf AWMF.org (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) eingesehen werden können. Dies ist zum einen die Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus (GDM)“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aus dem Jahr 2011 (34), die bis zum 31.08.2016 gültig war und zu der die Veröffentlichung einer Überarbeitung für Ende 2017 erwartet wird. Zum anderen ist das die Leitlinie „Diabetes und Schwangerschaft: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft“ aus dem Jahr 2014 (45), die bis zum 31.12.2019 Gültigkeit besitzt.

### **1.2.4 Risikofaktoren**

Um Patientinnen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines GDMs zu identifizieren und diese schon vor dem Beginn der 25. SSW einer Diagnostik zuführen zu können, ist es von Wichtigkeit, Faktoren, die negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel ausüben und die Entstehung eines GDMs dadurch gegebenenfalls begünstigen, zu erkennen (35).

Als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDMs werden das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption von  $\geq 45$  Jahren, eine präkonzeptionell bestehende Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), Auffälligkeiten in einer vorherigen Schwangerschaft, welche Hinweise auf eine Glukosestoffwechselstörung geben könnten, beispielsweise GDM in vorausgegangener Schwangerschaft, die Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht von  $\geq 4500 \text{ g}$  sowie eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus genannt. Auch weisen bestimmte ethnische Gruppen, wie Asiatinnen oder Lateinamerikanerinnen, ein erhöhtes Diabetesrisiko auf. Des Weiteren werden in der Praxisempfehlung der DDG und DGGG unter anderem das PCOS, eine Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und auch die Einnahme antiinsulinärer Medikamente wie Glukokortikoide als risikosteigernd für die Entwicklung eines GDMs genannt. Ein Risikofaktor stellt auch ein Prädiabetes mit abnormer Nüchternglukose (IFG), gestörter Glukosetoleranz (IGT) oder einem HbA1c-Wert von  $\geq 5,7\%$  sowie eine diagnostizierte arterielle Durchblutungsstörung dar. (35)

Die ausführliche Leitlinie der DDG und DGGG beschreibt zudem bereits ein erhöhtes GDM-Risiko ab einem Alter von 25-35 Jahren sowie dem Auftreten von mindestens drei Aborten (34). Diesen Zusammenhang konnten 1994 auch Rosenn et al. beschreiben (46). In der aktuellen Leitlinie werden zudem Faktoren genannt, die während der Schwangerschaft auftreten und die Auftretenswahrscheinlichkeit eines GDMs erhöhen, wie fetale Makrosomie, Polyhydramnion, überdurchschnittliche Gewichtszunahme oder Glukosurie (34).

### **1.2.5 Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR)**

Der Beginn einer Schwangerschaft erfordert unverzüglich Anpassungsvorgänge des metabolischen Systems und bedeutet für den Zucker- und Insulinstoffwechsel eine große Herausforderung. Ihre Rolle in Bezug auf das Eintreten und den Erhalt einer Schwangerschaft wird erst in den letzten Jahren zunehmend untersucht und ist in seiner Gänze derzeit noch nicht komplett erfasst. Insbesondere über den Blutzucker in der Frühschwangerschaft und latente Stoffwechselauffälligkeiten, welche die Diagnosekriterien eines manifesten Diabetes nicht komplett erfüllen, ist wenig bekannt.

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass auch Stoffwechselauffälligkeiten im Sinne erhöhter Blutzuckerwerte, auch wenn noch unterhalb der Diagnosegrenzwerte, bereits mit Komplikationen für die Schwangere und ihr Ungeborenes verbunden sind (39). Bisher finden aber Auffälligkeiten im Glukose-/Insulinstoffwechsel unterhalb der Diagnosegrenzwerte eines manifesten Diabetes kaum Beachtung. Jedoch ist gerade bei definierten Risikopopulationen, wie beispielsweise Sterilitätspatientinnen, die Beurteilung des Zuckerstoffwechsels schon vor Beginn einer Schwangerschaft und einem eventuellen Einleiten einer Kinderwunschtherapie von Bedeutung. Es ist bekannt, dass Störungen im Glukose-/Insulinstoffwechsel zu Sterilität führen können und auch verantwortlich für rezidivierende Spontanaborte sein können (s. Kapitel 1.1.2). Zudem ist bekannt, dass ein Prädiabetes mit IFG und IGT einen Risikofaktor für einen GDM darstellt, der wiederum Schwangerschaftskomplikationen begünstigt (34,35). Ein oGTT mit Insulinresistenztestung als Basisdiagnostik im Rahmen der Infertilitätsabklärung wäre sinnvoll und vor allem eine sehr geeignete präventive Maßnahme Schwangerschaftskomplikationen zu vermeiden (47,48).

### **Abnorme Nüchternglukose (IFG)**

Unter IFG versteht man eine Nüchternglukose im Bereich von 100-125mg/dl (5,6-6,9mmol/l) (49).

### **Gestörte Glukosetoleranz (IGT)**

Von einer IGT spricht man bei einem 2h-Wert im Plasma im Rahmen des 75g-oGTT von 140-199mg/dl (7,8-11,0mmol/l). (49)

Der Nachweis einer gestörten Glukosetoleranz nach zwei Stunden ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (50).

IFG und IGT können in einem 75g-oGTT, unabhängig vom Kinderwunsch, beurteilt werden und geben einen Anhalt für eine Auffälligkeit im Zuckerstoffwechsel, ohne die Diagnosebedingungen für einen manifesten Diabetes mellitus zu erfüllen. Bei

Vorliegen einer IFG und/oder IGT wird im Folgenden auch von einer Glukosestoffwechselstörung (GSS) gesprochen.

### **Sonderfall gestörte Glukosedynamik**

Normalerweise steigen die Glukosewerte im Plasma nach Trinken einer glukosehaltigen Lösung bis zum 1h-Wert an und fallen dann im Verlauf bis zum 2h-Wert wieder leicht ab. Dies zeigt auch der Verlauf der GDM-Grenzwerte (s. Tab. 1.2.1 – 1). In der Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita in Regensburg, an dessen Kollektiv die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, konnte eine Auffälligkeit bezüglich dieses Glukoseverlaufs bei vielen der behandelten Patientinnen beobachtet werden und wird seit längerem in der Arbeitsgruppe FREGDM (AG zum Früh einsetzenden Gestationsdiabetes) diskutiert. Bei einer hohen Anzahl der Patientinnen stieg der Glukosewert in der ersten Stunde nicht an, sondern fiel bis zum 1h-Wert sogar unter den Ausgangswert ab. Dieser Pathomechanismus wurde in dieser Arbeit als gestörte Glukosedynamik mit einem Grenzwert  $< 100\text{mg/dl}$  nach einer Stunde definiert. Die Auffälligkeiten im Glukosestoffwechsel wurden gemeinsam mit der AG FREGDM als auffällige Glukosestoffwechselsituation gewertet. (51,52)

In der Praxisempfehlung der DDG und der DGGG werden unter anderem erhöhte Nüchternwerte von  $99\text{--}144\text{mg/dl}$  und ein verhältnismäßig nur geringer Anstieg der Glukose im oGTT von unter  $83\text{mg/dl}$  als Hinweis für einen Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) gesehen. MODY stellt eine Diabetes Form dar, welche durch eine autosomal dominante Mutation im Glukokinase-Gen gekennzeichnet ist. (35)

### **Insulinresistenz (IR)**

Die Insulinausschüttung und -wirkung ist eng mit dem Glukosestoffwechsel verknüpft. Im Falle eines GDM führt die in der zweiten Schwangerschaftshälfte physiologische Insulinresistenz bei gleichzeitigem Insulinsekretionsdefekt zur Hyperglykämie in der Schwangerschaft (34).



Eine weitere Möglichkeit die oGTT-Analyse zu erweitern ist deshalb die Betrachtung der Insulinwerte zu den Messzeitpunkten des oGTT, welche derzeit jedoch nicht standardmäßig ermittelt werden.

Zur Beurteilung einer Insulinresistenz werden bisher jedoch meist der Insulinsensitivitätsindex (ISI) und der Homeostasis model assessment Index (HOMA) herangezogen (53–56). Die Berechnungsformeln werden in Abbildung 1.2.5 aufgeführt (57).

**Abb. 1.2.5:** HOMA-/ISI-Berechnungsformeln gemäß SYNLAB Labor Weiden (57)

$$\text{HOMA} = \text{basales Nüchterninsulin} * \text{Nüchternglukose (mmol/l)} / 22,5$$

$$\text{ISI} = \frac{10000}{\sqrt{\text{Glukose basal} * \text{Insulin basal} * \text{mittlere Glukose oGTT} * \text{mittleres Insulin oGTT}}}$$

Von einer erhöhten IR ist bei Werten des ISI von < 6,0 und des HOMA-Wertes von  $\geq 2,0$  auszugehen (54,57). Jedoch konnte gezeigt werden, dass die IR-Indices ISI und HOMA auch ihre Limitationen aufwiesen.

Maki et al. zeigten einen signifikanten Unterschied, sowohl für ISI als auch für HOMA, für die Detektion einer IR bei gesunden Patienten im Vergleich zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (DM). Bei der Analyse zwischen gesunden Patienten und solchen mit IGF war nur der ISI signifikant, bei der Untersuchung zwischen IFG- und Diabetes-Patienten dagegen nur der HOMA-Index. (55)

Es besteht keine einheitliche Meinung darüber, welcher der beiden Indices einen besseren Vorhersagewert für den Insulinstoffwechsel bietet (58,59). Das Kompetenznetz Endokrinologie und das SYNLAB Labor Weiden definieren als „frühe Phase der Insulinresistenz“, wenn alleine der ISI-Wert verringert ist und als „sichere Insulinresistenz“, wenn zusätzlich HOMA und Proinsulin erhöht sind (54).

## Empirische Definitionen (eD) bei Infertilität

Die Erfahrungen der Fachklinik profertilita und der AG FREGDM in Regensburg zeigen, dass besonders auch bei Kinderwunschpatientinnen ein Augenmerk auf die präkonzeptionelle Glukose- und Insulinstoffwechsellage gelegt werden sollte und auch Störungen, die noch nicht das Vollbild eines GDM oder Diabetes mellitus erfüllen, die jedoch auf Fehlregulationen hindeuten, Aufmerksamkeit und Therapie bedürfen. Deshalb werden bei Frauen mit Kinderwunsch bereits präkonzeptionell die Grenzwerte für einen GDM im Rahmen der Basisdiagnostik herangezogen und bei Überschreiten entsprechend behandelt. Neben dem HOMA- und ISI-Index wurden zudem in der Arbeitsgruppe FREGDM, gemeinsam mit dem Kompetenznetz Endokrinologie und dem SYNLAB Labor Weiden, für die mit dem oGTT bestimmten Insulinwerte folgende pathologischen Grenzwerte empirisch festgelegt. (51)

Nachfolgende Tabellen (Tab. 1.2.5 – 1; 1.2.5 – 2) geben eine Übersicht über diese Grenzwerte und Definitionen und stellen sie den gegenwärtig in der Literatur noch weit verbreiteten Definitionen gegenüber.

**Tab. 1.2.5 – 1:** Grenzwerte Glukose/Insulin für Konzeptionswunsch entsprechend der empirischen Grenzwerte der AG FREGDM, angelehnt an die Diagnosegrenzwerte für GDM

	<b>Glucose (nüchtern)</b>	<b>Glucose (60min)</b>	<b>Glucose (120min)</b>	<b>Insulin (nüchtern)</b>	<b>Insulin (60min)</b>	<b>Insulin (120 min)</b>
<b>Abkürzung</b>	Glc-1	Glc-2	Glc-3	INP-1	INP-2	INP-3
<b>Normwert</b>	< 92 mg/dl	< 180 mg/dl	< 153 mg/dl	< 10 mU/l	< 50 mU/l	< 25 mU/l

(Glc = Glukose, INP = Insulin)

**Tab. 1.2.5 – 2:** Definitionen für Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR). Nach allgemein gängiger Definition (D), modifiziert nach der Praxisempfehlung der DDG zur Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. 2015 (49) und der im Text beschriebenen Bewertungen einer IR gemäß mehrerer Literaturquellen (53–57) sowie der empirischen Definition (eD) entsprechend der AG FREGDM

	Definition (D)	Empirische Definition (eD)
		Erweiterung von D
<b>GSS</b>	<b>Abnorme Nüchtern-Glc</b> Glc-nü: 100-125mg/dl	<b>Gestörte Glc-Dynamik</b> Glc-1h < 100mg/dl
	<b>Gestörte Glc-Toleranz</b> Glc-2h: 140-199mg/dl	<b>GDM-Grenzwerte</b> überschritten  Glc-nü ≥ 92/ Glc-1h ≥ 180/ Glc-2h ≥ 153mg/dl
<b>IR</b>	<b>HOMA-Index</b> ≥ 2,0	<b>Insulin-Werte auffällig</b> In-nü ≥ 10/ In-1h ≥ 50/ In-2h ≥ 25mU/l
	<b>ISI</b> < 6,0	

(Glc = Glukose, In = Insulin)

## 1.2.6 Besonderheiten in der Kinderwunschtherapie

Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch stellen hinsichtlich des Themas GDM ein besonderes Risikokollektiv dar. Durch die Infertilität, dem häufiger höheren Alter und den damit oft verbundenen verschiedensten gesundheitlichen Auffälligkeiten, Vorerkrankungen und dem entsprechenden Risikoprofil zeigen diese Patientinnen medizinisch eine stärker ausgeprägte Anamnese als Frauen mit ungestörter Konzeption. Fast alle dieser Patientinnen weisen mindestens einen der zuvor beschriebenen Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM auf. Zudem muss kritisch diskutiert werden, ob Infertilität per se nicht auch das Risiko für einen GDM erhöht. Eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2013 aus Australien stellte eine 28% höhere GDM-Wahrscheinlichkeit bei Patientinnen nach einer Kinderwunschbehandlung (ART - Assistierte Reproduktionstechnik-Behandlung) fest, als bei Frauen, die ohne eine ART-Behandlung konzipierten. Dabei stellt sich auch hier die Frage, ob die ART-Behandlung die GDM-Inzidenz per se erhöht oder ob diejenigen Patientinnen, die sich einer solchen Behandlung unterziehen, mit meist höherem Alter

und der höheren Häufigkeit an Mehrlingsschwangerschaften, nicht von vornherein ein erhöhtes Risiko für GDM aufweisen. (60)

Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2014 von Schindler et al. weist bei Patientinnen nach In-vitro-Fertilisation (IVF) eine GDM-Prävalenz von 70% und bei Patientinnen nach intrauteriner Insemination (IUI) oder einem Auftauzyklus (Kryozyklus) sogar von 80 bzw. 86% auf. Die Hormontherapie als Ursache für GDM kann durch dieses Patientinnenkollektiv nicht bestätigt werden. (61)

Ein unter Kinderwunschpatientinnen überrepräsentiertes Krankheitsbild ist das PCOS. Je nach angewandten Diagnosekriterien und ethnischer Zugehörigkeit schwankt die Prävalenz eines PCO-Syndroms und liegt bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter etwa zwischen 6-10% (2,62–64). PCOS-Patientinnen sind häufig gekennzeichnet durch ein metabolisches Syndrom sowie dem Vorliegen einer Insulinresistenz (2,64,65). Das PCOS gilt als signifikanter Risikofaktor für einen GDM (35,66).

## **Früh einsetzender Gestationsdiabetes (FREGDM)**

Das in Deutschland entsprechend den Leitlinien geregelte Screening auf GDM erfolgt zwischen der SSW 24+0 bis 27+6. Nur bei Patientinnen mit einem positiven Risikoprofil für GDM sollte bereits in der Frühschwangerschaft ein frühzeitig manifester Diabetes ausgeschlossen werden. (34,35)

Leider zeigt die Erfahrung, dass die konsequente Abfrage von Risikofaktoren bei der Erstvorstellung einer schwangeren Patientin in der ambulanten Versorgung selten umgesetzt wird.

Bekannt ist, dass vor allem PCOS-Patientinnen nach erfolgter ART bereits in den ersten sieben SSW eine erhebliche Rate an früh einsetzendem GDM aufweisen, trotz bereits prophylaktischer Metformin-Therapie (67). Patientinnen mit ART-Behandlung wiesen bereits beim 75g-oGTT zum Zeitpunkt des Embryotransfers eine GDM-Rate von 70-86% auf (61).

Eine weitere interessante Studie untersuchte den Einfluss der Glukosekonzentration in der Frühschwangerschaft an Mäuseembryonen. Dazu wurden einzellige Zygoten und Blastozystenstadien von Embryonen diabetischer Mäusemütter in weibliche nicht-diabetische Empfängertiere transferiert. Diese Embryonen zeigten zwei Wochen später eine signifikant höhere Rate an Neuralrohr-, Bauchwand- und

Extremitätendefekten sowie Wachstumsstörungen. Bei Embryonen, die bis zum Blastozystenstadium in einem Kontrollmedium herangezogen wurden und dann ebenfalls nicht-diabetischen Mäusemüttern eingepflanzt worden waren, zeigte sich diese Auffälligkeit nicht. Dies lässt einen engen Zusammenhang von Blutzuckereinstellung präkonzeptionell und in der Frühschwangerschaft und regelrechter Embryonentwicklung im Tierversuch vermuten. (68)

## **Gestörter Glukosestoffwechsel und Rezidivierende Spontanaborte (RSA)**

Gerade die Frühphase einer Schwangerschaft ist für Patientinnen mit rezidivierenden Aborten von besonderer Relevanz. Findet ein Abort in den ersten Schwangerschaftswochen statt, erfolgt eine GDM-Diagnostik bisher meist nicht. Die Abortursache durch eine Glukosestoffwechselstörung kann demnach nicht bestätigt und ebenso wenig ausgeschlossen werden.

Ein manifester Diabetes mellitus stellt bekanntermaßen einen Risikofaktor für Spontanaborte dar. Je schlechter der Blutzucker prä- und perikonzeptionell eingestellt ist, umso höher ist das Fehlbildungs- und Abortrisiko. Bei Frauen mit vorbestehendem DM ist daher die präkonzeptionelle Optimierung der Stoffwechseleinstellung von besonderer Wichtigkeit. (45)

Auch bei Frauen mit einem MODY-Diabetes konnte eine erhöhte Abortrate festgestellt werden (69).

In einer Untersuchung im Jahr 2008 wurden die Plazenten von Müttern mit GDM mit denen gesunder Schwangeren verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Plazenta von GDM-Patientinnen vermehrt histologische Anomalien aufwies. (70)

Diese bisher bekannten Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass eine ungenügende Vaskulogenese und Plazentation die Ursache für wiederholte Frühaborte bei Frauen mit Störungen im Zuckerstoffwechsel darstellen könnten. RSA-Patientinnen würden demnach besonders von einer frühzeitigen Diagnostik des Glukosestoffwechsels profitieren.

## **1.2.7 Komplikationen und Folgen**

Bei den Folgen eines nicht konsequent gut eingestellten GDM muss zwischen aktuellen Schwangerschaftskomplikationen und lebenslangen Folgeerscheinungen unterschieden werden. Ebenso gilt, zwischen den Folgen für die Schwangere selbst sowie den Konsequenzen für das ungeborene Kind zu differenzieren. (34)

### **Maternale Komplikationen des Gestationsdiabetes (GDM)**

Zu den akuten Komplikationen eines GDM gehören im Wesentlichen die erhöhte Anzahl an Harnwegsinfekten, die erhöhte Rate an Präeklampsie sowie die häufiger auftretende schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (34,71). Auch Frühgeburtlichkeit, eine erhöhte Sectiorate, Dammrisse höheren Grades sowie postpartale Blutungen können zu den Komplikationen des GDM gezählt werden (34,71,72). Einige Komplikationen resultieren sekundär aus einer möglichen primären Komplikation des GDM in Form einer höheren Anzahl an makrosomen Kindern (34,39).

Als maternale Langzeitfolge ist, laut Leitlinie GDM aus dem Jahr 2011, besonders das deutlich erhöhte Diabetes-Risiko mit all den damit verbundenen Folgeerkrankungen zu nennen (34). Die Leitlinie verweist dabei unter anderem auf eine prospektive Studie aus Deutschland, die zeigte, dass GDM-Patientinnen ein kumulatives Diabetes-Risiko über acht Jahre von 52,7% im Gegensatz zu 14% bei Patientinnen ohne Auffälligkeit in den stattgehabten Schwangerschaften aufwiesen (73). Außerdem nennt die Leitlinie eine Analyse, die belegte, dass vor allem das Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 DM für diese Patientinnen deutlich erhöht sei (74). Das Risiko in den folgenden 5-10 Jahren an einem Typ 1 DM zu erkranken scheint mit 2,3-10% vergrößert, insbesondere in Kombination mit dem Nachweis von Inselzellantikörpern (34).

Ebenfalls um 35-50% erhöht ist das Wiederholungsrisiko eines GDM in einer weiteren Schwangerschaft (34). Dieses Risiko steigt bei einer höheren Anzahl an vorherigen GDM-Schwangerschaften weiter an (75).

## **Fetale Komplikationen des Gestationsdiabetes (GDM)**

Die akute Reaktion eines Fötus auf eine maternale Hyperglykämie in einer fortlaufenden Schwangerschaft besteht in der Steigerung der fetalen Insulinsekretion. Durch die gesteigerte Insulinsekretion kommt es zur vermehrten Einlagerung von Glykogen und einer erhöhten Adipogenese bis hin zur fetalen Makrosomie. Dieser fetale Adaptationsmechanismus hat zur Folge, dass diese Kinder postnatal häufiger unter Hypoglykämien leiden. Hypoglykämien stellen die quantitativ bedeutsamste postnatale Komplikation des Neugeborenen dar. (34)

Gleichzeitig erhöht sich durch die Makrosomie und die ebenfalls erhöhte Anzahl an LGA(large for gestational age)-Kindern die Rate an Geburtskomplikationen, wie beispielsweise die Schulterdystokie. (34,76)

In einer tierexperimentellen Studie an Rattenlungen, die auch die Leitlinie GDM aufführt, zeigten hohe Glukosewerte einen negativen Effekt auf die Lungenentwicklung (77). Zudem weisen die Kinder durch ihren erhöhten Körperumfang häufig zusätzlich einen erhöhten Sauerstoffbedarf auf. Der erhöhte Sauerstoffbedarf kann postpartal häufiger zu Atemproblemen und zu einer Polyglobulie führen. (34)

Als weitere Folgen einer diabetischen Stoffwechsellaage während einer Schwangerschaft werden von Cordero et al. kongenitale Malformationen, ein akutes Atemnotsyndrom (RDS), eine Hypokalcämie und eine Hyperbilirubinämie genannt (78). Zudem werden in der Leitlinie eine erhöhte Rate an Frühgeburten und intrauterinem Fruchttod, als auch vermehrt Hypomagnesämien als fetale Komplikationen genannt (34).

Zu den mit Diabetes assoziierten fetalen Embryopathien zählen (45):

- Herzfehler
- Neuralrohrdefekte
- Omphalozenen
- Skelett-, Harnwegsanomalien
- Gallengangsatresien mit Milzanomalien

Für Kinder steigt mit erhöhten Glukosewerten der Mutter während der Schwangerschaft das Risiko für Adipositas, gestörter Glukosetoleranz, manifestem Diabetes, geringerer Insulinsensitivität und metabolischem Syndrom im späteren

Leben (34,79–81). Ebenso korreliert ein erhöhter kindlicher Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Geburt, als auch ein erhöhter maternaler und paternaler BMI, mit einem höheren Risiko für Übergewicht im weiteren Lebenslauf des Kindes (34,82).

## 1.2.8 Therapieoptionen und Einstellungsziele

Die laut Praxisempfehlung von DDG und DGGG empfohlene Betreuung von GDM-Patientinnen sollte durch entsprechendes Fachpersonal und Ärzte mit entsprechender Zusatzbezeichnung Diabetologie in diabetologischen Schwerpunktpraxen erfolgen (35).

Die Therapie beruht dabei auf folgenden Säulen (35):

- Ärztliche Aufklärungsgespräche und Blutzuckerselbstmessung-Schulung
- Ernährungstherapie (die angestrebte Nährstoffverteilung von Gestationsdiabetikerinnen zeigt Tabelle 1.2.8)
- Bewegung und Sport
- Pharmakotherapie
- Schwangerschafts- und Geburtsmedizinische Betreuung

**Tab. 1.2.8:** Anzustrebende Nährstoffverteilung, modifiziert nach der Praxisempfehlung Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2014 (35)

<b>Kohlenhydrate</b>	40-50%
<b>Proteine</b>	20%
<b>Fette</b>	30-35%

Die „US Preventive Task Force“ bestätigte 2013, dass durch die Behandlung eines GDM das Risiko für Komplikationen, wie Präeklampsie, Makrosomie oder



Schulterdystokie signifikant reduziert wird (83). Demnach ist die optimale Blutzuckereinstellung in der Schwangerschaft von enormer Bedeutung.

Können die Einstellungsziele (s. Abb. 1.2.8) durch Ernährungs- und Life-Style-Änderungen sowie regelmäßige Bewegung und Sport nach Diagnosestellung nicht erreicht werden, stellt die intensivierte Insulintherapie die Standard-Pharmakotherapie für Gestationsdiabetikerinnen dar. Dabei soll im Grundschemata laut Praxisempfehlung NPH(Neutral Protamin Hagedorn)-Insulin als langwirksames Basalinsulin und Humaninsulin, adaptiert an das Körpergewicht, für einen kurzwirksamen Effekt gegeben werden. (34,35)

**Abb. 1.2.8:** Einstellungsziele der Blutglukosewerte nach Selbstmessung, modifiziert nach der Praxisempfehlung Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2014 (35)

Zeit	Plasma-Äquivalent <i>mg/dl</i>
nüchtern, präprandial	65 – 95
1h postprandial	< 140
2h postprandial	< 120
mittlere Blutglukose (Messungen 1h postprandial)	90 – 110
mittlere Blutglukose (Messungen 2h postprandial)	80 – 100

Abhängig vom fetalen Wachstum und der mütterlichen Hypoglykämie-Neigung müssen die Glukosezielwerte angepasst werden. Die Indikation für eine Insulintherapie ergibt sich innerhalb der ersten beiden Wochen nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Messwerte eines 4- ggf. auch 6-Punkte-Profils und der biometrischen fetalen Daten. (34,35)

Diese Empfehlung gilt hauptsächlich für Schwangerschaften ab der 25. SSW und ist nur mit Schwierigkeit auf die Frühschwangerschaft zu übertragen.

Parameter, um den Behandlungsverlauf zu beurteilen, sind (34,35):

- **Mittlere Blutglukose (MBG)** (aus  $\geq 3$  prä- und postprandialen Messungen):  
Diese ist bei Werten  $> 110\text{mg/dl}$ , bzw. bei Messung zwei Stunden postprandial  $\geq 100\text{mg/dl}$  Hinweis für eine nicht ausreichend eingestellte Therapie.
- **HbA1c**: Die HbA1c-Messung zur Überwachung der GDM-Therapie ist nicht von zentraler Bedeutung. Sie spiegelt vielmehr stattgehabte länger andauernde Hyperglykämien wider.
- **Ketonkörper**: Diese weisen auf einen Hungerzustand der Schwangeren und damit auf einen erhöhten Abbau der mütterlichen Fettreserven hin. Da ein negativer Einfluss auf den Fötus nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, sollten die Ketonkörper im Urin detektiert und diese Mangelzustände im Besonderen in der Frühschwangerschaft vermieden werden.

Von der Therapie des GDMs mittels oraler Antidiabetika oder GPL-1-Analoga wird in der Praxisempfehlung aufgrund fehlender Zulassung und mangelnder Studienergebnisse bisher abgeraten (35). Die Behandlung mit Metformin während der Schwangerschaft ist in Deutschland nicht zugelassen und laut aktueller Leitlinie von 2011 nur unter „strenge(r) Indikationsstellung“ möglich (34). Sie „kann nur als Off-Label-Use im Rahmen eines Heilversuches verordnet werden“ (34). Es kann erwartet werden, dass die Therapieoption des GDMs mit Metformin in der überarbeiteten Version der Leitlinie 2017 mitberücksichtigt wird.

Im folgenden Kapitel ‚Metformin‘ soll deshalb auf die Therapie mit Biguaniden prä-, peri- und postkonzeptionell und die dazu gegenwärtige Studienlage detaillierter eingegangen werden.

## 1.3 Metformin

Das orale Antidiabetikum Metformin gehört zur Gruppe der Biguanide und ist der am häufigsten verschriebene Insulinsensitizer in der Diabetes-Therapie. Bis heute ist seine genaue Wirkungsweise noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. (48)

Wie für die anderen oralen Antidiabetika liegt bis dato keine Zulassung von Metformin für die Therapie des GDM, sondern ausschließlich für die Behandlung eines DM vor. Die Indikation laut Fachinformation der jeweiligen Präparate, beispielsweise bei Metfogamma® 500, stellt die „Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten“ dar. (84)

Der Einsatz von Metformin vor und in der Schwangerschaft erfolgt derzeit ausschließlich im Off-Label-Use. (34)

### 1.3.1 Wirkungsweise und Nebenwirkungen

Metformin beinhaltet den Wirkstoff 1,1-Dimethylbiguanid, der aus zwei Guanidin-Ringen besteht und 1957 erstmals synthetisiert wurde. Guanidin wird aus dem Wirkstoff der Geißraute gewonnen. (48)

Die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin erfolgt hauptsächlich über folgende Mechanismen (48):

- Reduktion der hepatischen Glukoneogenese
- Gesteigerte Glukoseutilisation

Als Kontraindikationen für den Einsatz von Metformin gelten eine diabetische Ketoazidose, Nierenfunktionseinschränkungen (Kreatinin-Clearance < 60ml/min), akute und chronische Krankheitsbilder mit der Gefahr einer Gewebshypoxie sowie Leberinsuffizienz, Alkoholabhängigkeit und -intoxikation. Als Nebenwirkungen werden gastrointestinale Beschwerden als auch eine Reduktion der Vitamin B12-Resorption und ein metallartiges Geschmacksempfinden beschrieben. (48)

Häufig wird auch die Gefahr einer Laktatazidose mit der Einnahme von Metformin in Zusammenhang gebracht und davor auch in der Fachinformation gewarnt (84). Eine

große Metaanalyse von Salpeter et al. aus dem Jahr 2003 konnte jedoch diesbezüglich keine erhöhte Inzidenz bei Probanden unter Metformin-Einnahme feststellen (85).

### **1.3.2 Einsatz prä-, peri-, postkonzeptionell – Off-Label-Use**

Metformin spielt auch in der Kinderwunschtherapie bei der Behandlung von Auffälligkeiten des Zuckerstoffwechsels zum Zeitpunkt vor oder während einer Schwangerschaft eine zunehmende Rolle. Metformin wird zudem als Begleitmedikament bei IVF-Behandlungen immer häufiger eingesetzt und ist im IVF-WORLDWIDE als IVF-Medikament gelistet (86).

### **Einsatz in der Therapie des Gestationsdiabetes (GDM)**

Laut Leitlinie wird für „den Einsatz des Biguanidpräparates Metformin (z.B. Glucophage ®) in der Schwangerschaft [...] eine ‚strenge Indikationsstellung‘ gefordert. In Deutschland ist Metformin für die Schwangerschaft nicht zugelassen und kann nur als Off-Label-Use im Rahmen eines Heilversuches verordnet werden.“ (34) Einige Studien weisen mittlerweile auf einen positiven Effekt von Metformin in der GDM-Behandlung hin. Metformin scheint im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin das Risiko für maternale Hypoglykämien zu verringern. (48,87–89)

Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass viele dieser Studien diesen Zusammenhang nur bei der Untergruppe der PCOS-Patientinnen untersucht haben. Die Frage zum Einsatz von Metformin bei Patientinnen ohne PCOS, aber mit nachgewiesener Insulinresistenz oder dem Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM, kann bisher nicht ausreichend beantwortet werden. Metformin besitzt keine Zulassung für die Behandlung eines GDM. Aufgrund der geringen Datenlage bedarf es dringend weiterer, vor allem auch prospektiver, Studien zu diesem Thema.

Zu betonen bleibt zudem, dass der Einsatz von Metformin zur Behandlung eines GDM weltweit sehr unterschiedlich gehandhabt wird. In Neuseeland ist die GDM-Therapie mittels Metformin beispielsweise deutlich weiter verbreitet. So wird vom dortigen Gesundheitsministerium diese Therapieform als möglicherweise einer Insulin-Therapie vorzuziehende Behandlung genannt (90).

## **Einsatz in der Kinderwunschbehandlung und beim Polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS)**

Die Behandlung eines PCO-Syndroms mit Metformin im Off-Label-Use und der Umgang mit diesem Medikament in Bezug auf das Eintreten einer Schwangerschaft und den Zeitpunkt des Absetzens stellt seit geraumer Zeit ein viel diskutiertes Thema dar.

Aus diesem Anlass veröffentlichte die DGGG gemeinsam mit der Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) im Juli 2015 eine Stellungnahme, die auf dieses Thema Bezug nimmt. Die Stellungnahme unterstreicht, dass nicht das PCOS an sich, sondern vielmehr die häufig damit verbundene Adipositas das Risiko für Aborte erhöht. PCOS-Patientinnen in Zusammenhang mit einer Adipositas weisen häufig eine Insulinresistenz und eine Hyperinsulinämie auf. (48)

Im Serum von schwangeren PCOS-Patientinnen konnte im Vergleich zu gesunden Frauen ein geringerer Wert an Glycodelin und Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 (IFGBP-1) festgestellt werden. Diese Werte wurden in einer Studie von Jakubowicz et al. als Hinweis für ein gestörtes Endometrium beschrieben. Ein funktionsfähiges Endometrium wird für die Schwangerschaft als wichtige Grundlage für eine erfolgreiche Implantation bewertet. (91)

Aus der Stellungnahme der DGGG und DGGEF lässt sich zudem ableiten, dass durch eine Metformin-Therapie bei PCOS-Patientinnen die Ovulations- und Konzeptionsrate, die Rate an Frühgeburtslichkeit und die Implantations- und Schwangerschaftsrate (unter ART) sowie das Risiko für ein Hyperstimulationssyndrom (OHSS) möglicherweise positiv beeinflusst werden (48,92,93).

Im Präparatevergleich konnte bei Behandlung mit ICSI kein signifikanter Unterschied zwischen der präkonzeptionellen Therapie mit Metformin und der mit Simvastatin bei PCOS-Patientinnen festgestellt werden (94). Im Vergleich mit Ethinylestradiol-Cyproteron-Acetat weist Metformin eine Verbesserung des Lipid- und Glukosestoffwechsels sowie des BMI auf. Ethinylestradiol-Cyproteron-Acetat zeigt dagegen einen positiven Einfluss auf die Zyklusregulation und die klinischen Zeichen der Hyperandrogenämie. (95)

H. Abu Hashim fasste Anfang 2016 die letzten 20 Jahre der Medikation mit Metformin zur Ovulationsinduktion bei PCOS-Patientinnen mit unerfüllten Kinderwunsch

zusammen. Laut Hashim liegt bisher keine ausreichende Evidenz für eine Metformin-Therapie im Gegensatz zu einer Therapie mit Clomifen-Citrat bei Kinderwunsch-Patientinnen mit neu diagnostiziertem PCOS oder für die primäre Therapie mit Metformin bei nicht-übergewichtiger PCOS-Patientinnen vor. Metformin sollte bei Frauen mit Clomifen-Resistenz additiv eingesetzt werden und wirkt sich bei Patientinnen mit Ovulationsinduktion durch Gonadotropine positiv auf die Rate an klinischen Schwangerschaften und Lebendgeburten sowie auf die reduzierte Anzahl an OHSS aus. Keine Evidenz liegt laut Abu Hashim für die Risikoreduktion an Aborten vor. Ebenso konnte keine Evidenz für eine Risikoerhöhung für schwerwiegende Anomalien bei PCOS-Frauen, die Metformin während des ersten Trimesters eingenommen hatten, festgestellt werden. (96)

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Effekte von Metformin empfiehlt die DGGG und DGGEF in ihrer Stellungnahme vor dem Einsatz von Metformin in der Kinderwunschbehandlung einen 75g-oGTT mit Insulinresistenztestung durchzuführen. Die Empfehlung zur Einnahme von Metformin gilt vor allem für Patientinnen mit nachgewiesener Glukosestoffwechselstörung. Bei Frauen ohne Glukosestoffwechselstörung soll die Entscheidung individuell getroffen werden. Patientinnen mit Adipositas sollte vorrangig empfohlen werden eine Gewichtsreduktion anzustreben und ebenso wie PCOS-Patientinnen mit Normgewicht und ohne Insulinresistenz primär oder begleitend mit Clomifen behandelt werden. (48)

In der erwähnten Stellungnahme lautet es: „Insulinresistenz [ist] nach heutiger Datenlage der beste Prädiktor für ein Ansprechen des PCOS auf Insulinsensitizer – und nach internationalem Konsensus ausschließlich auf diese Indikation beschränkt.“ (48).

## **Habituelle Aborte und Metformin präkonzeptionell**

Zur Reduzierung der Abortrate durch die Gabe von Metformin finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Nicht alle Studien weisen diesen Zusammenhang auf. Die Beurteilung dieser Fragestellung wird jedoch oftmals durch das häufige Absetzen von Metformin zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsfeststellung erschwert (48).

Die Stellungnahme der DGGG und DGGEF verweist auf Palomba et al., die eine verringerte Rate an Fehlgeburten, jedoch keinen Effekt auf die Zahl an Schwangerschaften oder Lebendgeburten feststellen konnten (92). Eine finnische Studie mit PCOS-Patientinnen mit Metformin-Einnahme bis zur zwölften SSW im Vergleich zu einer Kontrollgruppe belegte im Gegensatz zu Palomba et al. eine höhere Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate, aber auch eine vergleichbare Abortrate in beiden Gruppen (97).

Eine retrospektive Analyse von PCOS-Patientinnen zeigte, laut DGGG-/DGGEF-Stellungnahme, eine deutlich reduzierte Zahl an Fehlgeburten im ersten Trimester von 41,9% auf 8,8% bei Patientinnen, die während ihrer gesamten Schwangerschaft Metformin eingenommen hatten, versus Patientinnen ohne Metformin-Therapie. Bei Betrachtung der Untergruppe RSA-Patientinnen stellte sich dieser Unterschied in der retrospektiven Untersuchung von 58,3% auf 11,1% ebenfalls sehr deutlich dar. (98)

Insgesamt wird deutlich, dass zur prophylaktischen Behandlung mit Metformin bei Abortneigung noch ein großer Bedarf an weiteren Untersuchungen besteht, insbesondere im Hinblick auf eine Einnahmedauer über die zwölfte SSW hinaus und an Nicht-PCOS-Patientinnen.

## **Teratogenität**

Metformin ist plazentagängig und erreicht in der Nabelschnur Konzentrationen von etwa Zweidrittel der Konzentration im mütterlichen Blut (48,99,100). Der genaue Transportprozess ist bisher noch nicht im Detail geklärt (48).

Entsprechend der heutigen Datenlage gibt es, auch nach DGGG-/DGGEF-Stellungnahme, keinen Anhalt dafür, dass Metformin bei Einnahme während des ersten Trimesters bei PCOS-Patientinnen vermehrt zu Fehlbildungen führt (48,101). Auch bei GDM-Patientinnen, bei denen Metformin zwischen der 20. und 33. SSW eingesetzt und bis zum Ende der Schwangerschaft gegeben worden war, zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Kindsentwicklung im Vergleich zur Kontrollgruppe, die ausschließlich mit Insulin behandelt wurde (89).

Metformin ist bei der GDM-Therapie mit Insulin hinsichtlich des neonatalen Outcome vergleichbar. Zudem wurde bisher kein Indiz für eine teratogene Wirkung von Metformin gefunden. (48,102,103)

Auch tierexperimentell lässt sich bei nicht diabetischen Mäusen unter Metformin-Therapie ab dem ersten Tag ihrer Schwangerschaft keine erhöhte Anzahl an Embryopathien feststellen (104).

In Langzeitbeobachtungen konnte nach zwei Jahren Beobachtungszeit kein Gewichtsunterschied der Kinder von GDM-Müttern, je nach Behandlung mit Metformin oder Insulin, festgestellt werden. Unterschiede zeigten sich jedoch in der Fettverteilung. Der Gesamtfettgehalt war in beiden Gruppen identisch. Die Kinder von mit Metformin behandelten Müttern wiesen jedoch mehr subkutanes und weniger viszerales Fett auf, was sich im Sinne einer günstigeren Fettverteilung interpretieren lässt. (89,105)

Die neurologische Entwicklung von Kindern im Alter zwischen 1,5-2,5 Jahren, die in der Schwangerschaft Metformin ausgesetzt waren, scheint im Vergleich zu Kindern von mit Insulin behandelten Müttern ebenfalls vergleichbar (106).

Auf der Grundlage bisheriger Studien lassen sich somit keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung für den Fetus, unter Metformin-Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft, ableiten. Dazu bedarf es aber weiterer intensiver Studien und Untersuchungen, insbesondere muss in zukünftigen Studien auf die Einnahmedauer über die gesamte Schwangerschaft fokussiert werden.

### **1.3.3 Ausblick auf mögliche weitere Einsatzgebiete außerhalb der Diabetes-Therapie**

Metformin spielt neben der Typ 2 DM-Therapie nicht nur beim GDM und in der Kinderwunschbehandlung eine zunehmend wichtige Rolle. In den letzten Jahren werden laufend neue Studienergebnisse zu den Einsatzgebieten und Effekten von Metformin publiziert, die unter anderem weit über den bisherigen klassischen Einsatz hinausgehen. Im Folgenden werden mögliche neue Anwendungsbereiche und Einsatzmöglichkeiten kurz dargestellt.



## **Einsatz in der Adipositas-Therapie**

Metformin senkt im Vergleich zu anderen Medikamenten oder dem Ausgangsniveau signifikant das Gewicht bei Patienten mit Typ 2 DM und übergewichtigen Patienten ohne Diabetes (107). Es beeinflusst zudem das Nüchtern-Insulin, Leptin und LDL(Low-Density-Lipoprotein)-Cholesterin positiv (108). Insbesondere Patienten mit nachgewiesener Insulinresistenz verlieren unter Metformin-Therapie signifikant mehr an Gewicht (109).

## **Einsatz in der Krebs-Therapie**

Hinweise für einen positiven Effekt von Metformin kommen auch aus der aktuellen Krebsforschung. Belege hierfür zeigen sich in Studien zum Nierenzellkarzinom (110), gynäkologischen Tumoren (111), Harnblasenkarzinom (112), Prostatakarzinom (113) und zu kolorektalen Karzinomen (114). Auch beim Glioblastom konnte eine Zunahme der progressionsfreien Zeit, bei mit Metformin behandelten Diabetes-Patienten, beobachtet werden. So korreliert bei Glioblastom-Patienten beispielsweise eine Hyperglykämie mit einer verringerten Überlebensrate. (115)

Ob eine Metformin-Therapie bei nicht diabetischen Patienten ebenfalls einen positiven Effekt in der Onkologie aufweist oder ob hauptsächlich die durch das Metformin korrigierte Hyperglykämie oder Insulinresistenz das Outcome der Krebs-Therapie verbessert, muss in weiteren Studien noch genauer untersucht werden.

## **Einsatz in der Therapie männlicher Sterilität**

Daten aus neueren Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen männlicher Sterilität und einem auffälligen Zuckerstoffwechsel (116–118).

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes konnte im Gegensatz zu gesunden Probanden eine geringere Anzahl an progressiv motilen Spermien festgestellt werden (118).

Männer mit einer Hyperinsulinämie und ihre unauffälligen Partnerinnen erreichten bei einer IVF-Behandlung eine geringere Fertilisationsrate und eine signifikant geringere Schwangerschaftsrate als die Vergleichsgruppe (116). Eine Therapie mit Metformin

erhöhte bei Männern mit Hyperinsulinämie die Anzahl an morphologisch normal geformten Spermien von 3,9% auf 5,5% (117).

## 2. Eigene Untersuchung

### 2.1 Fragestellung

Die durchgeführte Studie bezieht sich auf ein Patientenkollektiv von 59 Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und positiver Abortanamnese, die im Zeitraum von 07/2011 – 12/2013 in der Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita behandelt wurden und in diesem genannten Zeitraum erneut schwanger wurden.

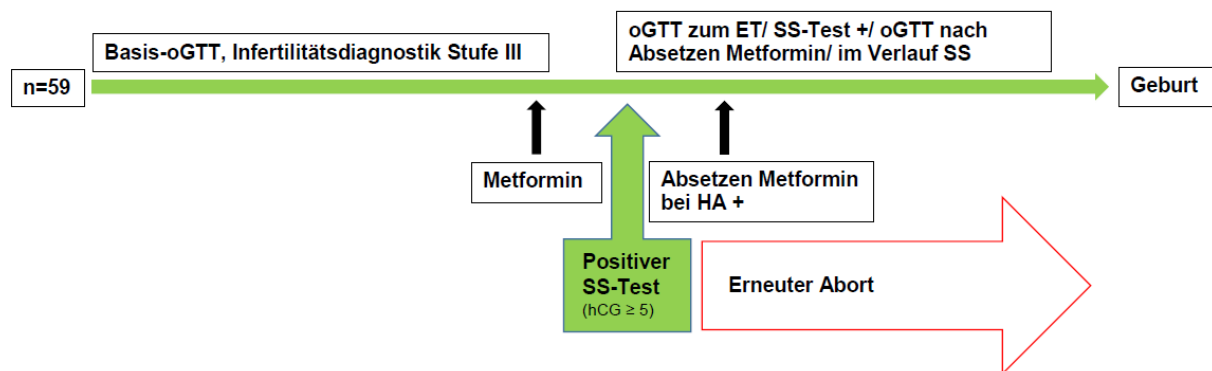
Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz von Glukose-/Insulinstoffwechselstörungen bei diesen Patientinnen mit habituellen Aborten zu evaluieren. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer präkonzeptionellen Glukose-/Insulinstoffwechselstörung (GSS/IR) sowie eines, gegebenenfalls frühzeitigen, GDM bei diesen Patientinnen untersucht. Als sekundäre Fragestellung interessierte, inwieweit die präkonzeptionelle Gabe von Metformin in der Phase des Kinderwunsches die Inzidenz von GDM (auch in Form eines früheinsetzenden GDM = FREGDM) oder das Schwangerschaftsoutcome positiv oder negativ beeinflusste.

Im Rahmen einer GSS wird in der vorliegenden Untersuchung auch die Glukosedynamik genannt, näher betrachtet und deren Bedeutung analysiert. Zur Beurteilung einer GSS/IR wurde die allgemein bekannte Definition (D) um die, gemeinsam mit der Arbeitsgruppe FREGDM festgelegte, empirische Definition (eD) ergänzt und diese jeweils gegenübergestellt. Ein Überblick über die allgemein bekannte und empirische Definition ist in Tabelle 1.2.5 – 2 zu finden.

## 2.2 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv, nicht-interventionell und nicht-kontrolliert, mit Daten der Fachklinik profertilita durchgeführt. Ausgewertet wurden Daten von 59 Patientinnen, die sich im Zeitraum von 07/2011 – 12/2013 zur Diagnostik bei habitueller Abortneigung vorstellten und bei denen sich in besagtem Zeitraum eine erneute Schwangerschaft einstellte.

**Abb. 2.2:** Routinemäßiger Behandlungsablauf in der Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita und ausgewertetes Kollektiv



*oGTT: oraler Glukosetoleranztest (75g)*

*SS: Schwangerschaft*

*ET: Embryotransfer*

*HA +: positive Herzaktion*

*n: absolute Anzahl*

*MD: Missing Data*

Bei der Auswertung wurde zwischen primärer und sekundärer Infertilität unterschieden. Eine primäre Infertilität lag bei Patientinnen vor, bei denen es noch nie zu einer fortlaufenden Schwangerschaft mit Geburt gekommen war. Andernfalls war die Infertilität sekundär. Diese Definition lehnt sich an die S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort“ an, in der, gemäß Li et al., zwischen primären und sekundären wiederholten Spontanaborten (WSA) unterschieden wird (3,9).

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die aufgrund einer Infertilität sowie einer positiven Anamnese bezüglich des Auftretens von habituellen Aborten im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.12.2013 die Fachklinik profertilita aufsuchten und im genannten Zeitraum schwanger wurden. Bei allen Patientinnen lag eine primäre oder sekundäre Infertilität vor.

Die Einschlusskriterien basierten auf mindestens zwei Aborten in der Vorgeschichte und zumindest einem weiteren Konzeptionszyklus bei profertilita mit einem Anstieg des humanen Choriongonadotropins (hCG) auf  $\geq 5\text{U/l}$  im Zeitraum 07/2011 – 12/2013. Es wurde für die vorliegende Arbeit jeweils der erste Schwangerschaftszyklus (hCG  $\geq 5\text{U/l}$ ) nach dem Erstgespräch bei profertilita analysiert.

Als Abort wurden sowohl klinische Schwangerschaften als auch biochemische Schwangerschaften mit einem hCG von  $\geq 5\text{U/l}$ , definiert. Klinische Aborte lagen bei einem Abgang nach der rechnerisch 6. SSW oder ab positiver Herzaktion im Ultraschall vor (s. Tab. 2.3.6 – 2). Ebenfalls wurden als Aborte gleichermaßen konsekutive als auch nicht direkt aufeinander folgende Schwangerschaftsabgänge gewertet. Schwangerschaftsabgänge mit der Geburt eines toten Kindes  $\geq 500\text{g}$  wurden nicht als Abort, sondern als Totgeburt eingestuft. Zudem wurden Extrauterin graviditäten (EUG) und Abruptiones als Abort gewertet, wobei die Patientinnen mit Abruptiones zusätzlich immer auch noch mindestens zwei Spontanaborte in ihrer Anamnese aufwiesen.

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen von der retrospektiven Analyse wurden Patientinnen mit weniger als zwei Aborten in ihrer Vorgeschichte oder mit Schwangerschaftsabgängen mit einem vorherigen hCG-Anstieg unter  $5\text{U/l}$ . Patientinnen mit klinischen Auffälligkeiten wie beispielsweise einer Gerinnungsstörung, PCO-Syndrom und komplizierter geburtshilfflicher Anamnese wie EUGs oder weiteren Besonderheiten wurden bei der

Analyse in einer eigenen Auswertungskategorie erfasst. Ein vorbestehender DM wurde nicht als Ausschlusskriterium definiert.

### **2.3.3 Patientenerfassung**

Die Patientenerfassung erfolgte in der Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita (Prof. Dr. med. M. Bals-Pratsch, M. Sc.; Dr. med. A. Eder, M. Sc.) in Regensburg (Hildegard-von-Bingen-Str. 1, 93053 Regensburg) im Zeitraum von 2014 bis 2016. Alle Daten der Patientinnen (Labordaten, Anamnesen, Behandlungszyklen, Behandlungsverlauf, externe Befunde) waren über die Praxissoftware MedITEX (CRITEX GmbH, Stobäusplatz 4, 93047 Regensburg) archiviert. Von Patientinnen, bei denen die Erstvorstellung vor der Praxisgründung im Juli 2011 lag, waren die Erstanamnese und die ersten Behandlungszyklen teilweise noch nicht in MedITEX enthalten. Für diese Patientinnen wurden die fehlenden Daten durch Recherche über das damals benutzte Softwareprogramm MEDISTAR der Altpraxis Kinderwunschzentrum Regensburg (Hemauerstr. 1, 93047 Regensburg) ergänzt. Fehlende Geburts- und Kindsdaten sowie oGTT-Befunde und Arztbriefe wurden bei den betreuenden Diabetologen, Gynäkologen und Geburtskliniken telefonisch erfragt und gegebenenfalls per Fax an profertilita übermittelt.

### **2.3.4 Datenerhebung**

Um die Abort-Patientinnen mit einem Konzeptionszyklus bei profertilita im besagten Zeitraum für diese Analyse zu eruieren und einen vollständigen Patienteneinschluss zu gewährleisten, erfolgte die Erhebung des Datenpools gemeinsam mit zwei weiteren Doktorandinnen der Arbeitsgruppe FREGDM nach definierten Kriterien und unter mehrfacher Kontrolle auf Vollständigkeit und Richtigkeit. Zu der Doktorandengruppe gehören neben der Autorin dieser Arbeit auch Dr. med. Helena Class („Patientinnen mit Spontankonzeption“) und Katrin Nebas („PCOS-Patientinnen“). Die Zuordnung zu einem der analysierten Themenbereiche und Patientinnenkollektive (Spontankonzeption, PCOS, RSA) erfolgte gemeinsam in einer dafür vorgesehenen

Excel-Tabelle. Anschließend folgte das Sammeln der einzelnen Daten entsprechend der Auswertungskategorien wieder ausschließlich durch die Autorin dieser Arbeit selbst in einer getrennten Excel-Tabelle, der sogenannten Auswertungstabelle.

Zur Wahrung der Schweigepflicht und der Vertraulichkeit der Patientinnendaten wurden Namen mittels einer eindeutigen Identifikationsnummer (ID) verschlüsselt.

## 2.3.5 Diagnostik

Bei den Patientinnen wurde präkonzeptionell, nach ausführlicher Anamnese, eine Infertilitätsdiagnostik Stufe III einschließlich eines präkonzeptionellen oGTTs (Basis-oGTT) mit IR-Testung durchgeführt.

Die Anamnese umfasste Aspekte wie Alter, Gewicht, Gravidität/Parität, Aborte, GDM in früheren Schwangerschaften, Zyklusunregelmäßigkeiten, Hyperandrogenämie, eigene Vorerkrankungen, präexistenten Risiken für GDM/RSA und familiäre Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes.

**Tab. 2.3.5:** Stufendiagnostik im Rahmen des Kinderwunsches gemäß des Vorgehens bei profertilita – Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin (119)

<b>Stufendiagnostik I</b> <i>bei Kinderwunsch ≤ 12 Monate</i> <i>Patientin ≤ 34 Jahre</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sterilitätsanamnese</li> <li>- Infektionsdiagnostik (wie Röteln, VZV, etc.)</li> <li>- Zyklusdiagnostik</li> <li>- Körperliche Untersuchung</li> <li>- Vaginalsonographie</li> <li>- Beratung</li> <li>- Stoffwechseldiagnostik bei GDM-Risiko</li> </ul>
<b>Stufendiagnostik II</b> <i>bei Kinderwunsch &gt; 12 Monate</i> <i>und/oder</i> <i>Patientin &gt; 35 Jahre</i> <i>(bei Kinderwunsch &lt; 12 Monate:</i> <i>kurativ)</i>	Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormondiagnostik</li> <li>- Operative Diagnostik</li> <li>- Spermogramm</li> </ul>
<b>Stufendiagnostik III</b> <i>bei sterilitätsrelevanten</i> <i>körperlichen oder Laborbefunden</i>	Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorbereitung auf ART (Mikrobiologie, Thrombophilie-/Zytologie-/Infektionsdiagnostik wie Hepatitis, HIV)</li> <li>- Kontrollspermogramm mit Mikrobiologie</li> </ul>

Bei allen Patientinnen erfolgte standardmäßig eine vaginale Ultraschalluntersuchung zur sonografischen Beurteilung des Uterus und der Ovarien. Dabei stand insbesondere die Diagnostik polyzystischer Ovarien und die Beurteilung der ovariellen Reserve sowie des uterinen Faktors (wie beispielsweise Fehlbildungen, Myome, etc.) im Vordergrund. Die Diagnose eines PCOS wurde entsprechend den ESHRE/ASRM-Kriterien von Rotterdam aus dem Jahr 2003 gestellt (120).

In den laborchemischen Untersuchungen wurden unter anderem Parameter zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion und zum Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis (Thyreoperoxidase-Antikörper = TPO-Ak, Thyreoglobulin-Antikörper = Tg-Ak) sowie Parameter zur Bewertung der Blutgerinnung gemessen. Bei Auffälligkeiten der Blutgerinnung erfolgte die Überweisung an einen Hämatologen/in. Bei anderen Auffälligkeiten wurden Spezialisten aus anderen Fachdisziplinen hinzugezogen.

## **Labordiagnostik**

Alle von profertilita durchgeführten Laboruntersuchungen erfolgten im SYNLAB Regensburg (SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Regensburg, Zweigniederlassung der SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Weiden GmbH, Hildegard-von-Bingen-Str. 1, 93053 Regensburg).

## **Glukose-/Insulinspiegelmessung durch den 75g-oGTT**

Die Durchführung des Basis-75g-oGTT mit IR-Testung erfolgte bei den Patientinnen nach dem Erstgespräch und vor Einleitung einer Therapie. Ein präexistenter DM sowie Störungen im Glukose-/Insulinstoffwechsel konnten dadurch schon vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen beziehungsweise erkannt werden. Im Rahmen des Basis-oGTTs wurden neben den Glukose- und Insulinwerten zum Zeitpunkt nüchtern, nach einer und nach zwei Stunden zudem der HOMA-Index und der ISI, als Indikatoren für eine Insulinresistenz, sowie die Glukosedynamik bestimmt und ausgewertet. Die Werte für den HOMA-Index und ISI wurden, soweit vorhanden, direkt



aus dem Labordatenblatt aus MedITEX übernommen. Ansonsten wurden sie über folgende Formeln berechnet:

$$\text{HOMA} = \text{Glc-nüchtern} * \text{Insulin-nüchtern} * \frac{0,0555}{22,5}$$

$$\text{ISI} = \frac{10000}{\sqrt{\text{Glc-nüchtern} * \text{Insulin-nüchtern} * \frac{\text{Glc-1h-Wert} + \text{Glc-2h-Wert}}{2} * \frac{\text{Insulin-1h-Wert} + \text{Insulin-2h-Wert}}{2}}}$$

Als pathologisch wurde ein HOMA-Index  $\geq 2$  und ein Wert für den ISI  $< 6$  eingestuft.

In dieser Studie wurde die Diagnose einer präkonzeptionellen Glukosestoffwechselstörung bei Überschreiten der Grenzwerte für GDM, einer abnormen Nüchternglukose (IFG), einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) oder einer gestörten Glukosedynamik entsprechend der empirischen Definition (eD) gestellt (s. Tab. 1.2.5 – 2). Als Insulinresistenz wurde ein auffälliger Wert für HOMA oder ISI sowie das Überschreiten eines, gemeinsam mit der AG FREGDM festgelegten, Insulinwertes zu den Messzeitpunkten des oGTTs (nüchtern  $> 10\text{mU/l}$ , 1h-Wert  $> 50\text{mU/l}$ , 2h-Wert  $> 25\text{mU/l}$ ) gewertet. Diesen in dieser Studie herangezogenen empirischen Definitionen (eD) einer Glukosestoffwechselstörung oder Insulinresistenz wurde die in der Literatur bisher gängige Definition (D) gegenübergestellt (s. auch Tab. 1.2.5 – 2: Definitionen GSS und IR; Tab. 1.2.5 – 1: Grenzwerte Glukose/Insulin für Konzeptionswunsch entsprechend der empirischen Grenzwerte).

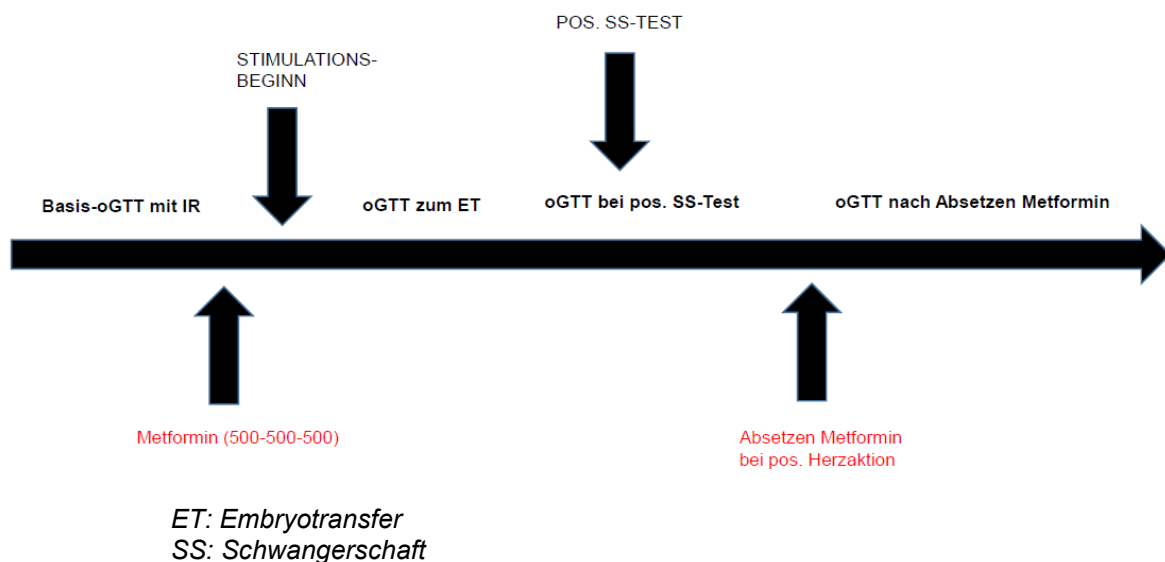
Bei anamnestischen Risikofaktoren für einen GDM (wie beispielsweise PCOS, habituelle Abortneigung, etc.) oder präkonzeptionellen Auffälligkeiten im Glukose-/Insulinstoffwechsel wurde die Behandlung mit Metformin im Off-Label-Use begonnen. Nach Feststellung einer Schwangerschaft mittels nachweisbarem hCG-Wert, der für die Erhaltung einer Schwangerschaft von Bedeutung ist, oder zum Zeitpunkt des Embryotransfers (ET, laut EuGH/BAG Beginn der Schwangerschaft und des Kündigungsschutzes) (121,122), erfolgte unverzüglich ein oGTT in der Schwangerschaft. Für die Diagnosestellung eines GDM wurden die Diagnosegrenzwerte nach IADPSG-Konsensus-Empfehlung entsprechend der Praxisleitlinie angewandt (34). Wenn einer der Schwangerschafts-oGTTs auffällig war, wurde ein GDM diagnostiziert, wobei jeweils ein auffälliger Wert pro oGTT zur Diagnosestellung genügte. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft wurde, zu festgelegten Messzeitpunkten, bei bis dahin unauffälligen Glukosewerten, der oGTT

wiederholt. Waren die oGTTs vor der 24. SSW unauffällig, wurde laut Leitlinie der DDG und DGGG ein erneuter 75g-oGTT zwischen der 24+0 und der 27+6 SSW durchgeführt (34). Bei Diagnose eines FREGDM/GDM wurden die Patientinnen diabetologisch mitbetreut und die Therapie entsprechend eingestellt.

Die Glukose- und Insulinspiegelmessungen der 75g-oGTTs erfolgten aus venösem Blut, das standardisiert aus einem peripheren venösen Verweilkatheter entnommen wurde. Die erste Probe wurde nüchtern, die Werte nach 60 und 120 Minuten wurden nach dem Trinken einer fertig gemischten 75g Glukoselösung (ACCU-CHEK ® von Roche) gemessen.

Die Glukosemessungen bei den oGTTs während der Schwangerschaft erfolgten seit April 2013 mit Glukoexakt-Röhrchen (Sarstedt S-Monovette ® GlucoEXACT). Diese messen etwa 5,5% höhere Werte und ermöglichen dadurch mit höherer Sicherheit einen GDM in der Schwangerschaft nicht zu übersehen (123).

**Abb. 2.3.5:** oGTT-Zeitpunkte im Behandlungszyklus bei profertilita



Um Störfaktoren zu vermeiden und die standardisierte Durchführung des oGTTs, wie in der Leitlinie gefordert, zu gewährleisten, sollten die Patientinnen während der gesamten Testdauer die Praxis nicht verlassen.

Da die Analyse retrospektiv erfolgte, lagen nicht für alle Patientinnen zu allen vorgegebenen Zeitpunkten oGTTs vor. Bei Mitbetreuung durch einen Diabetologen/Gynäkologen wurden gegebenenfalls die oGTTs in den jeweiligen Praxen durchgeführt und diese sowie die Arztbriefe zur Auswertung angefordert. Eine prophylaktische Metformin-Gabe konnte nicht bei allen Patientinnen trotz anamnestischer Risikofaktoren für GDM (wie habituelles Abortleiden) gestartet werden, da einige Patientinnen bereits im Diagnosezyklus schwanger wurden.

### **2.3.6 Auswertungskategorien**

Im Folgenden werden die einzelnen Kategorien, nach denen die 59 retrospektiv erfassten Patientinnen untersucht wurden, genauer beschrieben:

#### **Patientinnendaten**

Name, Patienten-ID und Geburtsdatum dienten dazu, entsprechende Daten, Werte, Anamnesen, Befunde und Behandlungsverläufe in MedITEX zu recherchieren. Um die Anonymität der Patientinnen zu gewährleisten, erfolgte die anschließende Auswertung namenlos über eine entsprechende Patienten-ID.

#### **Alter**

Das Alter der Patientinnen zum Konzeptionszeitpunkt wurde aus Geburtsdatum und Zeitpunkt der Feststellung einer Schwangerschaft minus 14 Tage berechnet.

#### **Risikofaktoren für Gestationsdiabetes (GDM)**

Aus der Anamnese wurden Risikofaktoren für einen GDM entsprechend der Leitlinie Gestationsdiabetes von DDG und DGGG erfragt (34). Dabei wurden ein GDM in einer

früheren Schwangerschaft und ein erhöhtes familiäres Risiko bei einer Diabetes-Erkrankung bei Eltern/Geschwistern und abweichend von der Leitlinie auch bei Großeltern/Tanten/Onkeln erfasst.

## **Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)**

Die Diagnose PCOS wurde bei Erfüllung von zwei der drei Rotterdam-Kriterien gestellt (120):

- A-/Oligomenorrhoe (Zykluslänge von > 35 Tagen)
- Hyperandrogenämie und/oder Androgenisierung
- polyzystische Ovarien ( $\geq$  zwölf antrale Follikel in mindestens einem Ovar)

Das Kriterium der laborchemischen Hyperandrogenämie wurde nur bedingt berücksichtigt, da eine einheitliche Beurteilung aufgrund der unterschiedlichen Blutabnahmezeitpunkte im Zyklus der Patientinnen mit Anstieg der Androgene postovulatorisch schwierig gewesen wäre. Eine laborchemisch relevante Hyperandrogenämie ist zudem meist mit klinischen Zeichen der Androgenisierung assoziiert.

## **Body-Mass-Index (BMI)**

Der BMI war im Datenblatt in MedITEX angegeben und konnte entsprechend übernommen werden. Der BMI basiert auf der Berechnung des folgenden Quotienten:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Der BMI dient zur Abschätzung des Grades der Adipositas einer Patientin.

**Tab. 2.3.6 – 1:** Einteilung Übergewicht, modifiziert nach der deutschen Adipositas Gesellschaft (124)

	<b>BMI</b>
<b>Untergewicht</b>	< 18,5
<b>Normalgewicht</b>	18,5-24,9
<b>Präadipositas</b>	25-29,9
<b>Adipositas Grad I-III</b>	≥ 30

## Gravidität

Entsprechend der Erstanamnese wurde die Anzahl an klinischen Schwangerschaften ermittelt. Biochemische Schwangerschaften (bis zur 6. SSW und sonografisch keiner dokumentierten Herzaktion) wurden nicht in diese Kategorie eingeordnet, sondern getrennt erfasst.

## Parität

Entsprechend der Erstanamnese wurde die Anzahl an Geburten, einschließlich Totgeburten eines Kindes ≥ 500g, unter dem Begriff Parität zusammengefasst. Ebenso wurden, soweit bekannt, Details zu früheren Schwangerschaften wie Geburtsgewicht und kongenitale Auffälligkeiten des Kindes miterfasst.

## Aborte

Entsprechend der Erstanamnese wurde die Anzahl an Aborten ermittelt und zwischen klinischen und biochemischen Schwangerschaftsabgängen unterschieden. Auch Extrauteringraviditäten und Abruptioes wurden in diese Kategorie eingestuft

**Tab. 2.3.6 – 2:** Unterteilung biochemischer und klinischer Abort für die vorliegende Arbeit, angelehnt an die gängige Einteilung entsprechend Kolte et al. (5)

Biochemischer Abort	Klinischer Abort
hCG $\geq$ 5U/l + Abort $\leq$ 6. SSW ohne positive Herzaktion im Ultraschall	Abort ab 7. SSW oder Abort $<$ 7. SSW mit positiver Herzaktion im Ultraschall

Die Aborte galten als konsekutiv, wenn sie direkt aufeinander folgend auftraten, ohne dass zwischenzeitlich eine fortlaufende Schwangerschaft eingetreten war.

## Details zur Konzeption, Behandlungszyklus und Schwangerschaftsverlauf

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen kam es entweder spontan („Verkehr zum Optimum“ (VZO)), nach Hormonstimulation mit intrauteriner Insemination (IUI), nach einem Embryotransfer (ET) nach vorausgehender Befruchtung mit IVF oder ICSI oder nach ET mit vorausgehender Auftaubehandlung (nach vorheriger IVF/ICSI) zu einer Schwangerschaft.

Im analysierten Schwangerschaftszyklus wurden Details zum Start einer eventuellen assistierten Reproduktionstherapie (ART), den verabreichten Medikamenten und der präkonzeptionellen Dauermedikation dokumentiert.

Als Datum des positiven Schwangerschaftstests wurde der Zeitpunkt der Messung eines hCG-Wertes über 5U/l oder der Zeitpunkt eines positiven Schwangerschaftstests durch die Patientin selbst herangezogen.

Bei der Geburt eines Kindes wurden Entbindungsmodus, Größe, Gewicht und Geschlecht des Kindes dokumentiert. Zudem wurde die SSW zum Zeitpunkt der Entbindung, Schwangerschafts-/Geburtskomplikationen sowie der Gesundheitszustand des Kindes erfasst.

Bei einem Abort wurde die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Abortes erfasst und nach oben beschriebenen Kriterien als klinisch oder biochemisch

eingearbeitet. Des Weiteren wurde erfasst, ob eine genetische Analyse des Aborts durchgeführt wurde und dessen Ergebnis erfasst.

## **Gestationsdiabetes (GDM)**

Zur Diagnose eines GDM wurden die Diagnose-Grenzwerte nach der IADPSG-Konsensus-Empfehlung entsprechend der Leitlinie der DDG und DGGG verwendet (34). Erfolgte die oGTT-Diagnostik extern bei Mitbetreuung durch einen Diabetologen/Gynäkologen wurde die Diagnose aus dem Arztbrief entnommen oder über die angeforderten oGTTs/bei Insulinbedarf während der Schwangerschaft gestellt. Die Diagnosestellung erfolgte unabhängig von der SSW. Zudem wurde bei der Diagnose GDM die entsprechende Therapie dokumentiert. Bei Patientinnen, die unter Einnahme von Metformin auf GDM getestet wurden und einen unauffälligen Test zeigten, wurde die Diagnose GDM nicht gestellt.

## **Metformin**

Die positive RSA-Anamnese allein stellte für profertilita bereits die präkonzeptionelle Behandlungsindikation mit Metformin nach der Durchführung eines Basis-oGTTs dar. Es wurde ausgewertet, ob, ab welchem Zeitpunkt und in welcher maximalen Dosierung (Standarddosierung 500-500-500) die Patientinnen Metformin erhielten.

## **Nebenerkrankungen**

- Schilddrüsenerkrankungen: Eine Autoimmunthyreoiditis wurde vermutet, wenn der Wert für TPO-/Tg-AK  $\geq 60$  U/ml betrug. Die Thyroxin-Einnahme wurde dokumentiert. Zudem wurde zum Ausschluss einer Hypo-/Hyperthyreose das TSH gemessen.
- Rheumatische Erkrankungen: Unter Rheumatischen Erkrankungen wurden nur von Spezialisten/Fachärzten/Rheumatologen gestellte Diagnosen aufgeführt.

- Gerinnungsstörungen: Diese wurden im Hinblick auf ihre Thromboseneigung gewertet, wenn eine Behandlungsindikation (mit ASS, Heparin) bestand. Eine Differenzierung zwischen homo- und heterozygoten Thrombophilien erfolgte nicht.
- Chromosomenstörung: Als chromosomale Auffälligkeit wurden Translokationen bei einem Elternteil gewertet. Auch ein Abort wurde bei nachgewiesener Translokation als chromosomal auffällig bewertet.

**Tab. 2.3.6 – 3:** Überblick über gewertete Thrombophilien

<b>Gewertete Thrombophilien</b>
Faktor-V-Leiden-Mutation
Prothrombin-Polymorphismus
Protein-C-/S-Mangel
Antiphospholipid-Antikörper

## **Abortursache unabhängig des Stoffwechsels**

Die Untersuchung der Bedeutsamkeit des Glukosestoffwechsels für das Abortgeschehen stellte ein wesentliches Ziel der vorliegenden Studie dar. Um andere Ursachen für das wiederholte Auftreten von Fehlgeburten auszuschließen, wurden diese in einer getrennten Kategorie zusammenfasst. Diese beinhaltet:

- Chromosomenstörungen
- Gerinnungsstörungen
- Verwandtschaftsverhältnis des Paares
- Uterus bicornis/myomatosus
- Endometriose
- (latente) Hypothyreose/Autoimmunthyreoiditis (bei Behandlungsindikation mit Thyroxin)
- Psychische Erkrankung in Form einer Bulimie
- Hormonstörung in Form einer Hyperprolaktinämie



## 2.4 Statistik

Die Daten der in diese Untersuchung aufgenommenen 59 Patientinnen wurden in der oben beschriebenen Excel-Tabelle (sog. Auswertungstabelle) gesammelt und die einzelnen Auswertungskategorien mit Zahlenvariablen kodiert. Statistische Analysen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Statistiker Florian Zeman (Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg). Die Auswertungen wurden in der Excel-Tabelle selbst und mit dem Statistikprogramm SPSS 24.0 durchgeführt. Die Daten wurden hierfür aus der Excel-Tabelle in SPSS exportiert. Zur deskriptiven Darstellung der Daten werden für kontinuierliche Variablen (z.B. Alter) Mittelwert und Minimum/Maximum angegeben; kategoriale Variablen werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Zum Vergleich zwischen zwei Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Kategoriale Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zwischen zwei Gruppen verglichen. Zum Vergleich von abhängigen kategorialen Variablen (z.B. zwei verschiedene Definitionen der Glukosestoffwechselstörung) wurde der McNemar-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

## 2.5 Ethikvotum

Unter dem Antragstitel: „Früh einsetzender Gestationsdiabetes als Ursache für rezidivierende Spontanaborte: Schwangerschaftsverlauf und -ausgang nach Diagnostik und Therapie“ wurde vor Beginn der Datenanalyse ein Votum der Ethikkommission der Universität Regensburg für die retrospektive Datenauswertung beantragt. Hierfür wurde der Ethikkommission die Art des Studientyps, eine kurze Projektbeschreibung, ein Prüfplan, das Forschungsvorhaben, Einschluss-/ Ausschlusskriterien sowie die Methodik kurz beschrieben und vorgelegt. Außerdem wurden der Ethikkommission ein kurzes Literaturverzeichnis zum Forschungsprojekt, die Vorlage zur Datenschutzerklärung, das Ethikvotum der Bayerischen Landesärztekammer zum präkonzeptionellen Einsatz von Metformin im Off-Label-Use vom 12.10.2009, das Praxishandbuch von 2006 und eine Erklärung von Prof. Dr. M. Bals-Pratsch, M. Sc. übermittelt.

Am 27.06.2014 erfolgte die zustimmende Bewertung der Ethikkommission der Universität Regensburg für die retrospektive Datenerhebung und -auswertung.

Das Votum der Ethikkommission ist im Anhang dieser Arbeit beigelegt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Patientinnencharakteristika

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Dissertation 59 Patientinnen mit der Diagnose habituelle Abortneigung und einer erneuten Schwangerschaft nach dem Erstgespräch im Kinderwunschzentrum profertilita retrospektiv erfasst.

Die folgende Tabelle stellt einen Überblick über das ausgewertete Patientinnenkollektiv und die jeweils analysierten wichtigsten Parameter, inklusive der Anzahl der fehlenden Daten (MD), dar.

**Tab. 3.1:** Überblick über das ausgewertete Patientinnenkollektiv, Anzahl der Basis-oGTTs mit Insulinresistenztestung (IR-Testung), oGTTs in der Schwangerschaft, Metformin-Therapie, Anzahl der Geburten und erneute Aborte sowie der fehlenden Daten (MD)

<i>n</i> = 59	Anzahl der Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv von 59 Patientinnen
<b><i>Basis-oGTT mit IR-Testung</i></b>	<i>n</i> = 57 (MD = 2)
<b><i>oGTT/GDM-Diagnostik im Verlauf der SS*</i></b>	<i>n</i> = 55 (MD = 4)
<b><i>Präkonzeptionelle Metformin-Therapie</i></b>	<i>n</i> = 45 (MD = 0)
<b><i>Erfolgreiche SS* mit Geburt eines Kindes</i></b>	<i>n</i> = 31 (MD = 1)
<b><i>Erneuter Abort**</i></b>	<i>n</i> = 23 (MD = 1)

\* Schwangerschaft

\*\* biochemische SS-Abgänge + klinische Aborte

Von den insgesamt 59 Patientinnen lag bei 57 ein präkonzeptionell durchgeführter Basis-oGTT vor. Da eine Schwangerschaft zum Teil sehr rasch eintrat, fällt bei zehn dieser Patientinnen der Zeitpunkt des Basis-oGTTs mutmaßlich in den Zeitraum der Konzeption oder gegebenenfalls Frühschwangerschaft. Die positive Gravidität war aber zum Testzeitpunkt noch nicht bekannt.

Bei 55 Patientinnen sind die in der Schwangerschaft durchgeführten oGTTs dokumentiert worden (bei profertilita selbst durchgeführt, Arztbrief Diabetologie oder Gynäkologie).

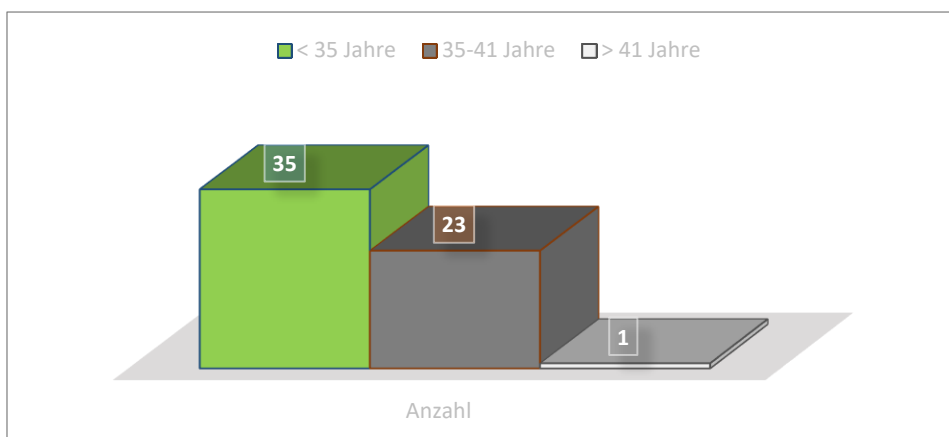
Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Patientinnencharakteristika beschrieben.

### 3.1.1 Alter und Body-Mass-Index (BMI)

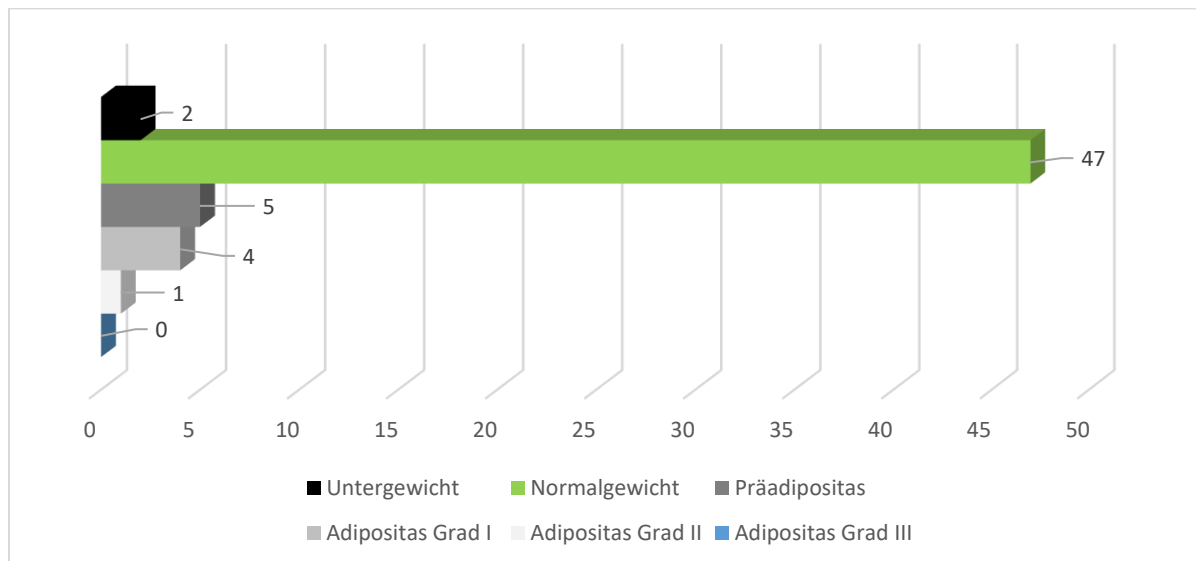
Das Alter der Patientinnen zum Konzeptionszeitpunkt lag im Mittelwert bei 33,7 Jahren, mit einem Maximalwert von 42 und einem Minimalwert von 23 Jahren. Die Altersverteilung lässt sich aus Abbildung 3.1.1 – 1 entnehmen.

Der BMI der Patientinnen schwankte im Bereich zwischen 17,7 – 35,4kg/m<sup>2</sup> mit einem Mittelwert von 23,0kg/m<sup>2</sup>. Eingeteilt in die WHO-BMI-Gruppen (s. Tab. 2.3.6 – 1) zeigt sich die in Abbildung 3.1.1 – 2 dargestellte Gewichtsverteilung.

**Abb. 3.1.1 – 1:** Altersverteilung (n = 59)



**Abb. 3.1.1 – 2:** Anzahl der Patientinnen eingeteilt in die WHO-Gewichtsklassen (n = 59)



### 3.1.2 Parität und Aborte

Die in der Erstanamnese der Patientinnen erfasste Anzahl an Graviditäten, biochemischen Schwangerschaften, Geburten und Anzahl an Aborten sowie EUGs wird in folgender Tabelle aufgeführt:

**Tab. 3.1.2 – 1:** Anamnestische Schwangerschaften und Aborte (Mittelwert) der Studienpopulation (n = 59)

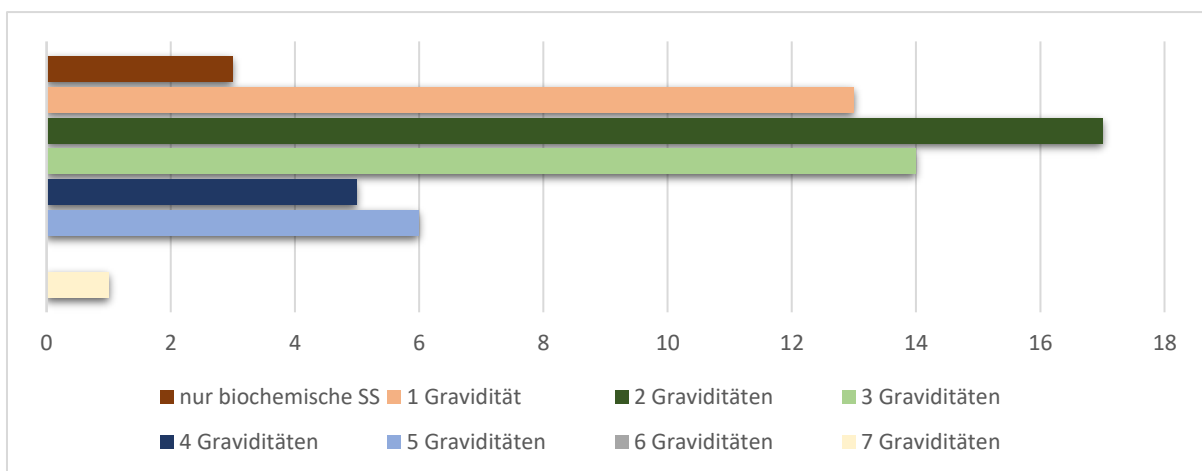
n=59	Biochemische SS	Gravida	Para	Aborte	EUG
<b>Mittelwert (Minimum-Maximum)</b>	0,75 (0-3)	2,47 (0-7)	0,39 (0-3)	2,86 (2-7)	0,31 (0-5)

Insgesamt erlitten acht Patientinnen anamnestisch bereits eine oder mehrere EUGs. Der Mittelwert dieser acht Patientinnen lag bei 2,25 EUGs (Minimum-Maximum: 1 – 5).

Fünf Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie von mindestens zwei Fehlgeburten nur auf der Grundlage von EUGs.

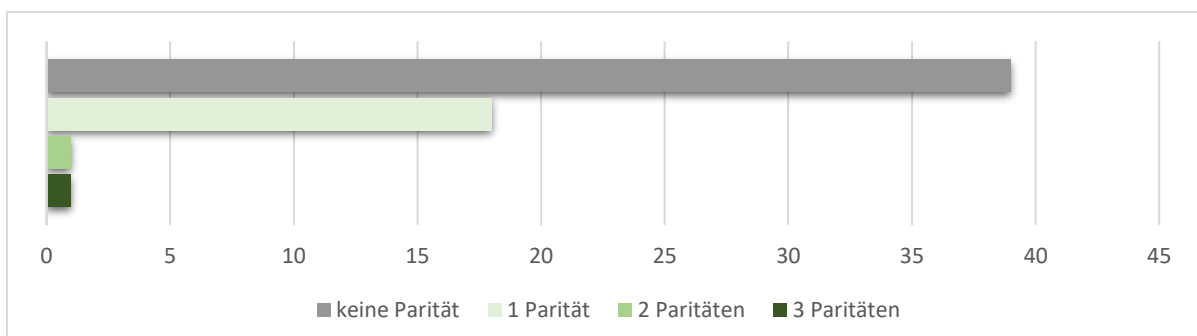
Bei drei der erfassten Patientinnen war es zum Anamnesezeitpunkt bisher nur zu biochemischen Schwangerschaften gekommen. Einen Überblick über die jeweilige Anzahl der Patientinnen, zugeordnet zu ihrer Anzahl an Graviditäten zum Anamnesezeitpunkt, gibt Abbildung 3.1.2 – 1.

**Abb. 3.1.2 – 1:** Anzahl der Patientinnen und anamnestische Gravidität in Klassen (n = 59)



33,9% (n = 20) aller ausgewerteten Patientinnen hatten anamnestisch bereits mindestens ein Kind geboren. Einen Überblick über die jeweilige Anzahl der Patientinnen, zugeordnet zu ihrer Anzahl an anamnestischen Paritäten, gibt Abbildung 3.1.2 – 2.

**Abb. 3.1.2 – 2:** Anzahl der Patientinnen und anamnestische Parität in Klassen (n = 59)

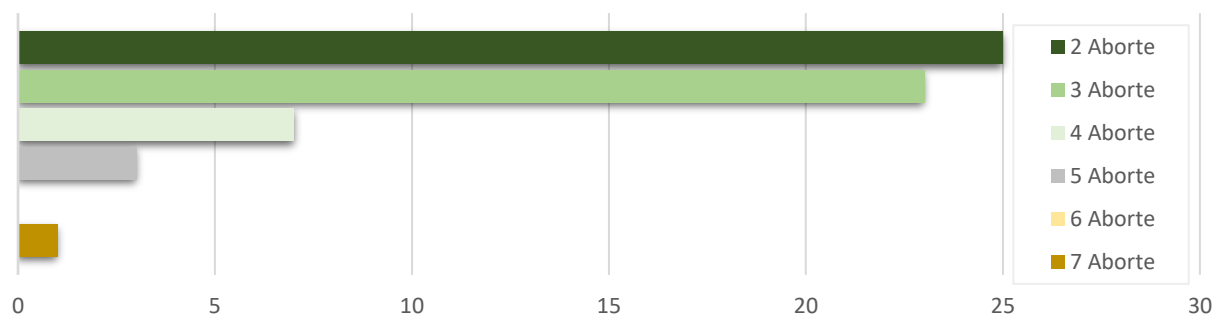


Details zu den anamnestischen Aborten stellen die Tabelle 3.1.2 – 2 und die Abbildung 3.1.2 – 3 dar.

**Tab. 3.1.2 – 2:** Abortdetails (n = 59)

	Patientinnen mit chromosomal auffälligen Aborten	Patientinnen mit konsekutiven Aborten
<b>Anzahl</b> (bezogen auf n = 59)	4 (6,8%)	53 (89,8%)

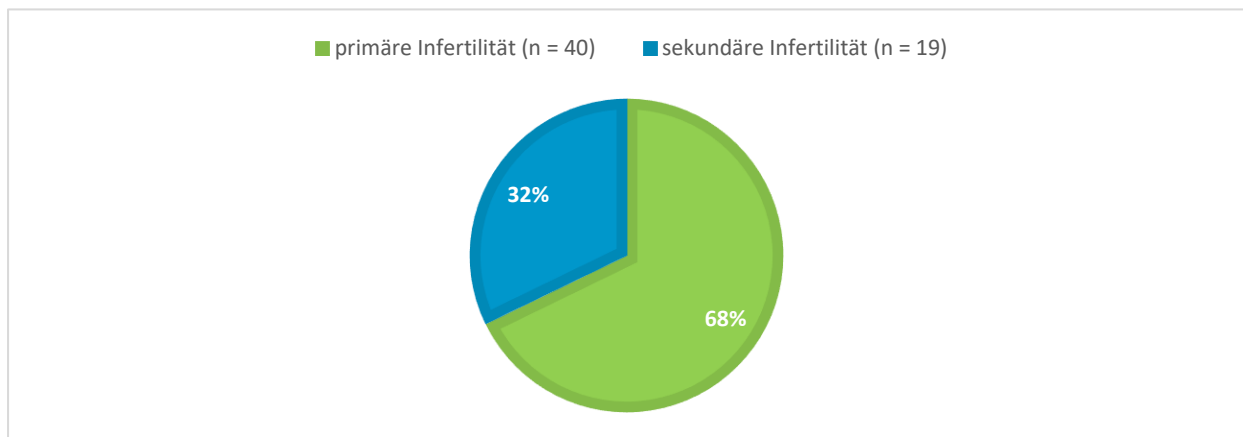
**Abb. 3.1.2 – 3:** Anzahl der Patientinnen und anamnestische Aborte in Klassen (n = 59)



### 3.1.3 Infertilität

67,8% (n = 40) der eingeschlossenen Patientinnen wiesen aufgrund ihrer Anamnese eine primäre, 32,2% (n = 19) eine sekundäre Infertilität auf. Diese Verteilung veranschaulicht Abbildung 3.1.3.

**Abb. 3.1.3:** Primäre und Sekundäre Infertilität (n = 59)



### 3.1.4 Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) und Insulinresistenz (IR)

Ein PCO-Syndrom wurde bei 37,3% (n = 22) aller Patientinnen diagnostiziert. HOMA-Index/ISI waren bei 31,8% (n = 7) der PCOS-Patientinnen auffällig. Eine IR nach eD (Insulinwerte pathologisch bei nüchtern  $\geq 10\text{mU/l}$ , nach 1h  $\geq 50\text{mU/l}$ , nach 2h  $\geq 25\text{mU/l}$  und/oder pathologischer Wert für HOMA und/oder ISI) lag bei 86,4% (n = 19) der PCOS-Patientinnen vor. Bei dieser Betrachtung wurden insgesamt die 57 Patientinnen mit Basis-oGTT herangezogen. Drei der insgesamt 22 PCOS-Patientinnen erfüllten die PCOS-Kriterien ohne den sonografischen Nachweis von dokumentierten polyzystischen Eierstöcken (13,6%). Tabelle 3.1.4 gibt die Häufigkeiten des Erfüllens der einzelnen Diagnosekriterien im Gesamtkollektiv an.

**Tab. 3.1.4:** Patientinnen mit auffälligen PCOS-Diagnosekriterien

<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>59 (100,0%)</b>
<b>Diagnose PCOS</b>	22 (37,3%)
<b>Zykluslänge &gt; 35 Tage</b>	10 (16,9%)
<b>Klinische Androgenisierungszeichen</b> (Akne, Hirsutismus)	32 (54,2%)
<b>Polyzystische Ovarien</b> ( $\geq$ ein polyzystisches Ovar)	27 (45,8%)



### 3.1.5 Medikation

#### Nebendiagnosen und deren Medikation

Neben der Diagnose habituelle Aborte wurden die Nebendiagnosen DM, Autoimmunthyreoiditis, Thyroxin-behandelte Schilddrüsenerkrankung, Verdacht einer rheumatischen Erkrankung bei positiven Antinukleären Antikörpern (ANA) und eine Gerinnungs- oder Chromosomenstörung gesondert aufgeführt und ausgewertet.

Bei keiner der ausgewerteten Patientinnen wurde die Diagnose DM gestellt.

Bei 15 Patientinnen (25,4%) war eine Autoimmunthyreoiditis anzunehmen (positive Auto-Antikörpern). 80,0% dieser Patientinnen wurden mit Thyroxin therapiert. Insgesamt standen 22 Patientinnen im Auswertungszeitraum unter Thyroxin-Therapie (37,3%). Zehn der mit Thyroxin behandelten Patientinnen wiesen keine erhöhten Auto-Antikörper auf. Bei vier dieser zehn Patientinnen bestand die Diagnose (latente) Hypothyreose. Bei den restlichen sechs Patientinnen erfolgte die Thyroxin-Therapie aufgrund einer Struma nodosa oder diese war bereits vor der Erstvorstellung durch externe Ärzte eingeleitet worden.

Bei einer Patientin bestand der Verdacht auf eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis bei positiven ANAs, eine aktuell aktive Kollagenose konnte im Auswertungszeitraum aber nicht nachgewiesen werden.

Bei elf (18,6%) der ausgewerteten Patientinnen war die Diagnose Gerinnungsstörung gestellt worden. Dabei lag folgende Verteilung vor:

**Tab. 3.1.5 – 1:** Verteilung der Gerinnungsstörungen (n = 11)

<b>Faktor-V-Leiden-Mutation</b>	<b>Prothrombin-Polymorphismus</b>	<b>Protein-C-/S-Mangel</b>	<b>Antiphospholipid-Antikörper</b>
5 (45,5%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)

Bei einer Patientin lag sowohl ein Prothrombin-Polymorphismus als auch ein Protein-S-Mangel vor. Eine weitere Patientin wies neben einer Faktor-V-Leiden-Mutation einen Protein-S-Mangel auf. Bis auf eine Patientin wurden alle Probandinnen mit diagnostizierter Gerinnungsstörung mit Heparin oder ASS im Off-Label-Use therapiert. Zehn Patientinnen erhielten eine prophylaktische Antikoagulation mit Heparin und/oder ASS ohne Nachweis einer der in Tabelle 2.3.6 – 3 genannten Thrombophilien auf eigenen Wunsch. Die erweiterten thrombophilen Diagnosen dieser zehn Patientinnen stellten eine Mutation im MTHFR-Gen (60,0%, n = 6) beziehungsweise des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) (40,0%, n = 4) dar.

Eine genetische Translokation lag bei zwei Paaren (3,4%) vor. Einmal lag beim Mann und beim zweiten Paar bei der Frau (Chr. 11, 22) die Translokation vor. Beim Paar mit der väterlichen Translokation ließ sich ebenfalls ein anamnestischer, chromosomal auffällig getesteter Abort eruieren.

Hinsichtlich der Medikamentenanamnese wurde bei zwei Patientinnen zum Aufnahmezeitpunkt eine antidepressive Therapie (Fluoxetin, Imipramin) (3,4%) dokumentiert. Eine Patientin stand unter Metoprolol-Therapie (1,7%) und vier weitere Probandinnen standen unter der Therapie eines Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Dostinex, Cabergolin) (6,8%), eine Patientin erhielt Dehydroepiandrosteron (DHEA) (1,7%) und eine weitere Patientin Utrogest (1,7%).

## **Medikation im Konzeptionszyklus**

Abhängig des eingesetzten Therapieregimes im Rahmen der reproduktiven Therapie (VZO, IUI oder Assistierte Reproduktionstechnik (ART): IVF, ICSI oder Kryozyklus) unterschied sich die Medikation der Kinderwunschtherapie.

**Tab. 3.1.5 – 2:** Medikation im Konzeptionszyklus

	Medikation
VZO*	DHEA, Clomifen, Decapeptyl (1 Pat.), exogenes Progesteron/Östrogen
IUI	DHEA, exogenes Progesteron/Östrogen
IVF/ICSI/Kryo	DHEA, exogenes Progesteron/Östrogen/FSH/LH, GnRH-Antagonisten

\* Unter VZO wurden auch Patientinnen geführt, bei denen eine Ovarstimulation oder eine Hormontherapie erfolgte, die jedoch keine ART erhielten.

## Metformin

45 aller ausgewerteten Patientinnen (76,3%) erhielten zur Stoffwechseloptimierung präkonzeptionell Metformin. 22,2% (n = 10) dieser Patientinnen nahmen Metformin bereits zum Zeitpunkt des Erstgesprächs bei Profertilität ein. Die eingenommene Tagesdosis betrug bei 57,8% (n = 26) 1500mg Metformin. Die weiteren 42,2% mit Metformin behandelten Probandinnen nahmen dieses in einer individuell angepassten Dosierung von 1000-3000mg pro Tag ein.

Details zu Metformin und dem Schwangerschaftsverlauf und -ausgang werden im Kapitel 3.2 näher beschrieben.

### 3.1.6 Vorherige Kinderwunschbehandlungen

Bei 37,3% (n = 22) der 59 ausgewerteten Patientinnen war bereits vor dem Konzeptionszyklus mindestens einmal eine ART-Behandlung durchgeführt worden. Die durchschnittliche Anzahl der ART-Behandlungen dieser 22 Patientinnen betrug 4,18 (Range 1 – 12).

### 3.1.7 Aktuelle Schwangerschaft

#### Konzeptionsart

Die Konzeptionsart und die Art der durchgeführten Kinderwunschbehandlung beeinflussten die Einschlusskriterien für diese retrospektive Analyse nicht. Hinsichtlich der Konzeptionsart der ausgewerteten Schwangerschaften ergibt sich das folgende Ergebnis:

**Tab. 3.1.7 – 1:** Konzeptionsart (n = 59)

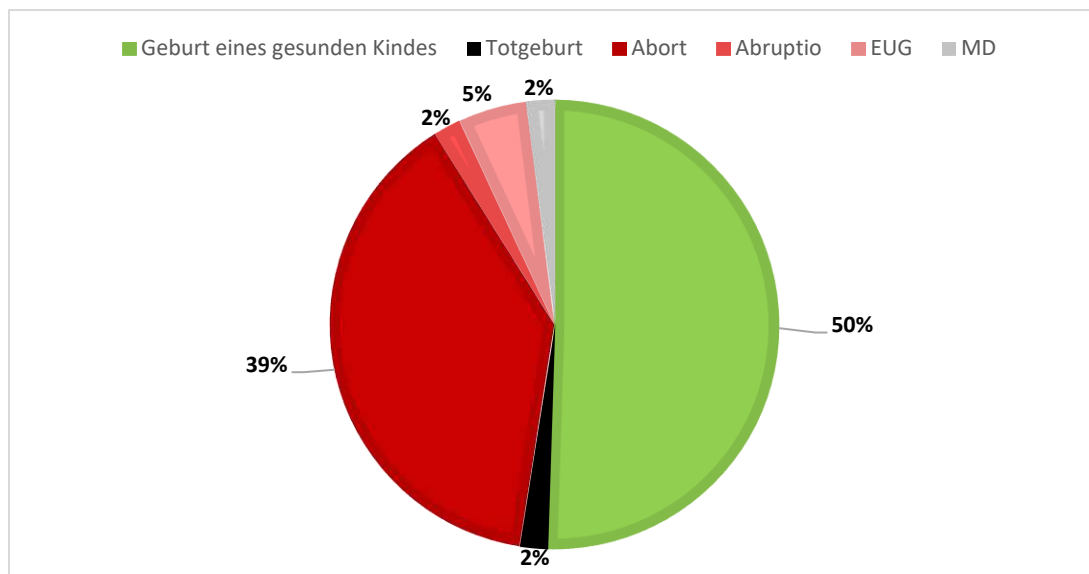
VZO*	IUI	IVF	ICSI	Kryo
69,5% (n = 41)	10,2% (n = 6)	5,1% (n = 3)	10,2% (n = 6)	5,1% (n = 3)

*\* Für die Zuordnung zu VZO gelten dabei, wie in allen in dieser Arbeit beschriebenen Auswertungen, die in Tabelle 3.1.5 – 2 beschriebenen Kriterien.*

#### Schwangerschaftsverlauf

Die Geburtenrate der ausgewerteten Konzeptionszyklen (n = 58, MD = 1) betrug 53,4% (n = 31). Dabei handelte es sich bei einer der Geburten um eine Totgeburt nach intrauterinem Fruchttod (IUFT) in der 22. SSW mit einem Geburtsgewicht von genau 500g (Fehlbildungsrate 3,2%; n = 1). Die restlichen 30 Kinder kamen, soweit bekannt, ohne kongenitale Fehlbildungen zur Welt. Bei 39,7% (n = 23) der Patientinnen kam es erneut zu einem Abort mit einer durchschnittlichen SSW der Fehlgeburt von 6,6 SSW. Bei einer Patientin wurde eine Abruptio aufgrund einer fetalen Wachstumsrestriktion bei fetaler Akinesie in der 23. SSW durchgeführt. Bei drei Patientinnen (5,2%) kam es zu einer EUG.

**Abb. 3.1.7 – 1:** Schwangerschaftsverläufe (n = 59)



**Tab. 3.1.7 – 2:** Totgeburten und nicht fortlaufende Schwangerschaften (n = 58)

	Anzahl insgesamt	PCOS	GSS (eD)	IR (eD)	Metformin	GDM
Abort	23	4	15 (MD = 1)	19 (MD = 1)	19	12 (MD = 1)
EUG	3	1	2	2	3	1
Totgeburt	1	0	1	1	0	0
Abruption	1	0	0	1	1	1

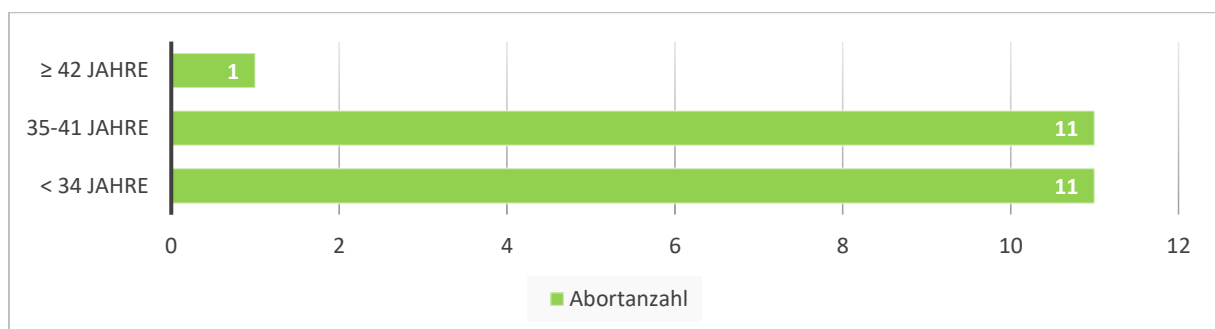
Die Verteilung der Geburtenrate entsprechend den WHO-Gewichtsklassen der Mütter (s. Tab. 2.3.6 – 1) ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,925$ ).

Unterteilt man die Patientinnen entsprechend ihres Alters in drei Gruppen ( $\leq 34$  Jahre, 35-41 Jahre,  $\geq 42$  Jahre) und vergleicht den Schwangerschaftsausgang (Geburt eines Kindes versus keine Geburt eines Kindes) dieser Gruppen, so ist dieser Zusammenhang bezüglich des Alters nicht signifikant ( $p = 0,399$ ). Das mittlere Alter der Frauen mit der Geburt eines Kindes (33,3 Jahre) ist im Vergleich zur Gruppe der Frauen, bei denen die Schwangerschaft nicht bis zur Geburt fortbestand (34,1 Jahre), etwas geringer. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant ( $p = 0,476$ ).

Von den 31 Schwangerschaften mit Geburt endeten 35,5% (n = 11) per Sectio und 64,5% (n = 20) per vaginaler Entbindung. Die Anzahl der geborenen Kinder betrug 32, da eine Patientin Zwillinge gebar. Das Geburtsgewicht belief sich im Mittelwert der 32 Kinder auf 3038,6g (Minimum-Maximum: 500 – 4160g). Bei alleiniger Betrachtung der Einlingsgeburten ließ sich ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3053,3g berechnen. Das Kind mit dem niedrigsten Geburtsgewicht mit 500g war die einzige Totgeburt. Gemäß der Einteilung des Geburtsgewichts von Neugeborenen des ICD-10 2017 (125) waren unter den geborenen Kindern neben der Totgeburt zwei Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (2040g, 2460g), aber kein makrosomer Säugling. Die durchschnittliche SSW zum Zeitpunkt der Geburt betrug unter den 31 Geburten 38,3 SSW (MD = 7).

Vergleicht man das Alter der 31 Patientinnen mit Geburt eines Kindes mit dem Alter der Patientinnen mit erneutem Abort in den drei Altersgruppen ( $\leq 34$  Jahre, 35-41 Jahre,  $\geq 42$  Jahre) miteinander, so war die Verteilung nicht signifikant ( $p = 0,289$ ;  $n = 54$ ). Ebenso war der Mittelwert des jeweiligen Alters bei den Patientinnen mit Abort versus Geburt eines Kindes nicht signifikant unterschiedlich (34,3 Jahre vs. 33,3 Jahre;  $p = 0,363$ ). Abbildung 3.1.7 – 2 stellt die erneuten Aborte aufgeteilt in die jeweilige Altersgruppe der Patientin grafisch dar.

**Abb. 3.1.7 – 2:** Erneute Aborte nach Altersgruppen (n = 23)



Zur genauen Differenzierung der Aborte wurde zwischen einer biochemischen Schwangerschaft und einer klinischen Fehlgeburt unterschieden. Bei 34,8% (n = 8) der 23 Patientinnen mit Abort lag eine biochemische Fehlgeburt und damit

möglicherweise in erster Linie eine frühe Plazentationsstörung vor. Bei 65,2% (n = 15) war der Abort als klinisch klassifiziert.

Patientinnen mit primärer Infertilität zeigten im Vergleich zu Patientinnen mit sekundärer Infertilität eine signifikant höhere Geburtenrate (62,5% vs. 33,3%;  $p = 0,039$ ; n = 58).

Die 22 Patientinnen mit einem PCO-Syndrom wiesen in ihrer Untergruppe sogar eine Geburtenrate von 76,2% (n = 16) auf (MD = 1). Diese höhere Geburtenrate war im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (40,5%) statistisch signifikant ( $p = 0,009$ ; n = 58).

## **3.2 Glukose-/Insulinstoffwechsel und Schwangerschaftsoutcome**

Die hier vorgestellten Daten richten sich nach den in Tabelle 1.2.5 – 2 aufgeführten Definitionen und zeigen die Ergebnisse zu Glukose-/Insulinstoffwechselstörung (GSS/IR) und GDM sowie deren Bezug zum Schwangerschaftsoutcome. Dabei wurden jeweils die Patientinnen für die Berechnungen herangezogen, bei denen in der Schnittmenge der jeweiligen Fragestellung alle notwendigen Angaben vorlagen (GSS/IR: n = 57/MD = 2; GDM: n = 55/MD = 4; Schwangerschaftsoutcome: n = 58/MD = 1).

### **3.2.1 Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR)**

Zur Beurteilung der durchgeführten oralen Glukosetoleranztests und den, in den Basis-oGTTs jeweilig zum gleichen Zeitpunkt bestimmten, Insulinwerten wurde die in der Literatur bekannte Definition (D) der Glukosestoffwechselpathologien (IFG, IGT) der empirischen Definition (eD), die in der AG FREGDM festgelegt wurde, gegenübergestellt und die Ergebnisse miteinander verglichen (s. auch Kapitel 1.2.5). Ein präkonzeptionell durchgeführter Basis-oGTT lag bei 57 Patientinnen vor. Bei einer Patientin lag der 1h-Glukosewert im Basis-oGTT nicht vor. Deshalb sind einige der folgenden Berechnungen auf 56 Basis-oGTTs bezogen, wobei dies in den entsprechenden Fällen immer genau angegeben ist. Die Patientin mit dem fehlenden 1h-Wert war im 2h-Wert entsprechend der GDM-Grenzwerte auffällig, so dass sie bei den restlichen Bewertungen einheitlich miterfasst werden konnte.

Eine GSS konnte durch den durchgeführten Basis-oGTT bei 64,9% nach eD und bei 8,8% nach D diagnostiziert werden. Eine IR wiederum konnte bei 87,7% entsprechend eD und bei 57,9% entsprechend D festgestellt werden. 98,2% (eD) und 57,9% (D) aller Patientinnen mit Basis-oGTT zeigten eine Kombination von GSS und IR.

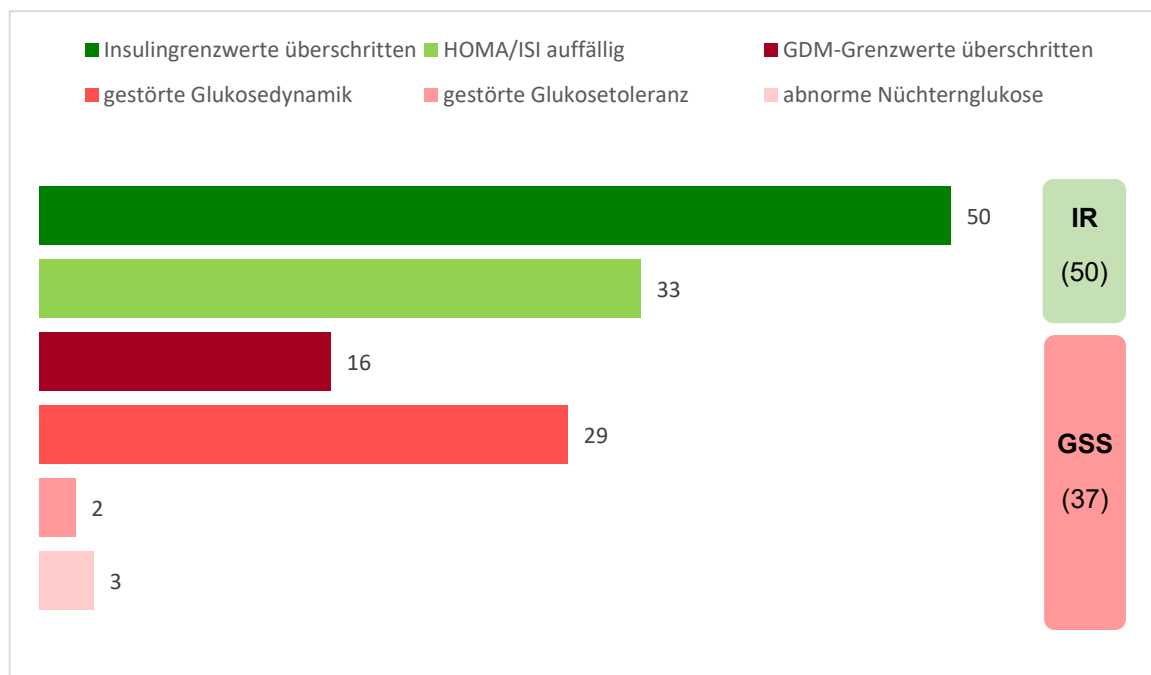


**Tab. 3.2.1 – 1:** Häufigkeiten GSS und IR nach D und eD (n = 57)

	D	eD
<b>GSS</b>	8,8%	64,9%
<b>IR</b>	57,9%	87,7%
<b>GSS und/oder IR</b>	57,9%	98,2%

Bei 28,1% (n = 16) der Patientinnen waren bereits im Diagnosezyklus (präkonzeptionell) die Grenzwerte für die Diagnosestellung eines GDM im Basis-oGTT überschritten. Auch die Insulinwerte überstiegen bei 87,7% (n = 50) die empirischen Grenzwerte (nüchtern  $\geq 10\text{mU/l}$ , nach 1h  $\geq 50\text{mU/l}$ , nach 2h  $\geq 25\text{mU/l}$ ). Alle Patientinnen mit auffälligem HOMA/ISI wiesen zudem auch erhöhte Insulinwerte auf.

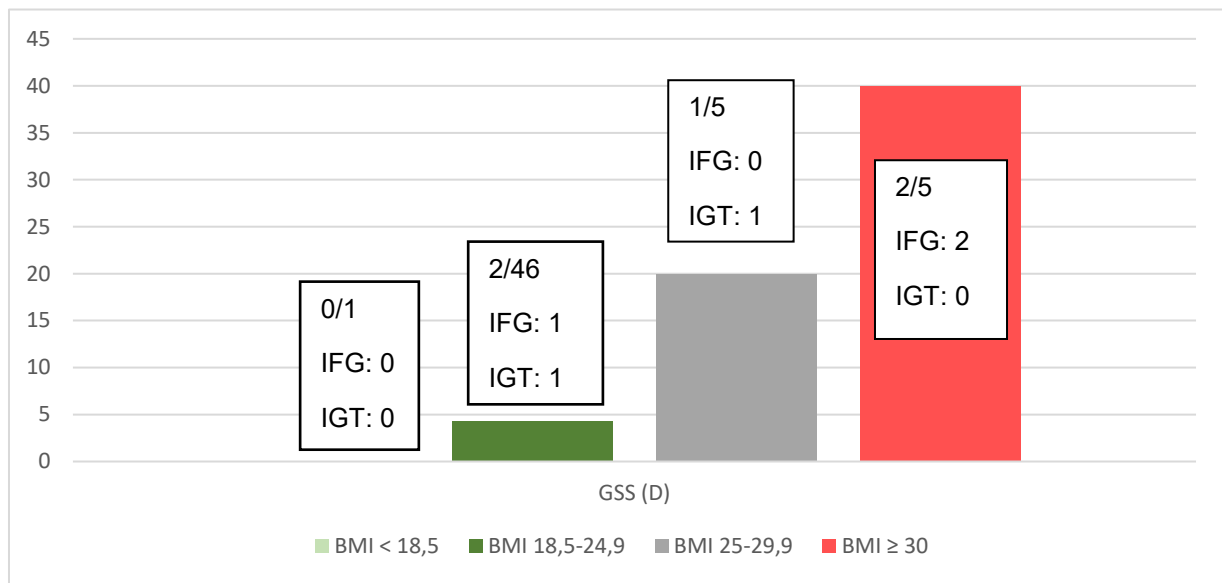
**Abb. 3.2.1 – 1:** Vergleichender Überblick der Absolutzahl an Patientinnen mit diagnostizierter GSS und IR im Basis-oGTT (n = 57)



Vergleicht man die Rate an GSS bei den Patientinnen, eingeteilt entsprechend des BMIs in den Gewichtsgruppen der WHO (s. Tab. 2.3.6 – 1), so zeigte sich, dass Frauen mit höherem BMI vermehrt eine GSS nach der bekannten Definition (D) aufwiesen. Dieser Zusammenhang stellte sich signifikant dar ( $p = 0,044$ ) und ist in Abbildung 3.2.1

– 2 dargestellt. Für eine GSS nach eD konnte in Bezug auf die BMI-Gruppen keine signifikante Beziehung nachgewiesen werden ( $p = 0,556$ ).

**Abb. 3.2.1 – 2:** Anzahl der Patientinnen mit GSS nach D [%] eingeteilt nach BMI-Gruppen [kg/m<sup>2</sup>] (n = 57)



Die Patientinnen, eingeteilt entsprechend ihres Alters in die in Abbildung 3.1.1 – 1 beschriebenen Altersgruppen, zeigten bezüglich der Anzahl einer GSS für beide Definitionen eD und D keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,687$ ,  $p = 0,630$ ).

Vergleicht man die Rate an GSS bei Patientinnen mit und ohne Diagnose PCOS, so zeigte sich für beide Definitionen eD (mit PCOS: 68,2% vs. ohne PCOS: 62,9%) und D (mit PCOS: 4,5% vs. ohne PCOS: 11,4%) jeweils kein statistisch signifikanter Zusammenhang (eD:  $p = 0,682$ ; D:  $p = 0,371$ ;  $n = 57$ ).

Patientinnen mit primärer Infertilität zeigten signifikant seltener eine GSS nach Definition eD als Patientinnen mit sekundärer Infertilität (56,4% vs. 83,3%;  $p = 0,048$ ). Diagnostiziert man die GSS nach der bekannten Definition (D), so wiesen Frauen mit primärer Infertilität im Vergleich zu Frauen mit sekundärer Infertilität ebenfalls seltener eine GSS auf (5,1% vs. 16,7%). Der Zusammenhang war in diesem Fall jedoch nicht signifikant ( $p = 0,152$ ).

## **Abnorme Nüchternglukose (IFG)**

Eine abnorme Nüchternglukose mit einem Wert zwischen 100 und 125mg/dl im prä-/perikonzeptionell durchgeführten Basis-oGTT (n = 57) lag bei 5,3% (n = 3) vor.

## **Gestörte Glukosetoleranz (IGT)**

Eine gestörte Glukosetoleranz mit einem Glukosespiegel nach zwei Stunden zwischen 140 und 199mg/dl zeigten 3,5% (n = 2) der Patientinnen im präkonzeptionellen 75g-Basis-oGTT (n = 57).

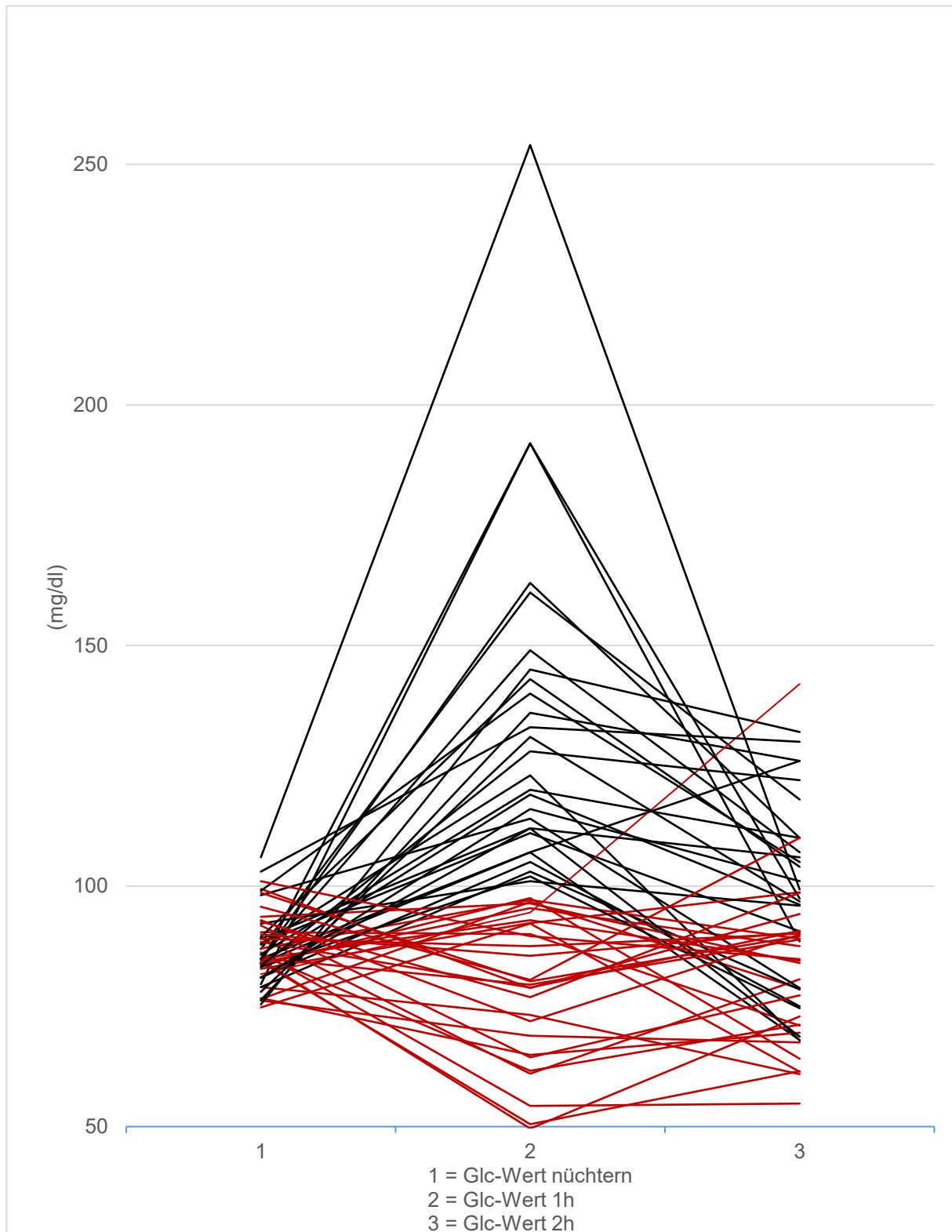
## **Gestörte Glukosedynamik**

Abbildung 3.2.1 – 3 zeigt die grafische Darstellung der Blutzuckerverläufe aller durchgeführten Basis-oGTTs. Aus der Graphik ist ersichtlich, dass nicht bei allen Patientinnen die Glukosewerte nach dem Trinken einer 75g-Glukoselösung, wie zu erwarten wäre, nach einer Stunde anstiegen. Es zeigte sich, dass bei einigen Patientinnen die Glukosewerte im 1h-Wert im Vergleich zum nüchtern gemessenen Ausgangs-Glukosewert sogar sinken. Diese Pathologie wurde bereits in Kapitel 1.2.5 genauer erläutert und beschreibt das Phänomen einer gestörten Glukosedynamik. Eine gestörte Glukosedynamik nach der Definition aus Kapitel 1.2.5 mit einem fehlenden Anstieg des Glukosewertes nach einer Stunde auf über 100mg/dl zeigen 29 Patientinnen (51,8%, n = 56, MD = 3).

Würde man die gestörte Glukosedynamik nicht als Überschreiten des Absolutwertes von 100mg/dl nach einer Stunde, sondern als ungenügenden Anstieg des Nüchternglukosewertes nach einer Stunde von < 25mg/dl definieren, so würden sogar 67,9% (n = 38) die Kriterien einer gestörten Glukosedynamik erfüllen (n = 56, MD = 3). Diese beiden Betrachtungsweisen der Glukosedynamik (1h-Wert < 100mg/dl vs. Anstieg < 25mg/dl) sind gegeneinander verglichen signifikant unterschiedlich in der Zahl der erfassten Patientinnen (p < 0,001). Vergleicht man jedoch die Anzahl der Patientinnen mit einer diagnostizierten GSS, unter jeweiliger Berücksichtigung beider

möglicher Arten der Glukosedynamik, bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit eines GDM, so ist dieser Zusammenhang nicht signifikant ( $p = 0,649$ ;  $p = 0,198$ ).

**Abb. 3.2.1 – 3:** Glukoseverläufe der Basis-oGTTs ( $n = 56$ )

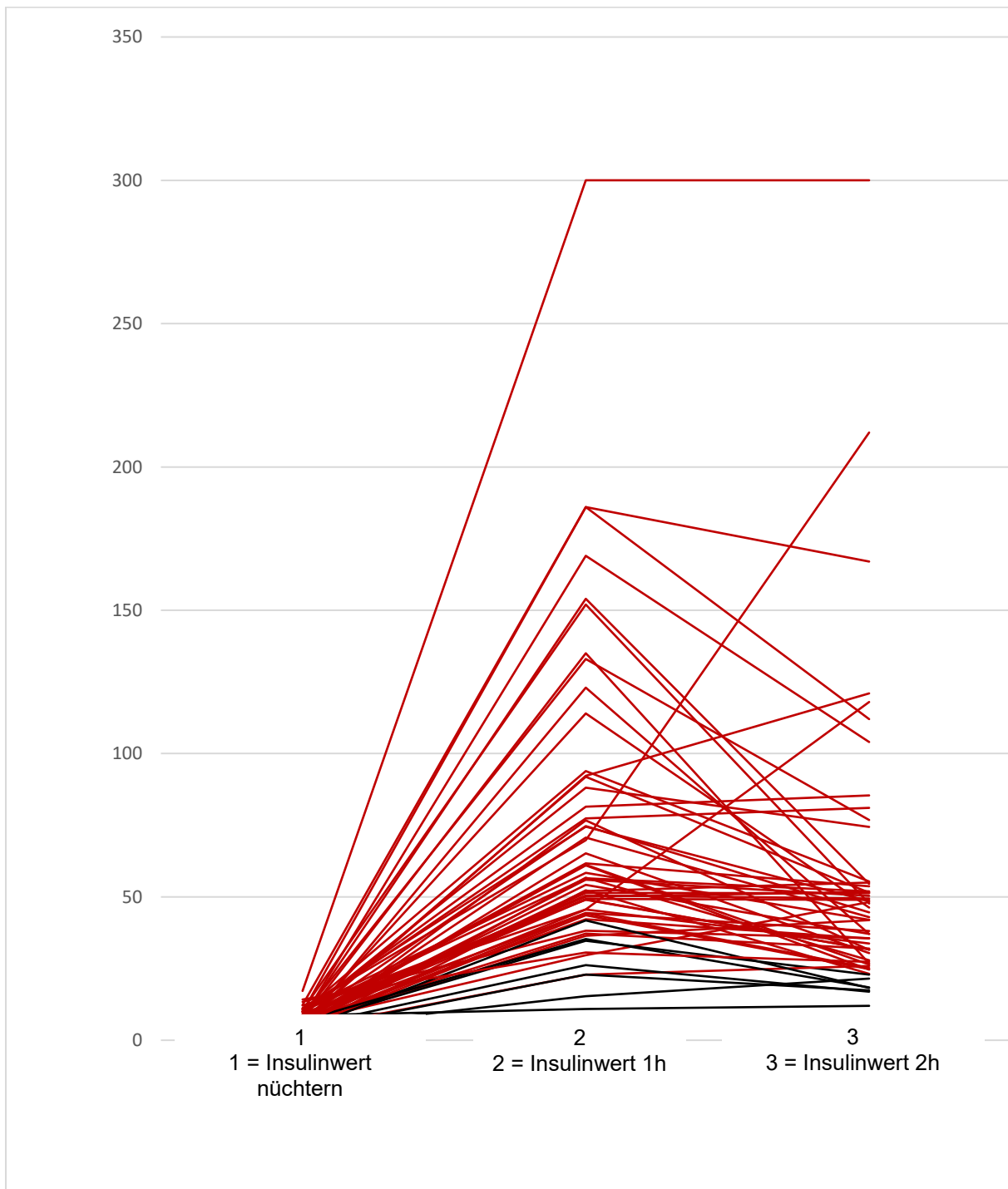


(rot markiert: oGTT-Verläufe mit gestörter Glukosedynamik; Glc = Glukose)

## Insulinresistenz (IR)

Analog der Glukoseverläufe im Basis-oGTT aus Abbildung 3.2.1 – 3 ergibt sich für die Insulinverläufe der 57 Patientinnen folgendes Bild:

**Abb. 3.2.1 – 4:** Insulinverläufe der Basis-oGTTs (n = 57)



(rot markiert: oGTT-Verläufe mit auffälligen Werten für Insulin (mU/l))

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) war bei 55,4% (n = 31/56) mit einem Wert unter 6 präkonzeptionell im Basis-oGTT auffällig. Der Mittelwert des ISI betrug dabei 6,5 mit einer Range von 1,26 bis 14,6.

Einen pathologischen Wert für den HOMA-Index mit  $\geq 2$  im Basis-oGTT wiesen 26,3% (n = 15/57) auf. Durchschnittlich lag dieser bei 1,6 (Range 0,41 – 3,56).

Insgesamt waren bei 57,9% (n = 33/57) der Patientinnen der ISI oder der HOMA-Index auffällig, und es konnte nach der in der Literatur bekannten Definition (D) die Diagnose einer Insulinresistenz gestellt werden. Bezog man zusätzlich die auffälligen Insulinwerte nach der empirischen Definition mit ein, konnte eine Insulinresistenz sogar bei 50 Patientinnen (87,7%) diagnostiziert werden.

Die beiden Definitionen für IR und ihre Verteilung unter den ausgewerteten Patientinnen sind in Tabelle 3.2.1 – 2 im Überblick dargestellt.

**Tab. 3.2.1 – 2:** Kreuztabelle IR nach D und eD im Vergleich (n = 57)

			IR nach eD <i>(HOMA/ISI und/oder Werte für Insulin pathologisch)</i>		Gesamtsumme
			nein	ja	
IR nach D <i>(HOMA/ISI pathologisch)</i>	nein	Anzahl	7	17	24
		% des Gesamtergebnisses	12,3%	29,8%	42,1%
	ja	Anzahl	0	33	33
		% des Gesamtergebnisses	0,0%	57,9%	57,9%
Gesamtsumme		Anzahl	7	50	57
		% des Gesamtergebnisses	12,3%	87,7%	100,0%

Korreliert man die Anzahl an Patientinnen, eingeteilt entsprechend des BMIs nach den Gewichtsgruppen der WHO (s. Tab. 2.3.6 – 1), mit der Rate an Insulinresistenz nach der empirischen Definition (eD) in diesen Gruppen, so ist dieser Zusammenhang

signifikant ( $p = 0,042$ ). Dies bedeutet, je höher der BMI der Frau, desto häufiger zeigt sich bereits eine präkonzeptionelle IR (eD) im Basis-oGTT. Tabelle 3.2.1 – 3 zeigt diesen Sachverhalt. Für den HOMA-Index ( $p = 0,692$ ) und ISI ( $p = 0,259$ ) jeweils allein sowie für die IR nach der bekannten Definition (D, HOMA und/oder ISI pathologisch) ( $p = 0,306$ ) konnte keine signifikante Beziehung zwischen dem BMI und einer IR gezeigt werden.

**Tab. 3.2.1 – 3:** IR nach eD in Bezug auf den BMI (n = 57)

p-Wert: 0,042			IR nach eD		Gesamt
			keine IR	IR	
BMI nach WHO Kriterien	BMI <18,5	Anzahl	1	0	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	BMI 18,5-24,9	Anzahl	5	41	46
		%	10,9%	89,1%	100,0%
	BMI 25-29,9	Anzahl	1	4	5
		%	20,0%	80,0%	100,0%
	BMI ≥ 30	Anzahl	0	5	5
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	7	50	57
		%	12,3%	87,7%	100,0%

Die Diagnose IR in Bezug auf das Alter der Patientinnen, eingeteilt in die in Abbildung 3.1.1 – 1 aufgeführten Altersgruppen, ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (eD:  $p = 0,198$ ; D:  $p = 0,482$ ).

Vergleicht man die IR-Rate bei Patientinnen mit und ohne Diagnose eines PCOS, so zeigte sich die IR-Rate (nach eD und D) bei den PCOS-Patientinnen (eD: 86,4%, D: 31,8%) niedriger als bei den Frauen ohne PCOS (eD: 88,6%, D: 74,3%). Der Zusammenhang zwischen einem PCOS und einer IR nach D war signifikant ( $p = 0,002$ ). Die Beziehung zwischen Patientinnen mit PCOS und dem Auftreten einer IR nach eD zeigte sich nicht signifikant ( $p = 0,805$ ).

Bei Analyse der Patientinnen mit primärer versus sekundärer Infertilität in Bezug auf das Auftreten einer IR zeigte sich, unabhängig der Definition für IR nach eD oder D, kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,493$ ;  $p = 0,738$ ).

### 3.2.2 Gestationsdiabetes (GDM)

Ein GDM konnte bei 52,7% ( $n = 29$ ) im ausgewerteten Schwangerschaftszyklus diagnostiziert werden ( $n = 55$ , MD = 4).

In Abhängigkeit der angewandten Definition entwickelten 54,7% ( $n = 29$ ) nach eD und 66,7% ( $n = 20$ ) nach der allgemein bekannten Definition (D) mit einer präkonzeptionellen Auffälligkeit im Glukose- und/oder Insulinstoffwechsel einen GDM. Hierbei wurden nur die 54 Patientinnen für die Analyse mit einbezogen, bei denen alle Variablen vollständig vorlagen.

**Tab. 3.2.2 – 1:** GDM-Häufigkeit bezogen auf Anzahl der Patientinnen mit präkonzeptioneller GSS/IR und jeweiliger p-Wert ( $n = 54$ )

		<b>GDM</b>	<i>p-Wert</i>
<b>GSS</b>	<b>eD</b> ( $n = 35$ )	51,4% ( $n = 18$ )	0,649
	<b>D</b> ( $n = 4$ )	75,0% ( $n = 3$ )	0,375
<b>IR</b>	<b>eD</b> ( $n = 47$ )	51,1% ( $n = 24$ )	0,313
	<b>D</b> ( $n = 30$ )	66,7% ( $n = 20$ )	0,033
<b>GSS +/- IR</b>	<b>eD</b> ( $n = 53$ )	54,7% ( $n = 29$ )	0,277
	<b>D</b> ( $n = 30$ )	66,7% ( $n = 20$ )	0,033

Alle fünf Patientinnen mit einer abnormen Nüchternglukose oder einer gestörten Glukosetoleranz (GSS nach D) zeigten neben dieser Auffälligkeit gleichzeitig immer auch einen auffälligen HOMA-Index/ISI (IR nach D). So ist die Zahl an Patientinnen mit einer Glukosestoffwechselstörung und/oder einer Insulinresistenz nach Definition D mit 30 identisch zur Rate der Patientinnen mit einer Insulinresistenz nach Definition D.



Patientinnen mit einer Glukosestoffwechselstörung und/oder eine Insulinresistenz nach Definition D sowie Patientinnen mit auffälligem Wert für den HOMA-Index/ISI alleine wiesen dabei signifikant häufiger einen GDM auf als Frauen, bei denen diese Störungen nicht diagnostiziert wurden ( $p = 0,033$ ) (s. Tab 3.2.2 – 2). Eine GSS/IR (D) sowie eine IR (D) stellten damit mit einer Sensitivität von 69,0% und einer Spezifität von 60,0% im ausgewerteten Kollektiv den besten Vorhersagewert für die Wahrscheinlichkeit an einem GDM zu erkranken dar. Die anderen in Tabelle 3.2.2 – 1 genannten Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zur GDM-Rate.

**Tab. 3.2.2 – 2:** Kreuztabelle GSS und/oder IR nach Definition D bezogen auf GDM in dieser Schwangerschaft ( $n = 54$ )

p-Wert: 0,033			GDM in SS		Gesamtsumme
			kein GDM	GDM	
GSS/IR nach D	weder GSS und/oder IR	Anzahl	15	9	24
		%	62,5%	37,5%	100,0%
	GSS und/oder IR	Anzahl	10	20	30
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	25	29	54
		%	46,3%	53,7%	100,0%

Von den Patientinnen, die bereits präkonzeptionell die GDM-Grenzwerte im oGTT überschritten ( $n = 14$ ) entwickelten 64,3% ( $n = 9$ ) einen GDM, unabhängig einer möglichen präkonzeptionell begonnenen Metformin-Medikation. Bei den Frauen mit präkonzeptionell unauffälligen Glukosewerten ( $n = 40$ ) waren es nur 50,0% ( $n = 20$ ). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,356$ ). Für diese Betrachtung wurden wiederum die 54 Frauen herangezogen, bei denen sowohl Basis-oGTT als auch Schwangerschafts-oGTTs vollständig vorlagen.

Teilt man die Frauen mit einem GDM in die zwei Untergruppen (Patientinnen mit weiterem Risikofaktor assoziiert mit erhöhtem Abortrisiko vs. Patientinnen ohne weiteren Risikofaktoren mit Abortrisiko) und vergleicht die Gruppe an GDM-

Patientinnen mit den Frauen ohne GDM bezüglich dieser beiden Untergruppen, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,680$ ). Auch im Kollektiv der Patientinnen mit IR und/oder GSS waren die beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (IR nach eD:  $p = 0,650$ ; IR nach D:  $p = 0,672$ ; GSS nach eD:  $0,647$ ; GSS nach D:  $0,669$ ; GSS/IR nach eD:  $0,305$ ; GSS/IR nach D:  $0,672$ ).

Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang konnte für das Auftreten eines GDM entsprechend dem BMI in den WHO-Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,276$ ).

In der Altersgruppe der unter 35-Jährigen ist die Wahrscheinlichkeit eines GDM mit 48,5% niedriger als in der Gruppe der 35-41-Jährigen mit 61,9%. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,356$ ). Vergleicht man das mittlere Alter der Patientinnen mit GDM (33,6 Jahre) mit dem mittleren Alter der Patientinnen ohne GDM (33,7 Jahre), so ist auch diese Beziehung mit einer mittleren Differenz von 0,0676 (95%-KI: -2,22; 2,35) nicht signifikant ( $p = 0,953$ ).

**Tab. 3.2.2 – 3:** GDM-Häufigkeit bezogen auf das Alter der Patientinnen (n = 55)

p-Wert: 0,356			GDM in dieser Schwangerschaft		Gesamtsumme
			keine GDM	GDM	
Alter kategorisiert	≤ 34 Jahre	Anzahl	17	16	33
		%	51,5%	48,5%	100,0%
	35-41 Jahre	Anzahl	8	13	21
		%	38,1%	61,9%	100,0%
	≥ 42 Jahre	Anzahl	1	0	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	26	29	55
		%	47,3%	52,7%	100,0%

Betrachtet man die Untergruppe der PCOS-Patientinnen hinsichtlich des Auftretens eines GDM, so konnte im Vergleich zu Patientinnen ohne PCOS (47,6% vs. 55,9%) ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,551$ ). Die GDM-Rate bei den PCOS-Patientinnen lag jedoch niedriger.

Die Patientinnen mit primärer versus sekundärer Infertilität zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer GDM-Rate (50,0% vs. 58,8%;  $p = 0,545$ ).

## Präkonzeptionelle Metformin-Therapie

76,3% ( $n = 45$ ) aller 59 Abort-Patientinnen erhielten präkonzeptionell prophylaktisch eine Metformin-Therapie. Bei den PCOS-Patientinnen lag die Rate an Frauen mit präkonzeptioneller Metformin-Behandlung bei 86,4% ( $n = 19$ ).

Die meisten Patientinnen nahmen Metformin weniger als drei Monaten bis zum Eintreten einer Schwangerschaft ein (42,4%). Die Verteilung der Metformin-Einnahmedauer zeigt Tabelle 3.2.2 – 4.

**Tab. 3.2.2 – 4:** Verteilung der Metformin-Einnahmedauer ( $n = 59$ )

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulative Prozente
<b>kein Metformin</b>	14	23,7	23,7	23,7
<b>&lt; 3 Monate</b>	25	42,4	42,4	66,1
<b>3-6 Monate</b>	12	20,3	20,3	86,4
<b>&gt; 6 Monate</b>	8	13,6	13,6	100,0
<b>Gesamtsumme</b>	59	100,0	100,0	

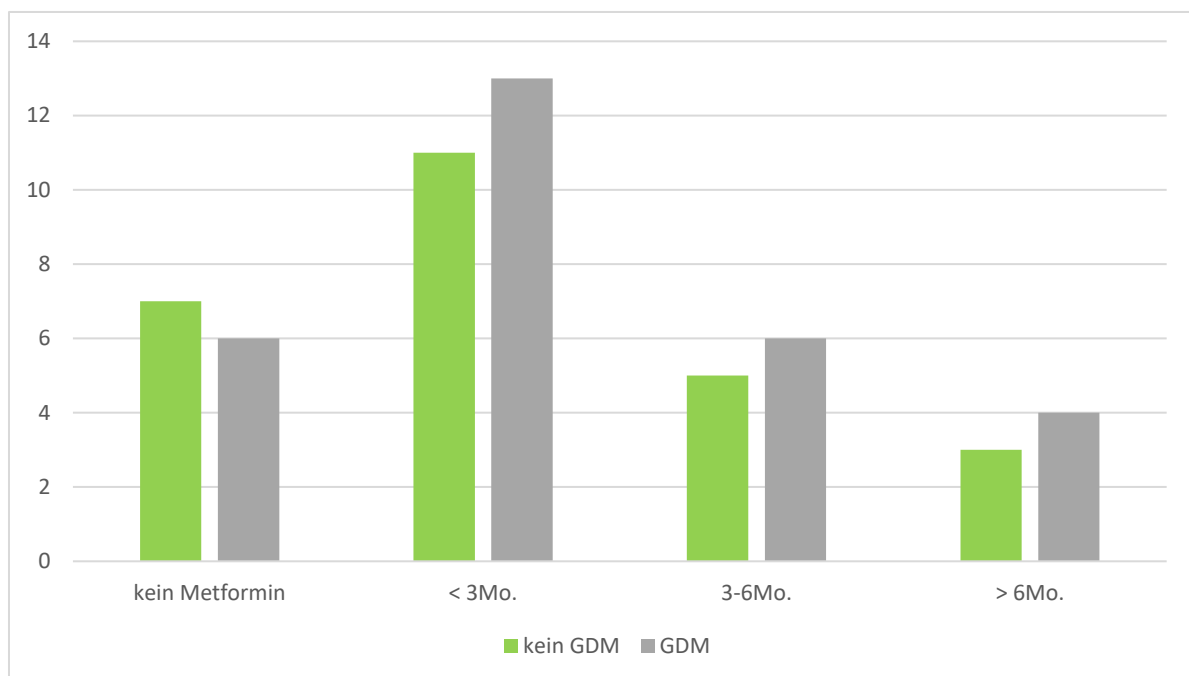
Bei 55 Patientinnen konnte die erfolgte GDM-Diagnostik retrospektiv nachvollzogen werden. Insgesamt wurde bei 52,7% ( $n = 29$ ) dieser Patientinnen ein GDM diagnostiziert. 41,8% ( $n = 23$ ) der 55 Patientinnen entwickelten einen GDM nach vorausgegangener präkonzeptioneller Metformin-Therapie. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der vorherigen Metformin-Therapie und dem Auftreten eines GDM festgestellt werden ( $p = 0,587$ ).

**Tab. 3.2.2 – 5:** GDM-Häufigkeit bei Metformin- und Nicht-Metformin-Patientinnen (n = 55)

p-Wert: 0,587					Gesamtsumme
			keine GDM	GDM	
Prophylaktische Metformin-Gabe	kein Metformin	Anzahl	7	6	13
		%	53,8%	46,2%	100,0%
	Metformin	Anzahl	19	23	42
		%	45,2%	54,8%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	26	29	55
		%	47,3%	52,7%	100,0%

Vergleicht man die Metformin-Einnahmedauer bis zum Zeitpunkt einer Schwangerschaft mit dem Auftreten eines GDM, so ergibt sich das in Abbildung 3.2.2 – 1 dargestellte Bild. Die GDM-Rate, bezogen auf die präkonzeptionelle Einnahmedauer von Metformin, war dabei nicht signifikant ( $p = 0,957$ ).

**Abb. 3.2.2 – 1:** GDM-Häufigkeit (Absolutzahl an erkrankten Patientinnen) bezogen auf die präkonzeptionelle Metformin-Einnahmedauer (n = 55)



Zehn der ausgewerteten Patientinnen hatten bereits zum Zeitpunkt des Erstgesprächs eine Metformin-Therapie. 60% (n = 6) dieser mit Metformin vorbehandelten

Patientinnen zeigten im Basis-oGTT einen auffälligen Wert für den HOMA-Index und/oder ISI, 10% (n = 1) eine gestörte Glukosetoleranz, und 40% (n = 4) wiesen trotz Metformin-Vorbehandlung nach Definition eD eine Glukosestoffwechselstörung auf.

Insgesamt zeigten die Frauen ohne Metformin-Vorbehandlung im Vergleich zu den mit Metformin vorbehandelten Frauen eine höhere Rate an normaler Glukosedynamik (54,5% vs. 46,7%,  $p = 0,639$ ; n = 56) und eine höhere Anzahl an spontanen Schwangerschaften (85,7% vs. 64,4%,  $p = 0,131$ ; n = 59), jeweils jedoch nicht signifikant.

In der Untergruppe der PCOS-Patientinnen zeigten die mit Metformin behandelten Frauen mit 44,4% keine signifikant niedrigere GDM-Rate als die PCOS-Patientinnen ohne vorherige Metformin-Therapie mit 66,7% ( $p = 0,476$ ).

## **Therapie des Gestationsdiabetes (GDM)**

Bei 17 der 29 Patientinnen (58,6%) mit GDM, davon 23 (79,3%) mit präkonzeptioneller Metformin-Einnahme, konnte durch eine Behandlung mittels Diät und Aktivität keine ausreichende Senkung der Blutglukosewerte erreicht werden. Diese wurden zusätzlich mit Insulin therapiert.

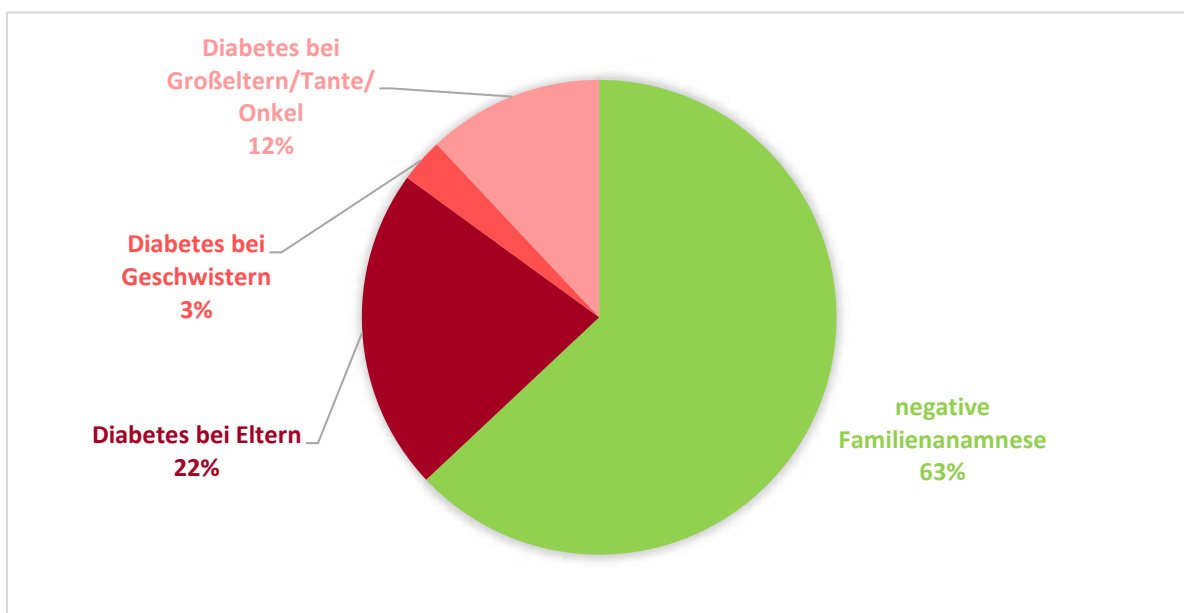
Interessanterweise benötigten 75,0% (n = 33) der Patientinnen, die präkonzeptionell unter Metformin-Therapie standen, unabhängig einer möglichen GDM-Diagnose, während der Schwangerschaft kein Insulin. 42,9% (n = 6) der Patientinnen ohne Metformin-Vorbehandlung mussten während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt werden. Der Zusammenhang zwischen präkonzeptioneller Metformin-Therapie und späterer Indikation für Insulin war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,201$ ; n = 58). In der Untergruppe der GDM-Patientinnen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen präkonzeptionell begonnener Metformin-Therapie und späterem Bedarf an Insulin festgestellt werden ( $p = 0,021$ ; n = 55). So wiesen die Patientinnen mit Insulin-behandeltem GDM eine Rate von präkonzeptioneller Metformin-Therapie von 64,7% (n = 11), die Patientinnen mit einem GDM, der nicht insulinpflichtig war, dagegen eine Rate an präkonzeptioneller Metformin-Behandlung von 100,0% (n = 12).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen konzeptionell diagnostizierter GSS (eD/D) oder IR (eD/D) und einer im Verlauf der Schwangerschaft gestellten Indikation für Insulin konnte im ausgewerteten Kollektiv nicht nachgewiesen werden (GSS (eD):  $p = 0,076$ ; GSS (D):  $p = 0,623$ ; IR (eD):  $p = 0,913$ ; IR (D):  $p = 0,054$ ;  $n = 56$ ).

## Familienanamnese und Wiederholungsrisiko

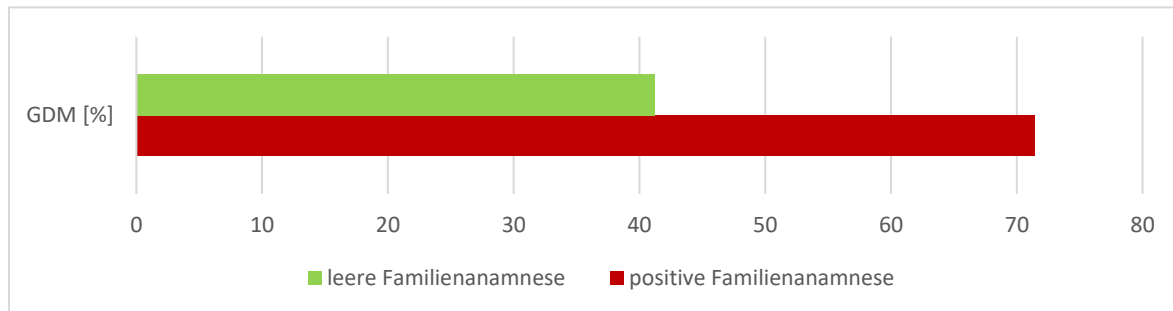
37,3% ( $n = 22$ ) aller Patientinnen gaben eine positive Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus an. Bei 22,0% ( $n = 13$ ) war mindestens einer der beiden Elternteile an einem Diabetes mellitus erkrankt, bei 3,4% ( $n = 2$ ) ein Geschwisterteil und bei 11,9% ( $n = 7$ ) Großeltern, Tante oder Onkel.

**Abb. 3.2.2 – 2:** Positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus ( $n = 59$ )



Patientinnen mit positiver Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus entwickelten im Kollektiv aller ausgewerteten Konzeptionszyklen mit 71,4% signifikant häufiger einen GDM als Patientinnen mit leerer Familienanamnese mit 41,2% ( $p = 0,029$ ). Damit kann eine positive Familienanamnese bezüglich eines DM im Studienkollektiv als Vorhersagewert für ein erhöhtes GDM-Risiko gewertet werden.

**Abb. 3.2.2 – 3:** Positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus und GDM im ausgewerteten Konzeptionszyklus (n = 55)

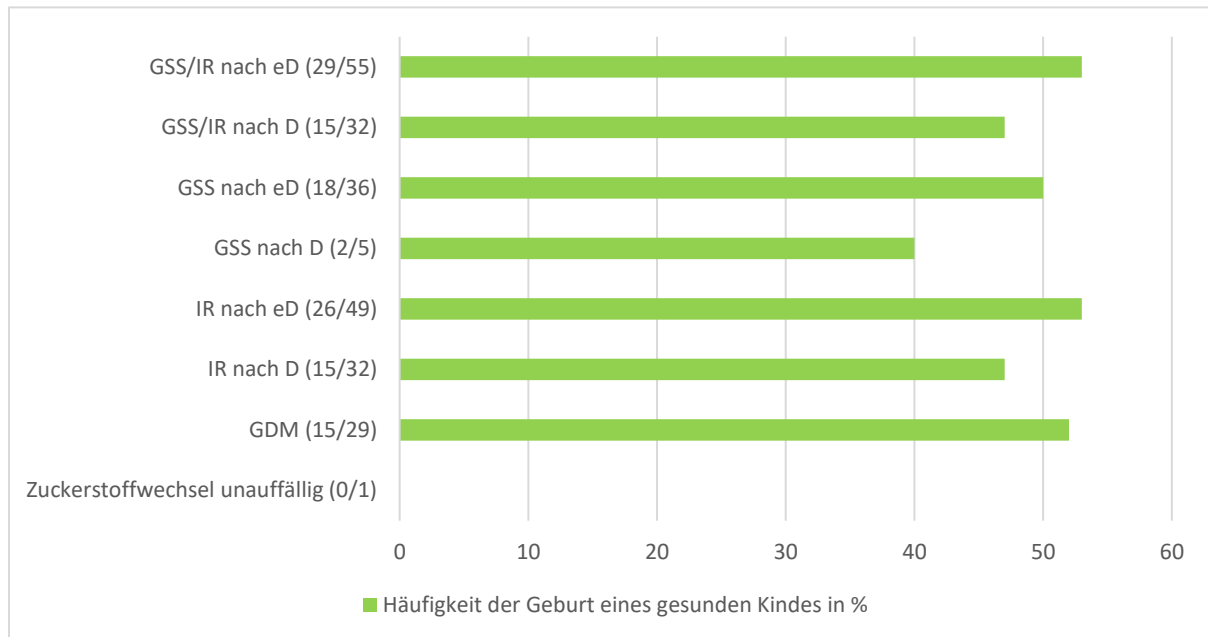


Zwei Patientinnen hatten einen GDM in einer vorherigen Schwangerschaft. Beide Patientinnen entwickelten auch im ausgewerteten Konzeptionszyklus einen GDM. Das Wiederholungsrisiko betrug im ausgewerteten Kollektiv demnach 100,0%.

### 3.2.3 Schwangerschaftsoutcome

Von den Patientinnen mit GDM (n = 29) endete bei 15 Frauen (51,7%) die Schwangerschaft mit der Geburt eines gesunden Kindes. Bei der Betrachtung des Schwangerschaftsoutcomes der GDM-Patientinnen wurden nur die 55 Frauen mit vorliegenden oGTTs in der Schwangerschaft und dokumentiertem Schwangerschaftsausgang in die Analyse mit einbezogen. Bei den Frauen ohne GDM (n = 26) kam es bei 13 (50,0%) zur Geburt eines gesunden Kindes. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,898$ ). Tabelle 3.2.3 stellt jeweils die Geburt eines gesunden Kindes mit dem präkonzeptionellen Auftreten einer GSS/IR oder eines GDM in der Schwangerschaft in Bezug. Nur eine Patientin wies dabei überhaupt keine Störung im Zuckermetabolismus vor oder während der Schwangerschaft auf.

**Abb. 3.2.3:** Geburt eines gesunden Kindes in Bezug auf Anzahl der Patientinnen mit GSS/IR und GDM



Patientinnen mit präkonzeptionell diagnostizierter GSS oder IR zeigten, unabhängig der Definition eD oder D, vergleichbare Geburtenraten (GSS (eD): 52,8%; GSS (D): 40,0%; IR (eD): 55,1%; IR (D): 50,0%;  $n = 56$ ). Der Zusammenhang zwischen vordiagnostizierter GSS oder IR und dem Schwangerschaftsoutcome (Geburt eines Kindes vs. keine Geburt eines Kindes) war jeweils nicht signifikant (GSS (eD):  $p = 0,873$ ; GSS (D):  $p = 0,524$ ; IR (eD):  $p = 0,543$ ; IR (D):  $p = 0,536$ ).

Die SSW zum Zeitpunkt der Geburt lag bei den GDM-Patientinnen bei durchschnittlich 39,4 SSW ( $n = 14$ ). Eine Berechnung der Signifikanz der Geburtswoche der GDM-Patientinnen versus der der gesunden Schwangeren ( $\bar{x}$  36,7 SSW;  $n = 9$ ) ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,110$ ). Die Angaben zur Schwangerschaftswoche zum Geburtszeitpunkt lagen bei 9 Patientinnen retrospektiv nicht vor.

Das Geburtsgewicht der Kinder von Patientinnen mit diagnostiziertem GDM lag mit 3155,3g ( $n = 15$ ) höher als bei Kindern von Frauen ohne GDM mit 2957,7g ( $n = 13$ ), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,448$ ). Bei dieser Analyse wurden aufgrund der besseren Vergleichbarkeit nur die Einlingsgeburten und davon alle Schwangeren mit vorliegenden Ergebnissen der SS-oGTTs mit einbezogen ( $n = 28$ ;



MD = 2). Die Sectio-Rate bei GDM-Patientinnen, die ein Kind zur Welt brachten, war mit 33,3% (n = 5) vergleichbar zur Sectio-Rate bei Frauen ohne GDM mit 35,7% (n = 5). Der Unterschied war nicht signifikant (p = 0,893; n = 29).

Metformin-Patientinnen (n = 44) wiesen mit 47,7% (n = 21) eine niedrigere Geburtenrate im Vergleich zu Nicht-Metformin-Patientinnen (n = 14) mit 71,4% (n = 10) auf. Dieser Unterschied in der Geburtenrate war jedoch nicht signifikant (p = 0,121).

**Tab. 3.2.3:** Geburtenrate im Vergleich Metformin versus kein Metformin (n = 58)

p-Wert: 0,121			Geburt eines Kindes		Gesamt
			keine Geburt eines Kindes	Geburt eines Kindes	
Prophylaktische Metformin-Gabe	kein Metformin	Anzahl	4	10	14
		%	28.6%	71.4%	100.0%
	Metformin	Anzahl	23	21	44
		%	52.3%	47.7%	100.0%
Gesamt		Anzahl	27	31	58
		%	46.6%	53.4%	100.0%

In der Untergruppe der PCOS-Patientinnen wiesen die präkonzeptionell mit Metformin behandelten Frauen (n = 18) eine höhere Geburtenrate (77,8%, n = 14) als die PCOS-Patientinnen ohne Metformin-Vorbehandlung (n = 3) auf (66,7%, n = 2). Dieser Zusammenhang war nicht signifikant (p = 0,676; n = 58). In der Subgruppe der Patientinnen ohne PCO-Syndrom zeigten die mit Metformin behandelten Patientinnen (n = 26) im Vergleich zu den Patientinnen ohne Metformin (n = 11) eine signifikant niedrigere Geburtenrate (26,9% vs. 72,7%, p = 0,009; n = 58).

Unter den Patientinnen mit diagnostiziertem GDM erlitten 41,4% (n = 12) einen erneuten Abort. In der Gruppe der Frauen ohne GDM betrug die Abortrate 38,5% (n = 10). Vergleicht man die Abortrate versus die Rate an Frauen ohne einem solchen in den beiden Gruppen, so ist dieser Unterschied nicht signifikant (p = 0,825; n = 55). 41,7% der Frauen mit GSS (eD) (n = 15) und 60,0% mit GSS (D) (n = 3) erlebten eine

erneute Fehlgeburt. In der Gruppe der Patientinnen mit diagnostizierter IR waren dies 38,8% (eD) (n = 19) beziehungsweise 40,6% (D) (n = 13). Der Zusammenhang zwischen einer GSS oder IR und dem Abortgeschehen versus kein Abort war jeweils nicht signifikant (GSS (eD):  $p = 0,625$ ; GSS (D):  $p = 0,320$ ; IR (eD):  $p = 0,836$ ; IR (D):  $p = 0,813$ ; n = 56). Unter den mit Metformin vorbehandelten Patientinnen betrug die Abortrate 43,2%% (n = 19). Im Vergleich hierzu ließ sich unter den Frauen ohne Metformin-Therapie mit 28,6% (n = 4) eine niedrigere Abortrate finden. Der Zusammenhang war nicht signifikant ( $p = 0,330$ ; n = 58).

## 4. Diskussion

### 4.1 Risikokollektiv Abortpatientinnen

Die Anzahl der Paare, die aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches medizinische Hilfe suchen, steigt in den Industrieländern in den letzten Jahren stetig an (2). Zudem verschiebt sich das Durchschnittsalter der Erstgebärenden kontinuierlich in den letzten Jahrzehnten nach oben. Das höhere Alter bei erstmaligem Kinderwunsch stellt wiederum ein Risiko für Kinderlosigkeit dar. Neben den Paaren, bei denen es aufgrund bestehender medizinischer Ursachen nicht zu einer erfolgreichen Schwangerschaft kommt, wird das Kinderwunschkollektiv um die Anzahl an Frauen erweitert, die ihren Kinderwunsch aufgeschoben und nun aufgrund des höheren Alters Schwierigkeiten mit der Konzeption haben. Dabei ist zudem von Bedeutung, dass mit zunehmendem Alter die Chance auf natürlichem Weg zu konzipieren sinkt, aber auch die Chance der Konzeption per ART-Behandlung. (126)

Unter den Kinderwunschpatientinnen stellen die Frauen mit habituellen Aborten nochmals ein ganz spezifisches Risikokollektiv dar. Nach erfolgreicher Konzeption kommt es zum wiederholten Verlust der Schwangerschaft. Die Frühphase einer Schwangerschaft und ihre erfolgreiche Implantation sowie Plazentation sind von großer Bedeutung. Leider findet die frühe Phase einer Schwangerschaft (3.-9. SSW) in der klinischen Praxis, vor allem bei Patientinnen, die außerhalb eines Kinderwunschzentrums konzipieren, nur eine geringe Aufmerksamkeit. Bei RSA-Patientinnen ist jedoch genau diese Phase der Schwangerschaft von grundlegender Bedeutung und bedarf gezielter Kontrolle und Diagnostik. Meist werden Frauen jedoch erst ab etwa der 6.-7. SSW beim Gynäkologen vorstellig. Bei einem Abort in der frühen Schwangerschaftsphase werden dadurch mögliche Ursachen oft nur unzureichend oder nicht abgeklärt.

Bekannte Abortursachen sind, wie in Kapitel 1.1.2 ausführlich dargestellt, chromosomale Störungen, Uterusanomalien, Thrombophilien, Alkohol, Rauchen, fortgeschrittenes mütterliches Alter und damit einhergehend das gehäufte Auftreten von Aneuploidien, Schilddrüsendysfunktionen, Corpus-luteum-Insuffizienz und

metabolische Störungen in Form einer Adipositas, eines PCO-Syndroms oder einer Insulinresistenz. Gerade den letztgenannten Ursachen sowie Auffälligkeiten im Zucker-/Insulinstoffwechsel, wie beispielsweise eine frühe Form eines GDM (FREGDM) oder bereits präkonzeptionelle Fehlregulationen des Glukose- und Insulinstoffwechsels, sollte entsprechend unserer Studienergebnisse, mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Die Bundesauswertung „Geburtshilfe“ des aQua-Instituts für das Jahr 2014 gibt unter den 411.923 Schwangeren mit vorausgegangenen Schwangerschaften eine Rate von 7,64% (n = 31.483) an Frauen mit  $\geq 2$  Aborten an. 2014 waren vom aQua-Institut insgesamt 690.547 Frauen mit einer Schwangerschaft erfasst worden (40), und somit machen mit einem Prozentsatz von 4,56% unter allen Schwangeren die Frauen mit habituellen Aborten einen nicht zu vernachlässigenden Anteil aller schwangeren Frauen aus. Melchior et al. geben in ihrer Publikation im deutschen Ärzteblatt 2017 für ihre Kohorte von Anfang 2014 bis Ende 2015 mit 13,2% eine noch deutlich höhere GDM-Prävalenz an und unterstreichen die große Häufigkeit dieses Krankheitsbildes bei Schwangeren in Deutschland (44). Die Ursachenforschung und Betreuung dieser Frauen sollte deutlich mehr in den Fokus der wissenschaftlichen Untersuchungen gestellt werden.

In unserem untersuchten Gesamtkollektiv von 59 Patientinnen mit habitueller Abortneigung betrug die GDM-Rate 52,7%. Präkonzeptionell wiesen bereits 64,9% eine Glukosestoffwechselstörung und 87,7% eine Insulinresistenz auf (jeweils nach eD). Entsprechend der Auswertung des aQua-Instituts von 2014 war die GDM-Rate in unserer retrospektiven Analyse im Vergleich zur Population aller Schwangeren (4,47%) somit um mehr als das Zehnfache (40) und im Vergleich zum Ergebnis von Melchior et al immer noch um etwa das Vierfache erhöht (44) . Diese hohe Prävalenz eines GDM während der Schwangerschaft und einer bereits präkonzeptionell bestehenden GSS oder IR bei Patientinnen mit habituellen Aborten heben die Bedeutung von Störungen im Glukose- und Insulinstoffwechsel für eine gestörte Implantation sowie Plazentation als Abortrisiko deutlich hervor. In Kapitel 4.2 werden diese Zusammenhänge ausführlich diskutiert.

Das durchschnittliche Alter im ausgewerteten Kollektiv der 59 Patientinnen mit positiver Abortanamnese betrug 33,7 Jahre und die durchschnittliche Anzahl an

vorausgegangenen Geburten belief sich im Mittel auf 0,39 Geburten in der Anamnese. Damit ist das Alter der Mütter im Kollektiv in etwa vergleichbar mit dem des Statistischen Bundesamtes für 2015 angegebenen Durchschnittsalter von 31,0 Jahren (1. Kind: 29,6 Jahre – 4./weiteres Kind: 34,1 Jahre) (127). Die Tatsache, dass sich im ausgewerteten Kollektiv das Alter bezüglich des Schwangerschaftsausgangs nicht signifikant zeigte, lässt sich möglicherweise auf das Risikokollektiv an Patientinnen mit positiver Abortanamnese zurückführen.

Der durchschnittliche BMI der Patientinnen dieser Studie lag mit  $23,0\text{kg/m}^2$  etwas niedriger als der gesamtdeutsche Durchschnitts-BMI für Frauen mit  $25,0\text{kg/m}^2$ . Verglichen mit dem durchschnittlichen BMI der weiblichen Altersgruppe zwischen 30 und 35 Jahren ( $23,7\text{kg/m}^2$ ) ordnet sich das ausgewertete Kollektiv direkt um diesen Mittelwert ein. (128)

Ein großer Einfluss des BMI auf das habituelle Abortgeschehen kann für das ausgewertete Kollektiv somit nicht vermutet werden.

## **4.2. Glukose-/Insulinstoffwechsel und Schwangerschaft**

Der in der Leitlinie für Gestationsdiabetes mellitus (von 2011) beschriebene Pathomechanismus zur Entstehung des GDM ähnelt dem des Diabetes mellitus Typ 2. In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es physiologischerweise zu einer Insulinresistenz. Liegt nun zudem ein Sekretionsdefekt für Insulin vor, entsteht daraus ein GDM. (34)

Kautzky et al. beschrieben bereits 1997 bei Patientinnen mit GDM eine bestehende geringere Insulinsensitivität (129). Durch die in der zweiten Schwangerschaftshälfte hinzukommende physiologische Insulinresistenz wird beim typischen Bild eines GDM eine bereits präkonzeptionelle Erniedrigung der Insulinsensitivität weiter verstärkt, und der Körper kann diesen relativen Insulinmangel nur ungenügend kompensieren (34).

Diese Daten deuten darauf hin, dass möglicherweise bereits präkonzeptionell bei GDM-Patientinnen Hinweise für einen gestörten Insulin- und Glukosestoffwechsel vorliegen. Patientinnen mit habituellem Abortleiden zeigen in unserem Kollektiv eine massiv erhöhte Rate an präkonzeptioneller Glukose-/Insulinstoffwechselstörung (GSS/IR). Eine derart gestörte Stoffwechsellage könnte Ursache für eine ungenügende Implantation und Plazentation und somit sekundär für das Abortgeschehen sein. Gerade bei diesem Hochrisikokollektiv wäre von großer Wichtigkeit bereits vor einer Schwangerschaft Störungen im endokrinen Stoffwechsel zu erkennen und zu therapieren. Möglicherweise könnten dadurch viele Fehlgeburten und sekundär Schwangerschaftskomplikationen verhindert werden.

### **4.2.1 Präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR)**

Die Rate an bereits präkonzeptionell auftretender Glukose- und/oder Insulinstoffwechselstörung war im ausgewerteten Kollektiv sehr hoch. Je nach Definition zeigten 98,2% (eD) beziehungsweise 57,9% (D) eine GSS und/oder IR. Ebenso war die Rate an alleiniger präkonzeptioneller GSS (64,9% nach eD/8,8% nach

D) oder IR (87,7% nach eD/57,9% nach D) bei den Patientinnen mit habituellen Aborten deutlich erhöht.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es zu einem physiologischen Anstieg der Insulinresistenz und verbunden mit dem Insulinsekretionsdefekt bei GDM-Patientinnen zu einer Hyperglykämie (34). Eine vorbestehende präkonzeptionelle Störung im Insulinstoffwechsel wird im Rahmen einer Schwangerschaft kontinuierlich verstärkt und kann mit all den damit verbundenen medizinischen Auswirkungen und Komplikationen für Mutter und ungeborenes Kind symptomatisch werden.

In unserer Auswertung wurde bei der Bewertung einer präkonzeptionellen GSS entsprechend eD (s. Tab. 1.2.5 – 2) das präkonzeptionelle Überschreiten der Diagnosegrenzwerte für einen GDM außerhalb der Schwangerschaft mit aufgenommen. 28,1% (n = 16) der Patientinnen überschritten bereits präkonzeptionell die GDM-Grenzwerte für Glukose. Erfolgte die Bestimmung einer GSS nur analog der bisher allgemein bekannten Definition (D), entsprechend abnormer Nüchternglukose (IFG) sowie gestörter Glukosetoleranz (IGT), würde man unter den ausgewerteten Abortpatientinnen nur fünf Patientinnen mit gestörtem Glukosestoffwechsel detektieren. Zwölf der nach eD diagnostizierten GSS-Patientinnen entgingen einer Diagnosestellung und damit einer weiteren Diagnostik und Therapie.

Physiologischerweise steigen die Glukosewerte im Plasma nach dem Trinken einer 75g Glukoselösung innerhalb der ersten Stunde an und fallen dann im Verlauf der zweiten Stunde wieder leicht ab. Diesem Verlauf entsprechend präsentieren sich auch die in der Leitlinie für GDM von DDG und DGGG (von 2011) verankerten GDM-Grenzwerte. Die Grenzwerte zeigen einen Nüchternwert von 92mg/dl, einen 1h-Wert von 180mg/dl und einem 2h-Wert von 153mg/dl. (34,38)

Im ausgewerteten Kollektiv zeigten erstaunlicherweise 51,8% einen fehlenden Anstieg des 1h-Glukosewertes auf über 100mg/dl. Bei vielen dieser Patientinnen fiel der Wert nach einer Stunde sogar unter den Ausgangswert ab. Diese Pathologie wurde in unserer Studie gemeinsam mit der AG FREGDM als gestörte Glukosedynamik bewertet und beschrieben. Da der Prozentsatz an gestörter Glukosedynamik in unserem Hochrisikokollektiv von Patientinnen mit habituellen Aborten so hoch ist, könnte möglicherweise ein negativer Einfluss dieses Phänomens diskutiert werden. In der Literatur finden sich aktuell jedoch keine Analysen zu Glukoseverläufen in einem gesunden Kontrollkollektiv. Durch einen Vergleich einer solchen Kontrollgruppe mit

beispielsweise Patientinnen mit Risikofaktoren für einen GDM könnte die Bedeutung einer gestörten Glukosedynamik zukünftig deutlich besser beurteilt und eingeordnet werden.

75,0% der Patientinnen mit über eine auffällige IFG und/oder IGT diagnostizierter präkonzeptioneller GSS (nach D) entwickelten einen GDM und nur 51,4% der nach eD diagnostizierter präkonzeptioneller GSS (zusätzlich zu D mit Bewertung der Glukosewerte entsprechend der GDM-Grenzen, Beurteilung einer gestörten Glukosedynamik) zeigten einen GDM in der folgenden Schwangerschaft. Patientinnen mit nur über IFG/IGT diagnostizierter GSS (nach D) entwickelten so häufiger eine GDM. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre, dass durch die erweiterte GSS-Definition eD mehr Patientinnen erfasst wurden (64,9% vs. 8,8%) und so unter Umständen bei mehr Patientinnen gegengesteuert werden konnte und es dadurch möglicherweise gar nicht zu Entstehung eines GDM bei diesen Patientinnen kam. Es bleibt in diesem Zusammenhang zu hinterfragen, ob Patientinnen mit unauffälligem oGTT in der Schwangerschaft, die bereits präkonzeptionell unter Metformin-Therapie standen, als Patientinnen mit bereits mit Metformin ausreichend behandeltem GDM zu werten sind, die in dieser Auswertung nicht als GDM gezählt wurden. Ebenso könnte jedoch möglich sein, dass die GSS-Definition eD insgesamt mehr bereits präkonzeptionell auffällige Frauen erfasste, diese jedoch durch ihre Pathologien im Zuckerstoffwechsel die Schwangerschaft, aufgrund eines frühzeitigen Abortes, nicht bis zum Diagnosezeitpunkt eines GDM austragen konnten. Die erweiterten Diagnosebedingungen für eine Glukosestoffwechselstörung bedürfen deshalb dringend weiterer Untersuchungen und einer größeren Aufmerksamkeit, insbesondere bei Patientinnen mit habituellen Aborten.

Weiterhin möchten wir den Insulinstoffwechsel und seine Bedeutung in unserem Kollektiv näher betrachten. Ein verbreitetes Verfahren zur Bestimmung einer Insulinresistenz ist der Homeostasis model assessment-Index (HOMA), der sich aus den Nüchternwerten von Insulin und Glukose berechnet und eine Aussage über die basale IR ermöglicht. Der HOMA-Index zeigt die unzureichende Funktion der  $\beta$ -Zellen an und ist ebenfalls bereits in einem frühen Stadium erhöht nachweisbar. (54,56,130)  
Ein weiteres verbreitetes Verfahren zur Messung einer IR ist der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI). Der ISI kann eine IR bereits in sehr frühen Stadien detektieren. (53,54)



In unserer Studie zeigte mit 55,4% eine große Anzahl an Patientinnen bereits zum Zeitpunkt des Basis-oGTTs einen als pathologisch zu wertenden ISI mit einem Wert  $< 6$ . Im ausgewerteten Kollektiv wiesen 26,3% mit einem Wert  $\geq 2$  einen pathologischen HOMA-Wert auf.

Eine amerikanische Studie stellte einen Prävalenz an auffälligem Wert für den HOMA-Index unter normoglykämischen Personen im Zeitraum von 1999-2002 von 32,2% fest (131), und in einer Analyse aus der Türkei aus dem Jahr 2016 zeigte sich die Prävalenz eines auffälligen HOMA-Wertes in der Normalbevölkerung aus sieben unterschiedlichen Regionen mit 26,2% (132). In diesem Bereich lag auch etwa die Rate an auffälligem HOMA in unserer Studie. Für den ISI gibt es in der Literatur leider kaum eindeutige Aussagen zur Prävalenz.

Sonagra et al. berechneten 2014 einen signifikant höheren Wert für HOMA (berechnet über  $\log\{(\text{Nüchtern-Glc} * \text{Nüchtern-Insulin})/405\}$ ) bei Schwangeren im zweiten und dritten Trimester im Vergleich zu gesunden, nicht schwangeren Frauen (133). Hong et al. wiesen 2013 bei RSA-Patientinnen mit präkonzeptionell normaler Glukosetoleranz im ersten Trimester eine höhere Rate an auffälligen HOMA-Werten im Vergleich zu Frauen ohne diese Vorgeschichte nach (134). Dies macht deutlich, wie wichtig das Erkennen von bereits präkonzeptionell auffälligen Frauen bezüglich einer IR und das frühzeitige korrekte Einstellen des Zuckerstoffwechsels ist.

Da keine einheitliche Methode zur Diagnostizierung einer Insulinresistenz existiert und diese Verfahren nur rechnerische Modelle darstellen (135), wurden für die Auswertung der IR (eD) in unserer Studie empirische Insulingrenzwerte für die Messung im 75g-oGTT festgelegt. Die Festsetzung der Grenzwerte erfolgte in Zusammenarbeit mit der AG FREGDM, dem Kompetenznetz Endokrinologie und dem SYLAB Labor Weiden. Die Insulinmessung erfolgte dabei zeitgleich mit der Glukosemessung im 75g-oGTT. Diese Insulingrenzwerte waren bei den analysierten Patientinnen in sehr hohem Maße auffällig (87,7%). Alle Patientinnen mit auffälligem Insulinverlauf wiesen parallel einen pathologischen HOMA-Index/ISI auf. Diese sehr hohe Zahl an Insulinresistenz bei Frauen mit positiver Abortanamnese macht die Bedeutung eines gestörten Insulin- und auch Glukosestoffwechsels bei diesem Kollektiv deutlich. Nicht nur den Glukosewerten, sondern auch den Insulinwerten sollte, den Ergebnissen unserer Analyse zufolge, in der Diagnostik von Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden. Dadurch könnten Störungen rechtzeitig und für den Kinderwunsch erfolgreich therapiert werden. Mit HOMA-Index und ISI

existieren zwar Möglichkeiten eine IR vergleichbar diagnostizieren zu können, es bedarf jedoch baldmöglichst einer weltweit einheitlichen Definition für die Diagnostik einer IR, die die vielfältigen Methoden, die Insulinsituation einer Patientin einschätzen zu können, ablöst (136). Welche Rolle dabei die empirischen Grenzwerte und der HOMA-Index/ISI zur Beurteilung einer präkonzeptionellen Stoffwechsellage spielen und wie ihre Aussagekraft bezüglich des späteren Entstehens eines GDM einzuschätzen ist, ist dabei bislang noch nicht abschließend zu beurteilen. Es bedarf weiterer Studien an unterschiedlichen und größeren Kollektiven, um dies besser bewerten zu können.

Zu unterstreichen ist auch, dass von den Patientinnen, die bereits zum Aufnahmegespräch bei profertilita unter einer Metformin-Therapie standen, trotzdem 60% davon präkonzeptionell einen auffälligen Wert für HOMA/ISI und 40% eine präkonzeptionelle GSS (eD) zeigten. Es ist deshalb hypothetisch anzunehmen, dass diese Patientinnen ohne die Metformin-Vorbehandlung weitaus mehr pathologische Werte aufweisen würden. Zudem ist auch die Hypothese zu stellen, dass möglicherweise nur durch die präkonzeptionelle Metformin-Therapie überhaupt eine Schwangerschaft entstehen konnte, was die Aufnahmebedingung der Studie war. Möglicherweise könnten einige dieser Frauen ohne Metformin-Vorbehandlung nicht konzipieren und gegebenenfalls auch keine Schwangerschaft austragen.

In unserer Studie ließ sich bei Patientinnen mit pathologischem Wert für HOMA/ISI und/oder empirisch präkonzeptionell auffälligen Insulinwerten in Bezug zum BMI ein signifikanter Zusammenhang feststellen. Eine Korrelation zwischen einer IR, definiert über einen auffälligen HOMA-Index, und dem BMI lässt sich auch in der Literatur bestätigen (137–139). Allerdings ließ sich eine signifikante Beziehung für den auffälligen HOMA-Wert alleine in Bezug auf den BMI in unserem Kollektiv nicht nachvollziehen. Gleich verhielt es sich in Bezug zwischen IR und BMI. Dies ist möglicherweise auf die kleine Größe des Gesamtkollektivs zurückzuführen. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz wären die durch den Kinderwunsch bedingte potentiell bewusstere Lebensweise der untersuchten Frauen oder auch die bei einigen Frauen vor der Durchführung des Basis-oGTTs vorordnete Metformin-Gabe sowie dem damit verbundenen Einfluss auf das Gewicht. Der durchschnittliche BMI der untersuchten Patientinnen lag mit  $23,0\text{kg/m}^2$  im Normbereich (s. Kapitel 4.1).

Ebenso wie für die IR ließ sich im ausgewerteten Studienkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und GSS (D) nachweisen. Dies bedeutet, Patientinnen mit höherer BMI-Gewichtsklasse, wiesen signifikant häufiger eine abnorme Nüchtern glukose oder gestörte Glukosetoleranz auf. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen Präadipositas sowie Adipositas und gestörtem Glukosemetabolismus besonders deutlich. Adipositas und Glukosestoffwechselstörungen wiederum werden als Risiko für RSA gewertet (3). Ebenso sind Übergewicht und Adipositas weltweit als Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 anerkannt und werden in der aktuellen GDM-Leitlinie auch als Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM genannt (34). Als besonderes Risikokollektiv für die Entstehung einer Typ 2 Diabetes werden Frauen mit abnormer Nüchtern glukose oder gestörter Glukosetoleranz angesehen (140). Der signifikante Zusammenhang zwischen einer GSS mit pathologischer IFG und/oder IGT (nach D) und dem BMI lässt sich dadurch nachvollziehbar erklären. Der sekundäre negative Einfluss auf die Schwangerschaft, besonders im Hinblick auf RSA, macht eine frühzeitige Therapie und vor allem auch Prävention von Übergewicht notwendig.

#### **4.2.2 Gestationsdiabetes (GDM)**

Die absolute Zahl an GDM-Diagnosen stieg von 2002 bis 2010 um etwa das dreifache von 8806 auf 23872 Fälle an. Auch die von aQua-Institut und der Leitlinie von 2011 angegebene GDM-Prävalenz (Stand 2002: 1,47%, Stand 2014: 4,47%) bestätigt dies. (34,40–43)

Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür mag die verbesserte Diagnostik für GDM in den letzten Jahren sein (34). Seit 2012 ist das GDM-Screening mittels 50g-oGTT-Vortest zwischen der 24+0 und 27+6 SSW mittlerweile fester Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland (35,37). Noch im Jahr 2005 führten nur 36% der Berliner Gynäkologen ein GDM-Screening routinemäßig durch (141). Aber nicht nur die verbesserte Diagnostik, sondern auch die Zunahme einzelner Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM in Deutschland, wie beispielsweise das zunehmende Alter von Erstgebärenden (126), eine höhere Rate an Adipositas, insbesondere auch bei jungen Menschen (142,143) und eine zunehmende Diabetes-Prävalenz (144),

können als mögliche Ursachen für die Erhöhung der GDM-Prävalenz der letzten Jahre angeführt werden.

Die hier ausgewertete Studie am Kollektiv der Patientinnen mit habituellen Aborten ergab, wie bereits beschrieben, eine mit 52,7% deutlich erhöhte GDM-Prävalenz. Diese massiv erhöhte Rate an GDM lässt vermuten, dass einem gestörten Glukose-/Insulinstoffwechsel in diesem Kollektiv der Patientinnen mit habituellen Aborten eine besondere Bedeutung zugeschrieben werden muss. Unklar bleibt hierbei jedoch, ob diese Rate allein durch das Kollektiv der Abort-Patientinnen erklärt werden kann oder ob vielmehr generell das Risikokollektiv der Kinderwunschpatientinnen im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko aufweist. Die Analyse von Dr. med. H. Class aus der AG FREGDM, welche Kinderwunschpatientinnen mit Spontankonzeption vor geplanter Assistierter Reproduktionstechnik (ART) untersuchte, zeigte ebenfalls eine stark erhöhte GDM-Rate von 55,8% (52).

Ein weiterer wichtiger Punkt des hier ausgewerteten Kollektivs mit habituellen Aborten ist die erneut hohe Abortrate von 39,7% mit einer durchschnittlichen SSW zum Zeitpunkt des Abgangs von 6,6 SSW. Diese hohe Rate an frühen Fehlgeburten lässt vermuten, dass die eigentliche GDM-Rate des untersuchten Kollektivs tatsächlich noch höher, als die in dieser Studie errechneten 52,7%, einzuschätzen ist. Der Zeitpunkt des Schwangerschaftsabbruges lag bei zahlreichen Patientinnen nämlich vor dem Diagnosefenster für einen GDM. Die frühen Fehlgeburten könnten vielmehr als Implantationsstörung bei möglicherweise oft gestörtem Glukose-/Insulinstoffwechsel zu werten sein. Dies unterstreicht und verdeutlicht erneut, wie wichtig eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie einer GSS/IR bei Patientinnen mit habituellen Aborten sein kann. Durch eine frühzeitige Prävention könnten möglicherweise die Vaskulogenese und Plazentation positiv beeinflusst werden und damit die Rate an erfolgreichen Schwangerschaften gesteigert werden. Die Leitlinie zum GDM sowie die Mutterschaftsrichtlinien sehen eine GDM-Diagnostik bei Patientinnen ohne Risikoprofil erst zwischen der 24+0 und 27+6 SSW vor (34,37). Bei Risikopatientinnen sollte das Screening nach heutigem Kenntnisstand nicht erst ab der 25. SSW durchgeführt werden (34,35). Unseren Daten zufolge sollte bei Risikopatientinnen, wie dem Kinderwunschkollektiv, das Screening auf GDM unmittelbar nach der Feststellung einer Schwangerschaft mithilfe eines 75g-oGTT

erfolgen. Auf die Diskussion bezüglich der bestmöglichen Diagnostik eines GDM wird in Kapitel 4.2.4 genauer eingegangen.

Teilweise standen die Patientinnen mit diagnostiziertem GDM im ausgewerteten Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Metformin-Therapie. Da der Zeitpunkt des Absetzens der Metformin-Therapie im Rahmen der vorliegenden Analyse nicht bekannt ist, kann hierfür keine genaue Zahl angegeben werden. Die GDM-Rate in der Frühschwangerschaft ohne die Metformin-Therapie könnte so möglicherweise noch höher liegen, und es stellt sich die Frage der GDM-Prävalenz ohne Vorbehandlung mit Metformin. Dies wird ausführlich im Kapitel 4.2.3 diskutiert.

Die hier analysierte GDM-Rate bei den Frauen < 35 Jahren (48,5%) lag deutlich, jedoch nicht signifikant, niedriger als bei den Frauen zwischen 35 und 41 Jahren (61,9%). Der Unterschied in der Altersverteilung hinsichtlich der wahrscheinlichen Entwicklung eines GDM sowie der Risikofaktor Alter für einen GDM sind in der Literatur bestätigt und in der Leitlinie zu GDM ebenfalls verankert (34,44). Eine mögliche Erklärung für den nicht signifikanten Unterschied von GDM in Abhängigkeit der Altersverteilung in unserer Studienpopulation kann die bereits sehr hohe GDM-Rate der unter 35-Jährigen Hochrisikopopulation von Kinderwunschpatientinnen mit habituellen Aborten sein. Ein pathologischer Glukosemetabolismus muss bei diesen Patientinnen als mögliche Ursache ihrer Infertilität diskutiert werden.

Frauen mit diagnostiziertem GDM wiesen mit 51,7% eine vergleichbare Geburtenrate (Geburt eines gesunden Kindes) zu Frauen ohne GDM (50,0%) auf. Ursächlich hierfür könnte möglicherweise die relativ hohe Zahl an Patientinnen mit erneutem Abort sein. Diese Patientinnen wurden oftmals dem Kollektiv der Gruppe von Frauen ohne GDM zugeordnet, da die Schwangerschaft häufig gar nicht bis zu einem möglichen Diagnosezeitpunkt für GDM fortbestand. Bei diesem Kollektiv kann jedoch eine Dunkelziffer an nicht detektierten Störungen im Zuckerstoffwechsel nicht ausgeschlossen, vielmehr sogar vermutet werden.

Die Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines GDM beitragen, sind vielfältig. Ebenso gibt es zahlreiche Bedingungen, die die Wiederholungswahrscheinlichkeit eines GDM in einer späteren Schwangerschaft erhöhen. Zu nennen sind dabei unter anderem ein höheres Alter, ein höherer BMI, eine vermehrte Gewichtszunahme in und zwischen

den Schwangerschaften und höhere Werte in der oGTT-Testung in einer vorausgegangenen Schwangerschaft mit GDM (145).

Ein GDM in einer vorausgegangenen Schwangerschaft erhöht ebenfalls das Risiko erneut einen solchen in einer weiteren Schwangerschaft zu entwickeln oder postpartum an einem manifesten Diabetes zu erkranken (34,146). Das Wiederholungsrisiko für einen GDM wird in der Literatur mit 35-69% angegeben (34,75,147). In unserer Studie belief sich das Wiederholungsrisiko auf 100%. Einschränkend bleibt dabei jedoch anzumerken, dass nur zwei Patientinnen einen GDM in einer vorherigen Schwangerschaft aufwiesen und sich damit das Kollektiv für diese Fragestellung äußerst klein darstellte. Unumstritten bleibt allerdings die Empfehlung, dass die Betreuung von Patientinnen mit GDM nicht zum Zeitpunkt der Geburt enden sollte. Viele Frauen weisen auch postpartum auffällige Werte im oGTT auf und sollten somit weiterhin unter diabetologischer Nachsorge bleiben (146).

Die Leitlinie für GDM nennt als weiteren anamnestisch-internistischen Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM einen Diabetes bei Verwandten ersten Grades. 6-12% der Schwangeren mit diagnostiziertem GDM weisen laut Kleinwechter et al. diesen Risikofaktor auf. (34)

Diesen Sachverhalt bestätigen für Frauen mit mütterlicher/väterlicher oder beidseitiger Diabetes-Historie auch Williams et al (148).

Im untersuchten Studienkollektiv gaben 37,3% aller Patientinnen eine positive Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus an. Als positive Familienanamnese wurde neben einem Diabetes bei Eltern oder Geschwistern auch eine Diabetes-Erkrankung von Großeltern, Tante oder Onkel gewertet. In der Leitlinie wird als Risikofaktor nur eine positive Familienanamnese von Verwandten ersten Grades genannt (34). Die Patientinnen mit positiver Familienanamnese in unserem Kollektiv (positive Familienanamnese bis Verwandtschaftsgrad drei) entwickelten signifikant häufiger einen GDM und bestätigten dadurch die Assoziation des Risikofaktors positive Familienanamnese bezüglich Diabetes. Zu diskutieren wäre entsprechend unserer Analyse, ob die Familienanamnese für Diabetes mellitus auf einen erweiterten Verwandtschaftsgrad ausgedehnt werden sollte. Valide Studien, die die Analyse einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus auf höhere Verwandtschaftsgrade ausdehnen und in Beziehung zur Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines GDM setzen, existieren kaum. Eine positive Familienanamnese

hinsichtlich Verwandten ersten Grades ist nachgewiesen (149) und wird zum Teil, beispielsweise von DiABETES UK, der führenden britischen Wohltätigkeitsorganisation für von Diabetes betroffenen Menschen, auch auf Verwandte zweiten Grades (bis Geschwister) ausgedehnt (150). Ein Review von Robitaille et al. aus dem Jahr 2008, das die Genetik des GDM untersuchte, wertet ebenfalls eine diabetische Vorgeschichte bei Eltern oder Geschwistern als Risikofaktor. Zudem betont es den weiteren Bedarf an Studien zur Familienanamnese bei GDM-Patientinnen. (151)

Differenzierte Analysen, die den Einfluss der unterschiedlichen Verwandtschaftsgrade mit diabetischer Vorerkrankung auf das GDM-Risiko untersuchen, wären zukünftig von Interesse, um Patientinnen mit positiver Familienanamnese individuell und entsprechend ihres Risikoprofils gut beraten und betreuen zu können.

Die Folgen und Komplikationen eines GDM für die Mutter und ihr ungeborenes Kind sind zahlreich und in Kapitel 1.2.7 genau beschrieben. Für die weitreichenden und langfristigen Folgen des Kindes, wie beispielsweise Fettleibigkeit oder ein späterer DM (34), wird die epigenetische fetale Programmierung durch Methylierungen der DNA diskutiert (152,153). Zahlreiche klinische Studien unterstützen die These eines dauerhaft erhöhten Risikos eines GDM-Kindes für die Entwicklung von Übergewicht und Diabetes (153). Dörner und Plagemann konnten bereits 1994 eine Fehlregulation in metabolischen Regulationszentren des Hypothalamus bei Kindern von Müttern mit Diabetes feststellen. Die Störung zeigte sich im hypothalamisch-pankreatischen System, ausgelöst durch den fetalen Hyperinsulinismus. (154)

Deshalb bleibt festzuhalten, dass durch eine, vermutlich unumkehrbare, fetale Programmierung von Kindern diabetischer Müttern weitreichende und langfristige Gesundheitsfolgen für diese Kinder entstehen, die dieses Risikoprofil wiederum an ihre Nachkommen weitergeben. Aus gesellschaftlicher und gesundheitsökonomischer sowie politischer und ethischer Sicht ist das frühe Erkennen und Eingreifen in einen gestörten Zuckerstoffwechsel für diese Mütter und ihre Kinder von zentraler Bedeutung. Ebenso sollte vermehrt ein Augenmerk auf mögliche Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Zuständen, die eine hyperglykämische Stoffwechsellage begünstigen, wie Adipositas oder körperliche Inaktivität und vor allem die übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, gelegt werden.

In der vorliegenden Studie entwickelten 66,7% der Abort-Frauen mit präkonzeptionell im 75g-Basis-oGTT diagnostizierter Glukosestoffwechselstörung und/oder Insulin-

resistenz (nach D: abnorme Nüchtern glukose/gestörte Glukosetoleranz/pathologischer Wert für HOMA-Index/ISI) im ausgewerteten Konzeptionszyklus einen GDM. Gleiches galt für einen auffälligen HOMA- und/oder ISI-Wert alleine. Dieser Zusammenhang war signifikant. Eine präkonzeptionelle GSS und/oder IR beziehungsweise eine IR alleine (entsprechend der allgemein bekannten Definition für GSS/IR D) stellen den besten Vorhersagewert hinsichtlich der späteren Entwicklung eines GDM dar. Der Zusammenhang zwischen GSS/IR nach eD (zusätzlich zu D: präkonzeptionell auffälligen Glukosewerten entsprechend der GDM-Grenzen, auffälligen Insulinwerten oder einer gestörten Glukosedynamik) und der GDM-Rate war in diesem Kollektiv nicht signifikant. Dies mag jedoch unter anderem auf die Inhomogenität des ausgewerteten Kollektivs der Patientinnen mit habituellen Aborten, bedingt durch die retrospektive Analyse, zurückzuführen sein. Zudem erfasste die Diagnose einer GSS/IR nach eD mit 98,2% deutlich mehr Patientinnen als die Diagnose GSS/IR nach D (57,9%). Dadurch befanden sich in der Gruppe der Frauen mit GSS/IR nach eD möglicherweise deutlich mehr Frauen, bei denen die Diagnose GDM aufgrund eines erneuten Aborts vor dem GDM-Diagnosezeitpunkts nicht gestellt werden konnte. Auch hier wurden diese Frauen, gegebenenfalls trotz einer nicht detektierten Störung im Zuckerstoffwechsel, in die Gruppe der Nicht-GDM-Patientinnen aufgenommen. Die Schwierigkeit, einen möglichen GDM nicht vor einem erneuten Abgang diagnostizieren und behandeln zu können, verdeutlicht die Bedeutung einer präkonzeptionellen Diagnostik sowie einer frühzeitigen GDM-Diagnostik, insbesondere im Hochrisikokollektiv der Kinderwunschpatientinnen. Es ist wichtig, Patientinnen mit erhöhtem GDM-Risiko durch konsequente Abfrage der Risikofaktoren frühzeitig zu erfassen und dadurch direkt nach Feststellung einer Schwangerschaft einer Diagnostik zuführen zu können.

### **4.2.3 Präkonzeptionelle prophylaktische Metformin-Gabe bei GDM-Risiko**

Metformin spielt in der Reproduktionsmedizin eine zunehmend wichtige Rolle. Metformin ist im IVF-WORLDWIDE als IVF-Medikament gelistet und wird bei IVF-Behandlungen immer häufiger als Begleitmedikament eingesetzt (86). Insbesondere



außerhalb Deutschlands wird Metformin zunehmend ein immer höherer Stellenwert in der Phase rund um die Entstehung und den Erhalt einer Schwangerschaft zugeschrieben. Studien zeigen, trotz der nachgewiesenen Plazentagängigkeit (99,100), keine teratogene Wirkung von Metformin (101). In einer spezifisch zum Thema „Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch“ veröffentlichten Stellungnahme von DGGG und DGGEF im Juli 2015 (48) sowie auf der Internetseite Embryotox (155) wird kein Anhalt für Teratogenität angegeben. Auf die Datenlage des prä-, peri- und postkonzeptionellen Einsatzes sowie auf die Therapie eines GDM mit Metformin wurde bereits in Kapitel 1.3.2 detailliert eingegangen. Derzeit ist der Einsatz von Metformin zur Behandlung eines GDM und der Einsatz während der Schwangerschaft, trotz der zahlreichen positiven Studienergebnisse (48,87–89), nur im Off-Label-Use möglich.

In unserer Studie hatten 41,8% der Patientinnen einen pathologischen Schwangerschafts-oGTT unter präkonzeptionell begonnener Metformin-Therapie. Insgesamt nahmen präkonzeptionell 76,3% der Patientinnen Metformin ein. Der Zusammenhang zwischen präkonzeptionell begonnener Metformin-Medikation und dem Nachweis eines GDM stellte sich in unserem Kollektiv als nicht signifikant dar. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die positive GDM-Testungsrate ohne die Metformin-Therapie im ausgewerteten Kollektiv noch höher gewesen wäre. Ebenso trug die präkonzeptionelle Metformin-Behandlung durch eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels möglicherweise zu einem Fortbestehen der Frühschwangerschaft durch eine potentiell positive Beeinflussung der Vaskulogenese und Plazentation bei. Gegebenenfalls konnte nur dadurch die Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der GDM-Diagnostik und darüber hinaus aufrechterhalten werden. Deshalb bleibt zu hinterfragen, ob die Frauen unter präkonzeptioneller Metformin-Therapie in der Zusammenschau der Befunde nicht vielmehr als behandelter GDM zu bewerten sind.

In unserer retrospektiven Analyse wiesen GDM-Patientinnen mit insulinbehandeltem GDM eine signifikant niedrigere Rate an präkonzeptioneller Metformin-Therapie auf als die Frauen ohne insulinpflichtigen GDM auf (64,7% vs. 100,0%). Dies könnte in der Gruppe der GDM-Patientinnen als möglicher Hinweis für eine effektivere Stoffwechseltherapie der mit Metformin präkonzeptionell therapierten Patientinnen gedeutet werden, bei denen es im Verlauf der Schwangerschaft in einer größeren

Anzahl an Fällen gelang, den Blutzucker bei der Behandlung des GDM diätetisch und durch sportliche Betätigung zu kontrollieren. So sollte Metformin folglich helfen eine Insulin-Therapie zu vermeiden.

In der vorliegenden Analyse war die GDM-Rate unter den mit Metformin vorbehandelten Patientinnen höher (54,8%) als bei Frauen ohne diese Vorbehandlung (46,2%). Die Geburtenrate der Metformin-Patientinnen lag niedriger (47,7% vs. 71,4%; n. s.), die Abortrate höher (43,2% vs. 28,6%, n. s.) als die der Patientinnen ohne Metformin. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre das möglicherweise längere Fortbestehen der Schwangerschaften und das mögliche Verhindern von frühen Aborten durch die Metformin-Therapie. Bei dieser Gruppe an Patientinnen kam es so gegebenenfalls zu einer höheren Rate an diagnostizierbaren Fällen an GDM. Die wiederum niedrigere Geburtenrate der Metformin-Patientinnen steht hierzu allerdings im Widerspruch. Möglicherweise könnte sie auf die schlechteren gesundheitlichen Bedingungen dieser Gruppe von Metformin-Patientinnen zurückzuführen sein. Die Frauen, bei denen keine Indikation zur Metformin-Vortherapie bestand oder die vor der Einleitung einer Metformin-Therapie bereits spontan schwanger wurden, stellten möglicherweise mit ihrer niedrigeren Rate an Risikofaktoren per se das gesündere Kollektiv dar. Eine These, die dies bestätigen könnte, ist, dass die Frauen ohne Metformin-Vorbehandlung eine höhere Rate an normaler Glukosedynamik und eine größere Anzahl an Schwangerschaften, die spontan und ohne IVF- oder ICSI-Behandlung entstanden, aufwiesen. Eine weitere mögliche Ursache für die niedrigere Geburtenrate könnte die leicht erhöhte Zahl an GDM bei den Metformin-Patientinnen sein. Diese Patientinnen wiesen vermutlich vermehrt Störungen in ihrem Zuckerstoffwechsel auf, da sich trotz und auch unter präkonzeptionell begonnener Metformin-Therapie ein GDM entwickelte. Zudem waren sie gegebenenfalls das kränkere Kollektiv hinsichtlich des Glukosemetabolismus und eine Geburt wurde deshalb nur in einer verminderten Anzahl an Fällen erreicht. Ohne Metformin wäre hypothetischerweise die Schwangerschaft vielleicht gar nicht bis zum Diagnosezeitpunkt GDM fortbestanden. Die unter GDM-Patientinnen leicht erhöhte Rate an Geburten (51,7%) im Gegensatz zu Frauen ohne diagnostiziertem GDM (50,0%) ist möglicherweise ebenfalls durch dieselbe Tatsache erklärbar. Beim Patientinnenkollektiv mit einem erneuten Abort war der GDM mehrheitlich vermutlich aufgrund der frühzeitigen Fehlgeburt weder diagnostiziert noch behandelt. Es ist

jedoch davon auszugehen, dass der Zuckerstoffwechsel möglicherweise beeinträchtigt war und ein manifester GDM sich hypothetischerweise im Laufe der Schwangerschaft noch entwickelt hätte. Diese Frauen flossen in der Auswertung jedoch in die Gruppe der Patientinnen ohne GDM ein und sind ein möglicher Erklärungsansatz für die leicht höhere Geburtenrate der GDM-Patientinnen in dieser Berechnung.

Häufig ist bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten nicht die Konzeption selbst, sondern vielmehr das Fortbestehen der Schwangerschaft eingeschränkt. 69,5% der Patientinnen wurden spontan ohne assistierte Reproduktionstechniken, teilweise unter medikamentöser Unterstützung, schwanger. Bei diesen Frauen stellte sich die Schwangerschaft teils schon zum Zeitpunkt des Diagnosezykluses und vor dem Einleiten einer entsprechenden Therapie, wie beispielsweise der Verordnung von Metformin, ein. Diese, spontan schwanger gewordenen, Patientinnen wiesen höchstwahrscheinlich weniger Risikofaktoren oder gesündere Grundvoraussetzungen als die Metformin-Patientinnen auf. Dadurch wäre wiederum die niedrigere GDM- und höhere Geburtenrate im Kollektiv der Frauen ohne Metformin erklärbar.

Metformin wird bei PCOS-Patientinnen zur Vorbereitung einer Ovulationsinduktion effektiv eingesetzt (156). Es besteht derzeit aber noch keine einheitliche Meinung darüber, wie lange es bei eingetretener Schwangerschaft verabreicht werden sollte. Der Bedarf an weiterer Evidenz und wissenschaftlichen Studien hinsichtlich der Langzeitfolgen bei Kindern mit Metformin behandelter Mütter ist noch vorhanden (48). Metformin scheint die Rate an klinischen Schwangerschaften und Lebendgeburten bei PCOS-Patientinnen zu erhöhen (157). Dennoch gibt es Studien, die den Einsatz von Metformin in der Fruchtbarkeitsmedizin bei Frauen mit PCOS kontrovers diskutieren. Einige Wissenschaftler sehen keinen Vorteil von Metformin gegenüber der klassischen Insulintherapie in der Behandlung eines GDM. (158)

Es bedarf dringend weiterer großer, randomisierter, prospektiver Studien zum Thema Metformin, Zuckerstoffwechsel und Schwangerschaft. Gerade im Patientinnenkollektiv ohne PCO-Syndrom wären Studienergebnisse wichtig, um die Effektivität und Sicherheit einer prä-, peri- und postkonzeptionellen Metformin-Therapie abschließend bewerten zu können. Zudem sind klare und einheitliche Statements zum Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft, bei GDM und zur Therapie präkonzeptioneller Störungen im Glukosemetabolismus bei Kinderwunschpatientinnen notwendig. Es ist

wahrscheinlich, dass Metformin in der aktuellen Überarbeitung der Leitlinie, deren Veröffentlichung für Ende des Jahres 2017 geplant ist, Eingang findet. Eine Aufnahme des Metformin-Einsatzes in die Leitlinie hätte für den klinischen Alltag weitreichende Folgen und würde eine Verbesserung der Behandlung für Patientinnen mit habituellen Aborten aufgrund eines GDMs bedeuten.

#### **4.2.4 Zeitpunkt der oGTT-Diagnostik**

Das Screening auf einen Gestationsdiabetes ist seit 2012 Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien (35,37). Die deutsche Leitlinie akzeptiert ein zweizeitiges Screening-Verfahren über einen 50g-oGTT-Suchtest (Grenzwert 135mg/dl). Bei Auffälligkeiten im 50g-Suchtest muss zur Diagnosebestätigung ein 75g-oGTT erfolgen. Bei einem Wert von  $\geq 201$ mg/dl im 50g-Suchtest entfällt der anschließende 75g-oGTT, und die Diagnose GDM kann direkt gestellt werden. (34,35)

Die Bedeutung des GDM-Screenings über einen 50g-oGTT-Vortest wurde in der Vergangenheit vielfach diskutiert und seine Aussagekraft immer wieder in Frage gestellt. Experten vermuten, dass durch den 50g-Vortest in einem höheren Prozentsatz Frauen mit einem GDM nicht entsprechend erfasst werden könnten. (36) Auch die Leitlinie der DDG und DGGG (von 2011) sieht den 50g-oGTT-Vortest zum Teil als problematisch an. Es wird erwähnt, dass die Rate an positiven Ergebnissen beim 50g-Vortest vor allem bei Frauen mit auffälligem GDM-Risikoprofil sehr hoch ausfällt. Diese Frauen müssen demnach unnötig häufig einer Doppeldiagnostik mit zusätzlichem 75g-Bestätigungstest ausgesetzt werden. Die Diagnostik mittels 75g-oGTT wird laut Leitlinie als „Goldstandard“ angesehen. (34)

Das Vorgehen mit Hilfe eines 50g-oGTT scheint für Risikopatientinnen, wie es Kinderwunschpatientinnen oder Frauen mit habituellem Abortleiden darstellen, nicht effektiv zu sein. Gerade bei Patientinnen mit positiver Abortanamnese besteht beim zweizeitigen Verfahren die Gefahr einer zu spät diagnostizierten Störung im Glukosemetabolismus. Durch eine damit induzierte Therapieverzögerung könnte es gegebenenfalls häufiger zu einem erneuten Abort aufgrund des gestörten Glukosemetabolismus kommen. Eine doppelte Zuckerbelastung durch einen möglicherweise notwendigen Bestätigungstest bei auffälligem Vortestergebnis wäre zudem gerade bei diesen Risikopatientinnen möglichst zu vermeiden.

In der klinischen Praxis besteht das Problem, dass anamnestisch häufig nicht alle Patientinnen mit Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM konsequent erfasst werden. Frauen mit erhöhtem Risikoprofil entgehen dadurch einer frühzeitigen Diagnostik vor der 24+0 SSW. Ein möglicherweise auftretender „früh einsetzender Gestationsdiabetes“ (FREGDM) kann so nicht erkannt werden. Ein dadurch bedingter gestörter endokriner Metabolismus mit negativem Einfluss auf die Vaskulogenese bei der Plazentation kann zu Fehlgeburten führen. Erhöhte Glukosewerte in der Schwangerschaft können die, in Kapitel 1.2.7 beschriebenen, vielfältigen negativen Folgen für das ungeborene Kind und seine Mutter nach sich ziehen.

In dem hier untersuchten Kollektiv waren bereits bei 28,1% im prä-/perikonzeptionell durchgeführten Basis-oGTT die GDM-Grenzwerte überschritten. Von diesen Patientinnen entwickelten 64,3%, trotz meist rascher antidiabetischer Therapie mit Metformin, im Verlauf einen GDM. Im Gegensatz hierzu waren es in der Gruppe der Frauen ohne auffälligen präkonzeptionellen Glukosewerten nur 50,0% (n. s.). Dies zeigt, dass Frauen mit bereits präkonzeptionell auffälligen Werten für einen GDM im Verlauf der Schwangerschaft häufiger einen GDM entwickelten. Es wäre deshalb besonders wichtig, diese Frauen bereits präkonzeptionell durch einen Basis-oGTT oder eine in der Schwangerschaft frühzeitige Diagnostik zu erkennen. Durch einen dadurch deutlich früheren Therapiebeginn könnten möglicherweise Aborte und Schwangerschaftskomplikationen vermieden werden.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risikoprofil für einen GDM ist es deshalb von besonderer Bedeutung, direkt mit Hilfe eines 75g-oGTTs auf eine Störung im Glukosemetabolismus zu screenen. Die Ineffizienz des Vortests bei Frauen mit erhöhtem Diabetesrisiko betont auch die Leitlinie der DDG und DGGG (34). Außerdem zeigte sich im untersuchten Kollektiv, dass für eine konsequente und erfolgreiche Kinderwunschtherapie eine Untersuchung der Glukose- und Insulinwerte zu einem präkonzeptionellen Zeitpunkt von großer Wichtigkeit ist. Es bleibt zu hoffen, dass die Screeninganforderungen für die Diagnose eines GDM in der Überarbeitung der Leitlinie angepasst und überarbeitet werden. Gerade für Abortpatientinnen, bei denen insbesondere die frühe Phase der Implantation ausschlaggebend ist, wäre dies besonders wichtig.

## 4.3 Schwangerschaftsoutcome

Etwa 15% aller klinischen Schwangerschaften verlaufen als Abort (1). Das Risiko einer erneuten Fehlgeburt steigt dabei mit der Anzahl der vorausgegangenen Aborte (7). Die Rate an Fehlgeburten nimmt mit zunehmender SSW ab. Sie liegt bei biochemischen Schwangerschaftsabbrüchen in der 4./5. SSW mit etwa 50% noch deutlich höher und senkt sich bis zur 6.-8. SSW auf etwa 18% ab. (159)

Oft ist bei diesen Patientinnen bereits die Phase der Implantation gestört. Experten gehen von einem 60%-igen Verlust an implantationsfähigen Keimen in der Zeit der Einnistung aus (160).

Für eine regelgerechte Schwangerschaftsentwicklung und Implantation bedarf es eines gut eingestellten maternalen Stoffwechsels. Hyperglykämien können die Trophoblastenproliferation im ersten Trimester verhindern und zu Veränderungen in der mitochondrialen Aktivität führen (161). Weitere bekannte Veränderungen des Fötus, die mit maternalen Hyperglykämien einhergehen, sind eine Hypoxie, Apoptose und epigenetische Modifikationen (162). Die Placenta von Müttern mit GDM zeigten, im Gegensatz zu gesunden Schwangeren, vermehrt histologische Anomalien (70). Zudem ist in Abhängigkeit der Zuckereinstellung bei maternalem Diabetes die Frühgeburtswahrscheinlichkeit sowie die Rate eines späten intrauterinen Fruchttodes erhöht (34).

Die Geburtenrate in unserem ausgewerteten Kollektiv von RSA-Patientinnen betrug 53,4%. Bei 39,7% der Patientinnen kam es erneut zu einem Abort mit einer durchschnittlichen SSW der Fehlgeburt von 6,6 SSW. Bei den fehlenden 6,9% der Patientinnen wurde entweder eine Abruption durchgeführt (n = 1) oder eine EUG (n = 3) diagnostiziert.

Die durchschnittliche anamnestiche Abortanzahl im Gesamtkollektiv dieser Studie lag aufgerundet bei drei Aborten ( $\bar{x}$  2,86). In der Literatur ist die Wiederholungswahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt bei Frauen mit bereits drei stattgehabten Aborten mit etwa 31-33% angegeben (7,159). In dem hier ausgewerteten Kollektiv lag die Abortrate mit 39,7% also geringfügig höher als die in der Literatur angegebene Anzahl. Wahrscheinlich liegt dies daran, dass in der vorliegenden Studie auch biochemische Schwangerschaften ab einem hCG-Wert von  $\geq 5 \text{ U/l}$  erfasst wurden. Abgänge dieser früh erfassten Schwangerschaften flossen in

die Auswertung der Abortanzahl mit ein, würden aber im klinischen Alltag außerhalb eines Kinderwunschzentrums gegebenenfalls nicht als bestehende Schwangerschaft oder als Abort erfasst werden können.

Einen Hinweis auf eine sehr frühe gestörte Phase der Schwangerschaft gibt auch die niedrige durchschnittliche SSW der Aborte mit 6,6 SSW an. Diese Tatsache macht wiederum die Bedeutung einer frühestmöglichen Ursachenabklärung bei Patientinnen mit RSA, inklusive der Abklärung des Zucker- und Insulinstoffwechsels, deutlich.

Die durchschnittlich erreichte Schwangerschaftswoche der Frauen mit Geburt lag in unserem Kollektiv bei 38,3 SSW. Die GDM-Patientinnen gebaren im Mittel in der 39,4 SSW. Die leicht höhere SSW bei Geburt mag eventuell als Hinweis der Effektivität der frühzeitigen Diagnostik auf einen GDM und die dadurch früher eingeleitete Therapie dieser Schwangeren zurückzuführen sein. Diese Annahme wird durch die in der Literatur angegebene höhere Rate an Frühgeburten bei GDM-Patientinnen verstärkt (34).

Im deutschen Ärzteblatt wird die allgemeine fetale Fehlbildungsrate mit 6,7% (163) und die Rate an Extrauterin graviditäten (EUG) mit 1,3-2,4% (164) angegeben. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich die Fehlbildungsrate mit 3,2% nicht erhöht. 76,3% der Patientinnen hatten präkonzeptionell Metformin erhalten und dieses teilweise in der Frühschwangerschaft fortgesetzt. Im ausgewerteten Kollektiv konnte demnach keine teratogene Wirkung von Metformin gefunden werden. EUGs traten mit einer Häufigkeit von 5,2% auf. Ursächlich für die erhöhte Rate an EUGs könnte dabei das besondere Risikokollektiv der Kinderwunschpatientinnen mit habituellen Aborten sein. Durch die durchschnittliche anamnestiche Abortrate von 2,86 gehen wir von einer hohen Rate an gynäkologischen Voroperationen, wie Abortkürettagen, aus, welche wiederum das Risiko für EUG erhöhen (2).

In der Bundesauswertung „Geburtshilfe“ des aQua-Instituts für das Jahr 2014 wiesen 66,91% der Neugeborenen ein Geburtsgewicht zwischen 3000-3999g auf (40). Das Durchschnittsgewicht in unserem Kollektiv lag mit 3038,6g in selben Bereich. Als Folge des GDM kann eine vermehrte Adipogenese und damit eine höhere Rate an makrosomen Kindern genannt werden (34). Mit einem Durchschnittsgewicht von 3155,3g waren die Kinder der GDM-Mütter zum Zeitpunkt der Geburt schwerer (n. s.) als die Kinder von Frauen ohne GDM (2957,7g). Unsere Daten bestätigen damit ebenfalls diesen Zusammenhang. Der Unterschied des Geburtsgewichtes war in

unserem Kollektiv jedoch nicht statistisch signifikant, was möglicherweise wiederum auf die frühzeitige therapeutische Versorgung der GDM-Patientinnen zurückzuführen sein könnte.

Im Jahr 2014 wurden laut Bundesauswertung des aQua-Instituts 67,01% aller Kinder spontan oder vaginal-operativ geboren. 32,88% kamen per Kaiserschnitt zur Welt. (40) Dies stimmt weitgehend mit dem in dieser Studie eruierten Raten an Endbindungsmodi (vaginal: 64,5%, Sectio: 35,5%) überein.

Laut Literatur weisen Patientinnen mit GDM im Vergleich zu gesunden Schwangeren durch die vermehrte Rate an makrosomen Kindern eine erhöhte Sectio-Rate auf (34,39).

In unserer Studie war die Anzahl an Entbindungen per Sectio bei GDM-Patientinnen nicht signifikant unterschiedlich zu denen bei Frauen ohne GDM. Dies könnte wiederum durch den nicht signifikanten Unterschied des Geburtsgewichtes der Kinder in den beiden analysierten Gruppen erklärbar sein.

Im Untersuchungskollektiv zeigten Patientinnen mit primärer Infertilität im Vergleich zu Patientinnen mit sekundärer Infertilität eine signifikant höhere Geburtenrate. Patientinnen mit sekundärer Infertilität wiederum wiesen signifikant häufiger eine präkonzeptionelle GSS (nach eD) auf als Frauen mit primärer Infertilität. Die möglichen Ursachen hierfür sind vielfältig. Möglicherweise reichte bei einigen Frauen mit primärer Infertilität die Verbesserung des Glukose- und Insulinstoffwechsels mit Metformin bereits aus, um eine fortlaufende Schwangerschaft zu erreichen. Patientinnen mit sekundärer Sterilität stellten durch ihren bereits präkonzeptionell häufiger gestörten Glukosemetabolismus möglicherweise das medizinisch pathologischere Kollektiv dar. Wie dies im Gesamtzusammenhang hinsichtlich Zuckerstoffwechsel und sekundärer Infertilität im Gegensatz zu Frauen mit primärer Infertilität bewertet werden muss, kann durch diese Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Hierfür sind weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit einem besser vergleichbaren Studienkollektiv notwendig.



## 4.4 Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)

Das Polyzystische Ovar-Syndrom stellt eine der häufigsten endokrinen reproduktiven Störungen von Frauen dar (165). Die Prävalenz schwankt je nach angewandten Diagnosekriterien und ethnischer Zugehörigkeit und liegt bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter etwa bei 6-10% (2,62–64). Bei Frauen mit diagnostizierten Zyklusunregelmäßigkeiten liegt die PCOS-Rate im Vergleich etwa bei 80% (2). PCOS-Patientinnen weisen ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom sowie eine Insulinresistenz auf (2,64,65). Zudem gilt das PCOS als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung eines GDM (35,66). Ebenso werden ein Diabetes mellitus, eine nicht-alkoholische Steatohepatitis sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit einem PCOS assoziiert (64). Zudem gilt das PCOS in der Literatur als gesicherter Risikofaktor für ein rezidivierendes Abortleiden (2,12,159).

In unserer Studie wurde bei 37,3% der Patientinnen ein PCOS diagnostiziert. Dies zeigt, dass die vermeintliche Prävalenz eines PCOS bei Risikogruppen, wie es Kinderwunschpatientinnen und insbesondere Patientinnen mit habituellen Aborten darstellen, vermutlich deutlich höher liegt als in der Literatur allgemein angegeben.

Der Zusammenhang eines gehäuftten Auftretens einer Insulinresistenz bei Patientinnen mit PCOS ist in der Literatur gut belegt (2,29,64,166,167). Die Untergruppe der PCOS-Patientinnen im ausgewerteten Kollektiv zeigte erstaunlicherweise eine signifikant niedrigere Rate einer IR, definiert über einen pathologischen HOMA-Index und/oder ISI, als Frauen ohne PCOS. Unsere PCOS-Patientinnen zeigten zudem eine niedrigere Rate an GDM und eine signifikant höhere Geburtenrate. Unsere Daten widersprechen hinsichtlich der niedrigeren GDM-Rate sowie der niedrigeren IR bei Frauen mit PCOS den Angaben der Fachliteratur (2,29,35,64,66,166,167). Möglicherweise ist dies durch die relativ kleine Kollektivgröße von 59 Patientinnen oder durch das spezifische Risikokollektiv der Patientinnen mit habituellem Abortleiden erklärbar.

Die Therapie von PCOS-Patientinnen mit Metformin spielt heute eine zunehmend wichtigere Rolle. Die DGGG und DGGEF publizierten 2015 eine Stellungnahme „zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch“. Darin wird der Metformin-Einsatz bei Kinderwunschpatientinnen mit PCOS-Syndrom im Off-Label-Use sowie die Weiterführung der Metformin-Therapie

während der Schwangerschaft diskutiert und versucht, eine einheitlichere Handlungsempfehlung zu entwickeln. Zudem geht daraus hervor, dass bei PCOS-Patientinnen vor jeder Kinderwunschbehandlung ein 75g-oGTT mit Bestimmung der Glukose- und Insulinwerte durchgeführt werden sollte. (48)

Metformin wird zunehmend nicht nur präkonzeptionell, sondern auch im Verlauf der gesamten Schwangerschaft eingesetzt (168,169). Hinweise aus mehreren Studien deuten darauf hin, dass Metformin dann die Abort-, Implantations- und Geburtenrate positiv beeinflusst. Ebenso deuten die Ergebnisse darauf hin, dass durch Metformin die Zahl an klinischen Schwangerschaften erhöht und die Rate an Schwangerschaftskomplikationen, wie GDM oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, verringert werden kann. (92,93,168–170)

Im untersuchten Kollektiv wiesen PCOS-Patientinnen, die präkonzeptionell mit Metformin behandelt wurden, eine nicht signifikant höhere Geburtenrate als PCOS-Patientinnen ohne Metformin-Vorbehandlung auf.

Insgesamt wurden 86,4% der PCOS Patientinnen mit Metformin behandelt. Die hohe Rate an Metformin-Vorbehandlung der PCOS-Patientinnen könnte eine mögliche Erklärung für die leicht niedrigere GDM- und die höhere Geburtenrate in dieser Untergruppe sein. Unsere Daten könnten bestätigen, dass Metformin insbesondere das Outcome bei PCOS-Patientinnen positiv beeinflusst.

Metformin, als Medikament mit zukünftig möglicherweise vielfältigeren Einsatz- und Indikationsmöglichkeiten, gerade auch im Zusammenhang mit der zunehmenden Rate an Menschen mit metabolischen Syndrom (171), hat seine wichtige Rolle in der präkonzeptionellen Therapie bei PCOS-Patientinnen in den letzten Jahren erhärtet.

## 5. Zusammenfassung

Rezidivierende Spontanaborte (RSA) treten bei etwa 0,4-3% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter auf (7–10). Ein perikonzeptionell schlecht eingestellter Diabetes erhöht das Abortrisiko (45). Ein präkonzeptionell gestörter Glukosemetabolismus bei Frauen ohne manifestem Diabetes mellitus (DM) spielt in der klinischen Praxis der Fertilitätsdiagnostik bei Patientinnen mit positiver Abortanamnese aktuell leider noch keine große Rolle.

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte ein Gesamtkollektiv von 59 Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch und Diagnose einer habituellen Abortneigung. Alle Frauen wurden im Zeitraum vom 07/2011 – 12/2013 in der Fachklinik profertilita betreut und in diesem Zeitraum erneut schwanger.

Ziel der Arbeit war es, die Prävalenz von präkonzeptioneller Glukose- und Insulinstoffwechselstörungen (GSS und IR) bei diesem Risikokollektiv zu eruieren und in Bezug zu einem, möglicherweise frühzeitig auftretendem, Gestationsdiabetes (GDM) zu setzen. Zudem interessierten die Inzidenz des GDM in diesem Kollektiv und die Frage inwieweit eine präkonzeptionelle Gabe von Metformin in der Phase des Kinderwunsches die GDM-Rate und das Schwangerschaftsoutcome beeinflusste.

Zur Einordnung einer präkonzeptionellen GSS und IR wurde in dieser Studie die jeweils allgemein bekannte Definition (D) um die, in der AG FREGDM festgelegte, empirische Definition (eD) ergänzt und diese einander gegenübergestellt.

**Tab. 5:** Definitionen D und eD für präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung (GSS)/Insulinresistenz (IR)

	<b>Definition (D)</b>	<b>Empirische Definition (eD):</b> Ergänzung von D
<b>GSS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abnorme Nüchternglukose (IFG)</li> <li>- Gestörte Glukosetoleranz (IGT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestörte Glukosedynamik</li> <li>- GDM-Grenzwerte überschritten</li> </ul>
<b>IR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HOMA-Index auffällig</li> <li>- ISI auffällig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulin-Werte auffällig</li> </ul>

Bei 57 Patientinnen war die präkonzeptionelle Durchführung eines 75g-Basis-oGTT mit Insulinresistenztestung dokumentiert. Bei 55 waren in der Frühschwangerschaft ein oGTT und bei unauffälligem Testergebnis weitere folgende oGTTs in der

fortlaufenden Schwangerschaft durchgeführt worden. 45 Patientinnen erhielten eine präkonzeptionelle Medikation mit Metformin im Off-Label-Use.

Eine präkonzeptionelle GSS konnte bei 64,9% nach eD und bei 8,8% nach D diagnostiziert werden. Eine IR wiederum konnte bei 87,7% entsprechend eD und bei 57,9% entsprechend D festgestellt werden. 98,2% (eD) und 57,9% (D) aller Patientinnen mit Basis-oGTT (n = 57, MD = 2) zeigten eine Kombination von GSS und IR.

Ein GDM konnte bei 52,7% (n = 29) aller ausgewerteten Schwangerschaftszyklen diagnostiziert werden (n = 55, MD = 4). Dieser Prozentsatz wäre möglicherweise noch höher, wenn Patientinnen mit Metformin als anzunehmender behandelter GDM mitgezählt würden.

Die Geburtenrate des Kollektivs (n = 58, MD = 1) betrug 53,4%, inklusive einer Totgeburt (n = 31). Bei 39,7% (n = 23) der Patientinnen kam es zu einem erneuten Abort mit einer durchschnittlichen Schwangerschaftswoche (SSW) der Fehlgeburt von 6,6 SSW. Bei einer Patientin wurde aufgrund einer fetalen Anomalie eine Abruption durchgeführt. Drei Frauen erlitten eine Extrauterin gravidität (EUG). 34,8% der Aborte waren biochemische Schwangerschaften und stellen möglicherweise vielmehr Implantationsstörungen dar. Da auch die biochemischen Schwangerschaften bei Betrachtung aller Konzeptionszyklen mitgerechnet wurden, kann die GDM-Rate in Realität vermutlich höher geschätzt werden.

Patientinnen mit einer präkonzeptionellen GSS und/oder IR (nach D) sowie einer IR (nach D) alleine zeigten eine signifikant höhere Rate an GDM (p = 0,033).

Ebenfalls als signifikant konnte eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus mit der Rate an GDM in Zusammenhang gebracht werden (p = 0,029).

Patientinnen mit präkonzeptioneller Metformin-Behandlung wiesen eine nicht signifikant höhere GDM-Rate (54,8% vs. 46,2%; p = 0,587), eine nicht signifikant niedrigere Rate an Geburten (71,4% vs. 47,7%; p = 0,121) sowie eine ebenfalls nicht signifikant höhere Abortrate (43,2% vs. 28,6%; p = 0,330) als Frauen ohne Metformin Vorbehandlung auf. Dies wirkt auf den ersten Blick widersprüchlich, mag aber möglicherweise durch das, bezüglich des Glukose- und Insulinstoffwechsels, medizinisch auffälligere Kollektiv der Patientinnen mit Metformin-Therapie erklärbar

sein. Die Frauen ohne Metformin-Therapie zeigten eine minimal höhere Rate an unauffälliger Glukosedynamik (54,5% vs. 46,7%;  $p = 0,639$ ) und eine minimal größere Anzahl an spontanen Schwangerschaften (85,7% vs. 64,4%;  $p = 0,131$ ). Beide Werte waren im Vergleich nicht statistisch signifikant.

Der Glukose- und Insulinstoffwechsel bei Kinderwunschpatientinnen, und insbesondere bei Frauen mit positiver Abortanamnese, sollte bereits präkonzeptionell untersucht und bei Bedarf entsprechend therapiert werden. Da im ausgewerteten Kollektiv die GDM-Grenzwerte bei 28,1% bereits präkonzeptionell überschritten waren und 51,8% zu diesem Zeitpunkt einen pathologischen Verlauf ihrer Glukosewerte im Sinne einer gestörten Glukosedynamik zeigten, ist es von großer Wichtigkeit diese Stoffwechselsituationen zu diesem Zeitpunkt zu erkennen und zu therapieren. So könnten vielfältige Komplikationen einer Schwangerschaft sowie auch für die Mutter und ihr ungeborenes Kind reduziert und vermieden werden. Zukünftig muss die Bedeutung einer gestörten Glukosedynamik im Sinne einer Regulationsstörung genauer untersucht werden. Gegebenenfalls kann daraus ein weiteres Diagnosekriterium eruiert werden.

Bei Risikopatientinnen, zu denen Kinderwunschpatientinnen und Frauen mit habituellem Abortleiden zählen, ist eine GDM-Diagnostik durch einen 75g-oGTT unmittelbar nach Feststellung einer Schwangerschaft, und demnach bei Frauen mit IVF-/ICSI-Behandlung unmittelbar nach dem Embryotransfer, notwendig. Bei diesen Risikopatientinnen sollte zudem kein Umweg über einen 50g-Vortest erfolgen. Ein GDM-Screening ab der 24+0 SSW kommt vermutlich oft zu spät, um mögliche Aborte zu verhindern.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Hinney B. Habituelle Aborte. *Frauenheilkunde up2date*. 2011;5(06):381–99. doi:10.1055/s-0031-1283786
2. Gätje R., Eberle C., Scholz C., Lübke M., Solbach C., Muschel K., Kissler S., Siedentopf F., Weißenbacher T., Debus G., Schuhmacher I., Lato K., Sängler N. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015. 536 p. ger.
3. Toth B., Würfel W., Bohlmann M. K., Gillessen-Kaesbach, Nawroth F., Rogenhofer N., Tempfer C., Wischmann T., von Wolff M. *Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontabort: S1-Leitlinie*; 2013.
4. Fischhaber A. Tabuthema Fehlgeburt: Warum niemand darüber redet: Mindestens jede fünfte Schwangerschaft endet mit einer Fehlgeburt. Für die Betroffenen ist das Schweigen oft unerträglich. [Internet]. 2017 [cited 2017 May 23]. Available from: <http://www.sueddeutsche.de/leben/schwangerschaft-tabuthema-fehlgeburt-warum-niemand-darueber-redet-1.3361217>
5. Kolte A. M., Bernardi L. A., Christiansen O. B., Quenby S., Farquharson R. G., Goddijn M., Stephenson M. D. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod*. 2015;30(3):495–8. doi:10.1093/humrep/deu299
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1):63. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.023
7. Stirrat G. M. Recurrent miscarriage I: Definition and epidemiology. *The Lancet*. 1990;336(8716):673–5. doi:10.1016/0140-6736(90)92159-F
8. Tulppala M., Palosuo T., Ramsay T., Miettinen A., Salonen R., Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Human Reproduction* [Internet]. 1993 [cited 2016 Jan 26];8(5):764–70. Available from: <https://sslgate.uni-regensburg.de/content/8/5/,DanaInfo=humrep.oxfordjournals.org+764.full.pdf#page=1&view=FitH>
9. Li T. C., Makris M., Tomsu M., Tuckerman E., Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Human Reproduction Update*. 2002;8(5):463–81.
10. Katz V. L., Kuller J. A. Recurrent miscarriage. *Am J Perinatol*. 1994;11(6):386–97. doi:10.1055/s-2007-994603
11. Kolte A. M., Oppenraaij R. H. van, Quenby S., Farquharson R. G., Stephenson M., Goddijn M., Christiansen O. B. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014;29(5):931–7. doi:10.1093/humrep/deu042

12. Rogenhofer N., Bohlmann M. K., Thaler C. J., Schleußner E. REZIDIVIERENDE ABORTE Neue Ansätze in der Diagnostik und Therapie wiederholter Fehlgeburten. *Frauenarzt*. 2010;51(12):1142–9.
13. Bohlmann M. K., v. Wolff M., Luedders D. W., Beuter-Winkler P., Diedrich K., Hornemann A., Strowitzki T. Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(2):230–6. doi:10.1016/j.rbmo.2010.04.016
14. Saravelos S. H., Yan J., Rehmani H., Li T.-C. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3274–9. doi:10.1093/humrep/der293
15. Kutteh W. H., Triplett D. A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1):54–66. doi:10.1055/s-2006-931801
16. Rey E., Kahn S. R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901–8. doi:10.1016/S0140-6736(03)12771-7
17. Toth B., Jeschke U., Rogenhofer N., Scholz C., Würfel W., Thaler C. J., Makrigiannakis A. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol*. 2010;85(1):25–32. doi:10.1016/j.jri.2009.12.006
18. Baumann K., Beuter-Winkler P., Hackethal A., Strowitzki T., Toth B., Bohlmann M. K. Maternal factor V Leiden and prothrombin mutations do not seem to contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in Caucasian patients. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(6):518–21. doi:10.1111/aji.12144
19. Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong C. Y., Thom E., Wendel G., Wenstrom K., Samuels P., Cotroneo M. A., Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O'Sullivan M. J., Conway D., Wapner R. J., Gabbe S. G. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517–24. doi:10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca
20. Silver R. M., Zhao Y., Spong C. Y., Sibai B., Wendel G., Wenstrom K., Samuels P., Caritis S. N., Sorokin Y., Miodovnik M., O'Sullivan M. J., Conway D., Wapner R. J. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):14–20. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c88918
21. Ogasawara M. S., Iinuma Y., Aoki K., Katano K., Ozaki Y., Suzumori K. Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII. *Fertil Steril*. 2001;76(1):203–4. doi:10.1016/S0015-0282(01)01819-2
22. Beydoun H., Saftlas A. F. Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens*. 2005;65(2):123–35. doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00367.x
23. Nazarpour S., Tehrani F. R., Simbar M., Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran Journal of Reproductive Medicine*. 2015;13(7):387–96.

24. v. d. Boogaard E., Vissenberg R., Land J. A., v. Wely M., v. d. Post J. A. M., Goddijn M., Bisschop P. H. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011;17(5):605–19.
25. Haas D. M., Ramsey P. S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003511. doi:10.1002/14651858.CD003511.pub2
26. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P. T., Small R., Quenby S., Gupta P., Dawood F., Koot Y. E., Atik R. B., Bloemenkamp K. W., Brady R., Briley A., Cavallaro R., Cheong Y. C., Chu J., Eapen A., Essex H., Ewies A., Hoek A., Kaaijk E. M., Koks C. A., Li T.-C., MacLean M., Mol B. W., Moore J., Parrott S., Ross J. A., Sharpe L., Stewart J., Trépel D., Vaithilingam N., Farquharson R. G., Kilby M. D., Khalaf Y., Goddijn M., Regan L., Rai R. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1–92. doi:10.3310/hta20410
27. Pluchino N., Drakopoulos P., Wenger J. M., Petignat P., Streuli I., Genazzani A. R. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones (Athens)*. 2014;13(3):314–22. doi:10.14310/horm.2002.1505
28. Hirahara F., Andoh N., Sawai K., Hirabuki T., Uemura T., Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998;70(2):246–52. doi:10.1016/S0015-0282(98)00164-2
29. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415–26. doi:10.4158/EP15748.DSCPT2
30. Craig L. B., Ke R. W., Kutteh W. H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2002;78(3):487–90. doi:10.1016/S0015-0282(02)03247-8
31. Jung S. J., Park S. K., Shin A., Lee S.-A., Choi J.-Y., Hong Y.-C., Yoo K.-Y., Lee J.-K., Kang D. Body mass index at age 18-20 and later risk of spontaneous abortion in the Health Examinees Study (HEXA). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15228. doi:10.1186/s12884-015-0665-2
32. Boots C., Stephenson M. D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):507–13. doi:10.1055/s-0031-1293204
33. Maconochie N., Doyle P., Prior S., Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage-results from a UK-population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(2):170–86. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x



34. Kleinwechter H., Schäfer-Graf U., Bühner C., Hoesli I., Kainer F., Kautzky-Willer A., Pawlowski B., Schunck K., Somville T., Sorger M. Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft(DDG)und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 2011.
35. Kleinwechter H., Schäfer-Graf U., Bühner C., Hoesli I., Kainer F., Kautzky-Willer A., Pawlowski B., Schunck K., Somville T., Sorger M. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Diagnostik, Therapie u. Nachsorge: Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diabetologie und Stoffwechsel. 2014;9(S2):202–13.
36. WHO. WHO definiert Schwangerschaftsdiabetes neu: Nur Blutzuckerbelastungstest ist zuverlässig; 14.04.2014 [cited 2015 Dec 7].
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (www.g-ba.de). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). Gemeinsamer Bundesausschuss (www.g-ba.de); 2015 [cited 2015 Dec 29]. 37 p.
38. Metzger B. E., Gabbe S. G., Persson B., Buchanan T. A., Catalano P. A., Damm P., Dyer A. R., Leiva A. de, Hod M., Kitzmiller J. L., Lowe L. P., McIntyre H. D., Oats J. J. N., Omori Y., Schmidt M. I. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676–82. doi:10.2337/dc09-1848
39. Schäfer-Graf U., Kleinwechter H. HAPO-Studie liefert lange erwartete Daten zum Gestationsdiabetes: Zusammenhang zwischen ansteigenden Blutzuckerwerten im oGTT und geburtshilflichen Komplikationen. Frauenarzt. 2008;49(10):896–900.
40. AQUA-Institut. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014: 16/1 - Geburtshilfe Basisauswertung; 2015.
41. AQUA-Institut. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011: 16/1 - Geburtshilfe Basisauswertung; 2012.
42. AQUA-Institut. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2012: 16/1 - Geburtshilfe Basisauswertung; 2013.
43. AQUA-Institut. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013: 16/1 - Geburtshilfe Basisauswertung; 2014.
44. Melchior H., Kurch-Bek D., Mund M. Prävalenz des Gestationsdiabetes: Eine populationsbasierte Leistungsdatenanalyse des Screenings in der ambulanten Versorgung. Dtsch Arztl Int. 2017;114(24):412–8. doi:10.3238/arztebl.2017.0412
45. Kleinwechter H., Bühner C., Hunger-Battefeld W., Kainer F., Kautzky-Willer A., Pawlowski B., Reiher H., Schäfer-Graf U., Sorger M., Hösli I., Schunk K., Somville T. Diabetes und Schwangerschaft: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.

46. Rosenn B., Miodovnik M., Combs. C. A., Khoury J., Siddiqi T. A. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):515–20.
47. Mayer-Lewis B., Rupp M., editors. *Der unerfüllte Kinderwunsch: Interdisziplinäre Perspektiven.* Opladen u.a.: Budrich; 2015. 243 S.
48. Schäfer-Graf U., Hahn S., Ludwig M., Schüring A., Tan S. 220. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF): zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch [Internet]: DGGG. 2015 [cited 2017 Dec 5]; [27 p.]. Available from: [https://www.dggg.de/fileadmin/documents/stellungnahmen/aktuell/2015/220\\_Einsatz\\_von\\_Metformin\\_bei\\_PCOS.pdf](https://www.dggg.de/fileadmin/documents/stellungnahmen/aktuell/2015/220_Einsatz_von_Metformin_bei_PCOS.pdf)
49. Kerner W., Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2015;10(S 02):98–101. doi:10.1055/s-0035-1553578
50. Metter E. J., Windham B. G., Maggio M., Simonsick E. M., Ling S. M., Egan J. M., Ferrucci L. Glucose and Insulin Measurements from the Oral Glucose Tolerance Test and Mortality Prediction. *Diabetes Care.* 2008;31(5):1026–30. doi:10.2337/dc07-2102
51. Bals-Pratsch M., Fill Malfertheiner S. Glukosestoffwechsel und assistierte Reproduktion. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2017;15(2):108–15. doi:10.1007/s10304-017-0134-2
52. Class H. Spontankonzeption vor geplanter Assistierter Reproduktionstechnik (ART): Inzidenz und Outcome Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin; 2016.
53. Matsuda M., DeFronzo R. A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462–70. doi:10.2337/diacare.22.9.1462
54. Schultis H.-W. Diagnostik: ISI / HOMA / Proinsulin [Internet] [cited 2016 Jan 15]; [2 p.]. Available from: [http://www.die-hormon-spezialisten.de/fileadmin/endokrinologikum/pdf/Insulin\\_Sensitivitaets\\_Index\\_\\_ISI\\_.pdf](http://www.die-hormon-spezialisten.de/fileadmin/endokrinologikum/pdf/Insulin_Sensitivitaets_Index__ISI_.pdf)
55. Maki K. C., McKenney J. M., Farmer M. V., Reeves M. S., Dicklin M. R. Indices of insulin sensitivity and secretion from a standard liquid meal test in subjects with type 2 diabetes, impaired or normal fasting glucose. *Nutr J.* 2009;822. doi:10.1186/1475-2891-8-22
56. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., Naylor B. A., Treacher D. F., Turner R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
57. Leistungsverzeichnis Insulin-Resistenz, HOMA-Index [Internet] [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.synlab.de/de/mensch/leistungsverzeichnisse/regensburg/>

58. Carnevale Schianca G. P., Sainaghi P. P., Castello L., Rapetti R., Limoncini A. M., Bartoli E. Comparison between HOMA-IR and ISI-gly in detecting subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(2):111–7. doi:10.1002/dmrr.560
59. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M. E., Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):3. doi:10.1542/peds.2004-1921
60. Wang Y. A. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Human Reproduction*. 2013;28(9):2554–61.
61. Schindler M., Eder A., Gutknecht D., Bals-Pratsch M. Gestationsdiabetes nach künstlicher Befruchtung als Risiko für Implantationsversagen und Aborte. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(S 01). doi:10.1055/s-0034-1388547
62. Asunción M., Calvo R. M., San Millán J. L., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale H. F. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2434–8. doi:10.1210/jcem.85.7.6682
63. Goodarzi M. O., Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):193–205. doi:10.1016/j.beem.2006.02.005
64. Tan S. Minimaldiagnostik und Therapieansätze beim PCOS [Internet] [cited 2016 Jan 25]. Available from: <https://www.thieme.de/de/gynaekologie-und-geburtshilfe/polyzystisches-ovarsyndrom-31694.htm>
65. Sharma S., Majumdar A. Prevalence of metabolic syndrome in relation to body mass index and polycystic ovarian syndrome in Indian women. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(4):202–8. doi:10.4103/0974-1208.170394
66. Pan M.-L., Chen L.-R., Tsao H.-M., Chen K.-H. Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140544. doi:10.1371/journal.pone.0140544
67. Bals-Pratsch M., Großer B., Seifert B., Ortmann O., Seifarth C. Early Onset and High Prevalence of Gestational Diabetes in PCOS and Insulin Resistant Women Before and After Assisted Reproduction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;6(119):338–42.
68. Wyman A., Pinto A. B., Sheridan R., Moley K. H. One-cell zygote transfer from diabetic to nondiabetic mouse results in congenital malformations and growth retardation in offspring. *Endocrinology*. 2008;149(2):466–9. doi:10.1210/en.2007-1273
69. Bacon S., Schmid J., McCarthy A., Edwards J., Fleming A., Kinsley B., Firth R., Byrne B., Gavin C., Byrne M. M. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):236.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2015.04.037

70. Daskalakis G., Marinopoulos S., Krielesi V., Papapanagiotou A., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403–7. doi:10.1080/00016340801908783
71. Fadl H. E., Ostlund I. K. M., Magnuson A. F. K., Hanson U. S. B. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med.* 2010;27(4):436–41. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x
72. Shand A. W., Bell J. C., McElduff A., Morris J., Roberts C. L. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med.* 2008;25(6):708–15. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02431.x
73. Löbner K., Knopff A., Baumgarten A., Mollenhauer U., Marienfeld S., Garrido-Franco M., Bonifacio E., Ziegler A.-G. Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2006;55(3):792–7. doi:10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0746
74. Bellamy L., Casas J.-P., Hingorani A. D., Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2009;373(9677):1773–9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5
75. Getahun D., Fassett M. J., Jacobsen S. J. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):467.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.032
76. Hinneburg I. Diabetes und Schwangerschaft: Gute Einstellung, gesundes Kind [Internet]. 2013 [cited 2017 Dec 4]. Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=44875>
77. Gewolb I. H. Effect of High Glucose on Fetal Lung Maturation at Different Times in Gestation. *Experimental Lung Research.* 1996;22(2):201–11. doi:10.3109/01902149609050847
78. Cordero L., Treuer S. H., Landon M. B., Gabbe S. G. Management of Infants of Diabetic Mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(3):249–54. doi:10.1001/archpedi.152.3.249
79. Vääräsmäki M., Pouta A., Elliot P., Tapanainen P., Sovio U., Ruokonen A., Hartikainen A.-L., McCarthy M., Järvelin M.-R. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1209–15. doi:10.1093/aje/kwp020
80. Clausen T. D., Mathiesen E. R., Hansen T., Pedersen O., Jensen D. M., Lauenborg J., Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008;31(2):340–6. doi:10.2337/dc07-1596
81. Zhu Y., Olsen S. F., Mendola P., Yeung E. H., Vaag A., Bowers K., Liu A., Bao W., Li S., Madsen C., Grunnet L. G., Granström C., Hansen S., Martin K., Chavarro J. E., Hu F. B., Langhoff-Roos J., Damm P., Zhang C. Growth and

- obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):794–800. doi:10.3945/ajcn.115.121780
82. Schäfer-Graf U., Pawliczak J., Passow D., Hartmann R., Rossi R., Buhrer C., Harder T., Plagemann A., Vetter K., Kordonouri O. Birth Weight and Parental BMI Predict Overweight in Children From Mothers With Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1745–50. doi:10.2337/diacare.28.7.1745
  83. Spaight C., Gross J., Horsch A., Puder J. J. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Dev.* 2016;31163–78. doi:10.1159/000439413
  84. Fachinformation Metforgamma 500 [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 7]; [4 p.]. Available from: <http://www.fachinfo.de/pdf/004441#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>
  85. Salpeter S. R., Greyber E., Pasternak G. A., Salpeter E. E. Risk of Fatal and Nonfatal Lactic Acidosis With Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2003;163(21):2594. doi:10.1001/archinte.163.21.2594
  86. IVF WORLDWIDE: Drugs in use [Internet] [cited 2017 May 31]. Available from: <http://www.ivf-worldwide.com/education/ivf-drug-in-use.html>
  87. Niromanesh S., Alavi A., Sharbaf F. R., Amjadi N., Moosavi S., Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):422–9. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.031
  88. Spaulonci C. P., Bernardes L. S., Trindade T. C., Zugaib M., Francisco R. P. V. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):34.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2013.03.022
  89. Rowan J. A., Hague W. M., Gao W., Battin M. R., Moore M. P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003–15. doi:10.1056/NEJMoa0707193
  90. Screening, Diagnosis and Management of Gestational Diabetes in New Zealand: A clinical practice guideline [Internet]. Wellington. 2014 [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.health.govt.nz/publication/screening-diagnosis-and-management-gestational-diabetes-new-zealand-clinical-practice-guideline>
  91. Jakubowicz D. J., Essah P. A., Seppälä M., Jakubowicz S., Baillargeon J.-P., Koistinen R., Nestler J. E. Reduced Serum Glycodelin and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 in Women with Polycystic Ovary Syndrome during First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(2):833–9. doi:10.1210/jc.2003-030975
  92. Palomba S., Falbo A., La Sala G. B. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bjog.* 2013;3(120):267–76.
  93. Tso L. O., Costello M. F., Albuquerque L. E. T., Andriolo R. B., Macedo C. R. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic

- ovary syndrome [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 7]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006105.pub3/abstract;jsessionid=CE41A906B3FCD8CD079AA544F6B02791.f04t03>
94. Pourmatroud E., Mohammadjafari R., Roozitalab M. Comparison of Metformin and Simvastatin Administration in Women With Polycystic Ovary Syndrome Before Intra-Cytoplasmic Sperm Injection Cycle: A Prospective, Randomized, Clinical Trial Study. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(12):e20082. doi:10.5812/ircmj.20082
  95. Mhao N. S., Al-Hilli A. S. A., Hadi N. R., Jamil D. A., Al-Aubaidy H. A. A comparative study to illustrate the benefits of using ethinyl estradiol-cyproterone acetate over metformin in patients with polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(1):S95-S98. doi:10.1016/j.dsx.2015.10.001
  96. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? *Reprod Biomed Online.* 2016;32(1):44–53. doi:10.1016/j.rbmo.2015.09.015
  97. Morin-Papunen L., Rantala A. S., Unkila-Kallio L., Tiitinen A., Hippeläinen M., Perheentupa A., Tinkanen H., Bloigu R., Puukka K., Ruokonen A., Tapanainen J. S. Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(5):1492–500. doi:10.1210/jc.2011-3061
  98. Jakubowicz D. J., Iuorno M. J., Jakubowicz S., Roberts K. A., Nestler J. E. Effects of Metformin on Early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol Metab.* 2002;2(87):524–9.
  99. Kovo M., Haroutiunian S., Feldman N., Hoffman A., Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):29–33. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.01.013
  100. Charles B., Norris R., Xiao X., Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28(1):67–72.
  101. Cassina M., Donà M., Di Gianantonio E., Litta P., Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2014;20(5):656–69. doi:10.1093/humupd/dmu022
  102. Gui J., Liu Q., Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e64585. doi:10.1371/journal.pone.0064585
  103. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Metformin [Internet]. 2013 [updated 2013 Sep 24; cited 2016 Mar 8]. Available from: <https://www.embryotox.de/metformin.html>
  104. Lee H.-y., Wei D., Loeken M. R. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: Implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(1):23–30. doi:10.1002/dmrr.2451

105. Rowan J. A., Rush E. C., Obolonkin V., Battin M., Wouldes T., Hague W. M. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2279–84. doi:10.2337/dc11-0660
106. Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(4):e411-4. doi:10.4088/JCP.16f10789
107. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(1):61–72. doi:10.1038/sj.ijo.0803695
108. Glueck C. J., Fontaine R. N., Wang P., Subbiah M. T., Weber K., Illig E., Streicher P., Sieve-Smith L., Tracy T. M., Lang J. E., McCullough P. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metab Clin Exp*. 2001;50(7):856–61. doi:10.1053/meta.2001.24192
109. Seifarth C., Schehler B., Schneider H. J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(1):27–31. doi:10.1055/s-0032-1327734
110. Hakimi A. A., Chen L., Kim P. H., Sjoberg D., Glickman L., Walker M. R., Russo P. The impact of metformin use on recurrence and cancer-specific survival in clinically localized high-risk renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(11-12):E687-91. doi:10.5489/cuaj.1447
111. Irie H., Banno K., Yanokura M., Iida M., Adachi M., Nakamura K., Umene K., Nogami Y., Masuda K., Kobayashi Y., Tominaga E., Aoki D. Metformin: A candidate for the treatment of gynecological tumors based on drug repositioning. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1287–93. doi:10.3892/ol.2016.4075
112. Rieken M., Xylinas E., Kluth L., Crivelli J. J., Chrystal J., Faison T., Lotan Y., Karakiewicz P. I., Fajkovic H., Babjuk M., Kautzky-Willer A., Bachmann A., Scherr D. S., Shariat S. F. Association of diabetes mellitus and metformin use with oncological outcomes of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2013;112(8):1105–12. doi:10.1111/bju.12448
113. Preston M. A., Riis A. H., Ehrenstein V., Breau R. H., Batista J. L., Olumi A. F., Mucci L. A., Adami H.-O., Sørensen H. T. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;66(6):1012–20. doi:10.1016/j.eururo.2014.04.027
114. Saber M. M., Galal M. A., Ain-Shoka A. A., Shouman S. A. Combination of metformin and 5-aminosalicylic acid cooperates to decrease proliferation and induce apoptosis in colorectal cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2016;16(1):860. doi:10.1186/s12885-016-2157-9
115. Adeberg S., Bernhardt D., Harrabi S. B., Bostel T., Mohr A., Koelsche C., Diehl C., Rieken S., Debus J. Metformin beeinflusst die Progression bei diabetischen Glioblastompatienten [Metformin influences progression in diabetic glioblastoma patients]. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(12):928–35. doi:10.1007/s00066-015-0884-5

116. Bosman E., Esterhuizen A. D., Rodrigues F. A., Becker P, Hoffmann W. A. Influence of male hyperinsulinaemia on IVF outcome. *Andrologia*. 2015;47(1):91–6. doi:10.1111/and.12227
117. Bosman E., Esterhuizen A. D., Rodrigues F. A., Becker P. J., Hoffmann W. A. Effect of metformin therapy and dietary supplements on semen parameters in hyperinsulinaemic males. *Andrologia*. 2015;47(9):974–9. doi:10.1111/and.12366
118. La Vignera S., Condorelli R. A., Di Mauro M., Lo Presti D., Mongioì L. M., Russo G., Calogero A. E. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Andrologia*. 2015;3(6):1082–7. doi:10.1111/andr.12097
119. profertilita - Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin, in Zusammenarbeit mit dem Qualitätszirkel Regensburg e. V. Stufendiagnostik Infertilität: persönliche Mitteilung.
120. Fauser C. J. M. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004;19(1):41–7. doi:10.1093/humrep/deh098
121. EuGH, 26.02.2008 - C-506/06: Europäischer Gerichtshof [Internet] [cited 2017 Nov 7]. Available from: <http://lexetius.com/2008,231>
122. Philipp-Alexander Wagner. Urteil des BAG: Mutterschutz greift bereits mit Embryotransfer [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 23]. Available from: <http://ra-kinderwunschrecht.de/urteil-des-bag-mutterschutz-greift-bereits-mit-embryotransfer/>
123. Kompetenznetz Endokrinologie. Stabilität der Glukose in Abhängigkeit des Abnehmeröhrchens [Internet] [cited 2016 Jan 20]. Available from: [http://www.die-hormon-spezialisten.de/fileadmin/endokrinologikum/pdf/OGTT\\_Stabilitaet\\_der\\_Glukose.pdf](http://www.die-hormon-spezialisten.de/fileadmin/endokrinologikum/pdf/OGTT_Stabilitaet_der_Glukose.pdf)
124. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft. Definition Adipositas [Internet] [cited 2016 Jan 20]. Available from: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39>
125. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2017: Kapitel XVI Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben (P00-P96) [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 19]. Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-p05-p08.htm>
126. Sütterlin S. Ungewollte Kinderlosigkeit [Internet]: Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung [cited 2017 Jun 29]. Available from: <http://www.berlin-institut.org/?id=546>
127. Alter der Mutter: Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes 2015 (biologische Geburtenfolge) nach Bundesländern [Internet] [cited 2017 Jul 4]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>
128. Körpermaße nach Altersgruppe und Geschlecht: Frauen [Internet] [cited 2017 Jul 4]. Available from:



<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>

129. Kautzky-Willer A., Prager R., Waldhausl W., Pacini G., Thomaseth K., Wagner O. F., Ulm M., Streli C., Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1717–23.
130. Wallace T. M., Matthews D. R. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 2002;19(7):527–34.
131. Ioannou G. N., Bryson C. L., Boyko E. J. Prevalence and trends of insulin resistance, impaired fasting glucose, and diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2007;21(6):363–70. doi:10.1016/j.jdiacomp.2006.07.005
132. Kaya A., Turan E., Uyar M., Bayram F., Turan Y. The prevalence of Insulin Resistance in the Turkish Population: A Study Conducted with 3331 Participants. *EJMO (Eurasian Journal of Medicine and Oncology)*. 2016;1(4):202–6.
133. Sonagra A. D., Biradar S. M., Dattatreya K., Murthy D. S. J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01-3. doi:10.7860/JCDR/2014/10068.5081
134. Hong Y., Xie Q. X., Chen C. Y., Yang C., Li Y. Z., Chen D. M., Xie M. Q. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(1):225–31.
135. Wallace T. M., Levy J. C., Matthews D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–95.
136. Olatunbosun S. T. Insulin Resistance Workup: Lab Studies [Internet]. D. S. Schade. 2015 [updated 2015 Jan 30; cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/122501-workup#c7>
137. Timóteo A. T., Miranda F., Carmo M. M., Ferreira R. C. 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. *Acta Med Port*. 2014;27(4):473–9.
138. Esteghamati A., Khalilzadeh O., Anvari M., Ahadi M. S., Abbasi M., Rashidi A. Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Arch Med Res*. 2008;39(8):803–8. doi:10.1016/j.arcmed.2008.08.004
139. Chung J. O., Cho D. H., Chung D. J., Chung M. Y. Associations among body mass index, insulin resistance, and pancreatic  $\beta$ -cell function in Korean patients with new-onset type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2012;27(1):66–71. doi:10.3904/kjim.2012.27.1.66
140. Abholz H.-H., Egidi G., Gries F. A., Haller N., Landgraf R., Loskill H., Matthaer S., Müller U. A., Spranger J., Suchowerskyj A., Toeller M. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Kurzfassung. 1st ed.; 2014.
141. Lücke C., Kemper I., Henschen S., Bühling K. J. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes -- Vergleich zweier Umfragen unter niedergelassenen Gynäkologen/Innen in Berlin und Sachsen-Anhalt [Diagnosis and therapy of

- gestational diabetes--comparison of two surveys of established gynecologists in Berlin and Saxonia-Anhalt]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(6):219–22. ger. doi:10.1055/s-2005-916245
142. Prävalenz [Internet]. 2012 [cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=41>
  143. Jordan S., Hapke U., Lange C., Saß A.-C. DIE GESUNDHEIT VON ERWACHSENEN IN DEUTSCHLAND DEGS; 2012.
  144. Heidemann C., Du Y., Schubert I., Rathmann W., Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):668–77. ger. doi:10.1007/s00103-012-1662-5
  145. Schwartz N., Nachum Z., Green M. S. Risk factors of gestational diabetes mellitus recurrence: a meta-analysis. *Endocrine.* 2016;53(3):662–71. doi:10.1007/s12020-016-0922-9
  146. Schaefer-Graf U. M., Klavehn S., Hartmann R., Kleinwechter H., Demandt N., Sorger M., Kjos S. L., Vetter K., Abou-Dakn M. How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care.* 2009;32(11):1960–4. doi:10.2337/dc09-0627
  147. Major C. A., deVeciana M., Weeks J., Morgan M. A. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):1038–42.
  148. Williams M. A., Qiu C., Dempsey J. C., Luthy D. A. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med.* 2003;48(12):955–62.
  149. Reece E. A., Leguizamón G., Wiznitzer A. Gestational diabetes: The need for a common ground. *The Lancet.* 2009;373(9677):1789–97. doi:10.1016/S0140-6736(09)60515-8
  150. Gestational diabetes [Internet] [cited 2017 Aug 11]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Diabetes-the-basics/Gestational-diabetes/>
  151. Robitaille J., Grant A. M. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med.* 2008;10(4):240–50. doi:10.1097/GIM.0b013e31816b8710
  152. Lehnen H., Maiwald R., Gembruch U., Zechner U. Epigenetische Aspekte der fetalen und perinatalen Programmierung: Die Epigenetik als Erklärungsmodell für Erkrankungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter basierend auf einer intrauterinen Programmierung. *Frauenarzt.* 2010;51(6):542–7.
  153. Schellong K., Rodekamp E., Harder T., Dudenhausen J. W., Plagemann A. Geburtsgewicht, Gestationsdiabetes und Perinatale Programmierung Arbeitsgruppe "Experimentelle Geburtsmedizin", Klinik für Geburtsmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin. *Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol.* 2009;5(3):182–92.

154. Dörner G., Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res.* 1994;26(5):213–21. doi:10.1055/s-2007-1001668
155. Schaefer C., Weber-Schöndorfer C., Borisch C., Padberg S., Hoeltzenbein M., Oppermann M., Fritzsche J., Hultsch S., Hüttel E., Kayser A., Onken M., Panse M., Rohde A. Informationen zu Medikamenten: Metformin [Internet]: Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie. 2017 [updated 2017 May 27; cited 2017 Jul 7]. Available from: <https://www.embryotox.de/metformin.html>
156. Lord J. M., Flight I. H. K., Norman R. J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):951–3. doi:10.1136/bmj.327.7421.951
157. Kollmann M., Martins W. P., Lima M. L. S., Craciunas L., Nastri C. O., Richardson A., Raine-Fenning N. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):709–18. doi:10.1002/uog.15898
158. Pedersen K. D., Bülow N. S., Aaboe K., Galsgaard J., Odgaard H. S., Mathiesen E. R., Lauenborg J. Metformin og obstetriske patienter [Metformin and the obstetric patient]. *Ugeskr Laeg.* 2015;177(50):V05150438. dan.
159. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Häufigkeit und Risiko von Fehlgeburten [Internet] [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://www.kinderwunsch-uni-bonn.de/Haeufigkeit-von-Fehlgeburten.16984.0.html>
160. Schwangerschaften und Geburten in Deutschland - Eine Darstellung in Bildern [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 14]. Available from: <https://www.thieme.de/de/gynaekologie-und-geburtshilfe/schwangerschaft%20-geburten-deutschland-infografik-62608.htm>
161. Weiss U., Cervar M., Puerstner P., Schmut O., Haas J., Mauschwitz R., Arian G., Desoye G. 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. *Diabetologia.* 2001;44(2):209–19. doi:10.1007/s001250051601
162. Ornoy A., Reece E. A., Pavlinkova G., Kappen C., Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(1):53–72. doi:10.1002/bdrc.21090
163. Queißer-Luft A., Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt.* 2006;103(38):2464–71.
164. Taran F.-A., Kagan K.-O., Hübner M., Hoopmann M., Wallwiener D., Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(41):693-703; quiz 704-5. doi:10.3238/arztebl.2015.0693
165. Knochenhauer E. S., Key T. J., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Boots L. R., Azziz R. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study 1. The

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(9):3078–82.  
doi:10.1210/jcem.83.9.5090
166. Macut D., Bjekić-Macut J., Rahelić D., Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:163–70.  
doi:10.1016/j.diabres.2017.06.011
  167. Delitala A. P., Capobianco G., Delitala G., Cherchi P. L., Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):405–19. doi:10.1007/s00404-017-4429-2
  168. Zeng X.-L., Zhang Y.-F., Tian Q., Xue Y., An R.-F. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4526.  
doi:10.1097/MD.0000000000004526
  169. Feng L., Lin X.-F., Wan Z.-H., Hu D., Du Y.-K. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):833–9.  
doi:10.3109/09513590.2015.1041906
  170. Bordewijk E. M., Nahuis M., Costello M. F., van der Veen F., Tso L. O., Mol B. W. J., van Wely M. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1CD009090. doi:10.1002/14651858.CD009090.pub2
  171. Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., Mehta J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25. doi:10.1177/1753944717711379

## 7. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AGIM</b>	Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>ANA</b>	Antinukleäre Antikörper
<b>aQua</b>	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
<b>ART</b>	Assistierte Reproduktionstechnik
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
<b>BAG</b>	Bundesarbeitsgericht
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>D</b>	allgemein bekannte Definition
<b>DDG</b>	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
<b>DGGEF</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
<b>DGGG</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>DHEA</b>	Dehydroepiandrosteron
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>eD</b>	empirische Definition
<b>ESHRE</b>	European Society for Human Reproduction and Embryology
<b>ET</b>	Embryotransfer
<b>etc.</b>	et cetera
<b>EUG</b>	Extrauterin gravidität
<b>EuGH</b>	Europäischer Gerichtshof
<b>FREGDM</b>	Früh einsetzender Gestationsdiabetes
<b>FSH</b>	Follikelstimulierens Hormon
<b>GDM</b>	Gestationsdiabetes
<b>Glc</b>	Glukose
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like-peptide-1
<b>GSS</b>	Glukosestoffwechselstörung

<b>h</b>	Stunde
<b>HA +</b>	positive Herzaktion
<b>HAPO</b>	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
<b>hCG</b>	humanes Choriongonadotropin
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HOMA</b>	Homeostasis model assessment
<b>IADPSG</b>	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group
<b>ICSI</b>	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
<b>ID</b>	Identifikationsnummer
<b>IFG</b>	abnorme Nüchtern glukose (impaired fasting glucose)
<b>IGFBP-1</b>	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1
<b>IGT</b>	gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
<b>INP/In</b>	Insulin
<b>IR</b>	Insulinresistenz
<b>ISI</b>	Insulinsensitivitätsindex
<b>IUFT</b>	Intrauteriner Fruchttod
<b>IUI</b>	Intrauterine Insemination
<b>IVF</b>	In-vitro-Fertilisation
<b>LDL</b>	Low-Density-Lipoprotein
<b>LGA</b>	large for gestational age
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>MBG</b>	Mittlere Blutglukose
<b>MD</b>	Missing Data
<b>MODY</b>	Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>MTHFR</b>	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Gen
<b>n</b>	absolute Anzahl
<b>n. s.</b>	nicht signifikant
<b>NPH</b>	Neutral Protamin Hagedorn (Insulin)
<b>oGTT</b>	oraler Glukosetoleranztest
<b>OHSS</b>	Ovariell es Hyperstimulationssyndrom
<b>PAI-1</b>	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1
<b>Pat.</b>	Patientin
<b>PCOS</b>	Polyzystisches Ovar-Syndrom
<b>RSA</b>	Rezidivierende Spontanaborte

<b>s.</b>	siehe
<b>sog.</b>	sogenannte
<b>SS</b>	Schwangerschaft
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>Tg-Ak</b>	Thyreoglobulin-Antikörper
<b>TPO-Ak</b>	Thyreoperoxidase-Antikörper
<b>TSH</b>	Thyreidea-stimulierendes Hormon
<b>VZO</b>	Verkehr zum Optimum
<b>VZV</b>	Varizella-Zoster-Virus
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>WSA</b>	wiederholter Spontanabort

## 8. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.2.1** Differenzierung zwischen manifestem Diabetes mellitus und GDM vor 24+0 SSW entsprechend den Definitionen der International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), modifiziert nach der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zur Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. 2011
- Abb. 1.2.2** Verlauf der GDM-Prävalenz [%] in Deutschland, modifiziert nach der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zur Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. 2011 und den Auswertungen des aQua-Instituts. 2012-2015
- Abb. 1.2.5** HOMA-/ISI-Berechnungsformeln gemäß SYNLAB Labor Weiden
- Abb. 1.2.8** Einstellungsziele der Blutglukosewerte nach Selbstmessung, modifiziert nach der Praxisempfehlung Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2014
- Abb. 2.2** Routinemäßiger Behandlungsablauf in der Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita und ausgewertetes Kollektiv
- Abb. 2.3.5** oGTT-Zeitpunkte im Behandlungszyklus bei profertilita
- Abb. 3.1.1 – 1** Altersverteilung (n = 59)
- Abb. 3.1.1 – 2** Anzahl der Patientinnen eingeteilt in die WHO-Gewichtsklassen (n = 59)
- Abb. 3.1.2 – 1** Anzahl der Patientinnen und anamnestische Gravidität in Klassen (n = 59)
- Abb. 3.1.2 – 2** Anzahl der Patientinnen und anamnestische Parität in Klassen (n = 59)
- Abb. 3.1.2 – 3** Anzahl der Patientinnen und anamnestische Aborte in Klassen (n = 59)
- Abb. 3.1.3** Primäre und Sekundäre Infertilität (n = 59)
- Abb. 3.1.7 – 1** Schwangerschaftsverläufe (n = 59)



<b>Abb. 3.1.7 – 2</b>	Erneute Aborte nach Altersgruppen (n = 23)
<b>Abb. 3.2.1 – 1</b>	Vergleichender Überblick der Absolutzahl an Patientinnen mit diagnostizierter GSS und IR im Basis-oGTT (n = 57)
<b>Abb. 3.2.1 – 2</b>	Anzahl der Patientinnen mit GSS nach D [%] eingeteilt nach BMI-Gruppen [kg/m <sup>2</sup> ] (n = 57)
<b>Abb. 3.2.1 – 3</b>	Glukoseverläufe der Basis-oGTTs (n = 56)
<b>Abb. 3.2.1 – 4</b>	Insulinverläufe der Basis-oGTTs (n = 57)
<b>Abb. 3.2.2 – 1</b>	GDM-Häufigkeit (Absolutzahl an erkrankten Patientinnen) bezogen auf die präkonzeptionelle Metformin-Einnahmedauer (n = 55)
<b>Abb. 3.2.2 – 2</b>	Positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus (n = 59)
<b>Abb. 3.2.2 – 3</b>	Positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus und GDM im ausgewerteten Konzeptionszyklus (n = 55)
<b>Abb. 3.2.3</b>	Geburt eines gesunden Kindes in Bezug auf Anzahl der Patientinnen mit GSS/IR und GDM

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1.1.2 – 1</b>	Thrombophilien und deren Prävalenz, modifiziert nach Hinney und Rogenhofer et al.
<b>Tab. 1.1.2 – 2</b>	Thrombophilien und deren Risiko für wiederholte Frühaborte/Fehlgeburten*, modifiziert nach Hinney, Kutteh et al. und Rey et al.
<b>Tab. 1.2.1 – 1</b>	Grenzwerte für die Diagnose GDM im 75g-oGTT, modifiziert nach der Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. 2011
<b>Tab. 1.2.1 – 2</b>	Standardbedingungen des 75g-oGTTs, modifiziert nach der Praxisempfehlung Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DGG und der DGGG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2014
<b>Tab. 1.2.5 – 1</b>	Grenzwerte Glukose/Insulin für Konzeptionswunsch entsprechend der empirischen Grenzwerte der AG FREGDM, angelehnt an die Diagnosegrenzwerte für GDM
<b>Tab. 1.2.5 – 2</b>	Definitionen für Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR). Nach allgemein gängiger Definition (D), modifiziert nach der Praxisempfehlung der DDG zur Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. 2015 und der im Text beschriebenen Bewertungen einer IR gemäß mehrerer Literaturquellen sowie der empirischen Definition (eD) entsprechend der AG FREGDM
<b>Tab. 1.2.8</b>	Anzustrebende Nährstoffverteilung, modifiziert nach der Praxisempfehlung Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2014
<b>Tab. 2.3.5</b>	Stufendiagnostik im Rahmen des Kinderwunsches gemäß des Vorgehens bei profertilita – Fachklinik für Fruchtbarkeitsmedizin
<b>Tab. 2.3.6 – 1</b>	Einteilung Übergewicht, modifiziert nach der deutschen Adipositas Gesellschaft

<b>Tab. 2.3.6 – 2</b>	Unterteilung biochemischer und klinischer Abort für die vorliegende Arbeit, angelehnt an die gängige Einteilung entsprechend Kolte et al.
<b>Tab. 2.3.6 – 3</b>	Überblick über gewertete Thrombophilien
<b>Tab. 3.1</b>	Überblick über das ausgewertete Patientinnenkollektiv, Anzahl der Basis-oGTTs mit Insulinresistenztestung (IR-Testung), oGTTs in der Schwangerschaft, Metformin-Therapie, Anzahl der Geburten und erneute Aborte sowie der fehlenden Daten (MD)
<b>Tab. 3.1.2 – 1</b>	Anamnestische Schwangerschaften und Aborte (Mittelwert) der Studienpopulation (n = 59)
<b>Tab. 3.1.2 – 2</b>	Abortdetails (n = 59)
<b>Tab. 3.1.4</b>	Patientinnen mit auffälligen PCOS-Diagnosekriterien
<b>Tab. 3.1.5 – 1</b>	Verteilung der Gerinnungsstörungen (n = 11)
<b>Tab. 3.1.5 – 2</b>	Medikation im Konzeptionszyklus
<b>Tab. 3.1.7 – 1</b>	Konzeptionsart (n = 59)
<b>Tab. 3.1.7 – 2</b>	Totgeburten und nicht fortlaufende Schwangerschaften (n = 58)
<b>Tab. 3.2.1 – 1</b>	Häufigkeiten GSS und IR nach D und eD (n = 57)
<b>Tab. 3.2.1 – 2</b>	Kreuztabelle IR nach D und eD im Vergleich (n = 57)
<b>Tab. 3.2.1 – 3</b>	IR nach eD in Bezug auf den BMI (n = 57)
<b>Tab. 3.2.2 – 1</b>	GDM-Häufigkeit bezogen auf Anzahl der Patientinnen mit präkonzeptioneller GSS/IR und jeweiliger p-Wert (n = 54)
<b>Tab. 3.2.2 – 2</b>	Kreuztabelle GSS und/oder IR nach Definition D bezogen auf GDM in dieser Schwangerschaft (n = 54)
<b>Tab. 3.2.2 – 3</b>	GDM-Häufigkeit bezogen auf das Alter der Patientinnen (n = 55)
<b>Tab. 3.2.2 – 4</b>	Verteilung der Metformin-Einnahmedauer (n = 59)
<b>Tab. 3.2.2 – 5</b>	GDM-Häufigkeit bei Metformin- und Nicht-Metformin-Patientinnen (n = 55)
<b>Tab. 3.2.3</b>	Geburtenrate im Vergleich Metformin versus kein Metformin (n = 58)
<b>Tab. 5</b>	Definitionen D und eD für präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung (GSS)/Insulinresistenz (IR)

# Votum der Ethikkommission

**UR**  
Universität Regensburg

Ethikkommission - Universitätsklinikum - D-93043 Regensburg

**Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Vorsitzender**  
Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Vorsitzender  
Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Vorsitzender

**Geschäftsstelle:**  
Telefon +49 941 944-3380  
Telefax +49 941 944-3388  
Postanschrift:  
Universitätsklinikum  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
D-93053 Regensburg  
ethikkommission@ethik.uni-regensburg.de  
http://ethikkommission.uni-regensburg.de  
Unser Zeichen: **14-101-0133**

27.06.2014

**Votum der Ethikkommission**  
für das

**Forschungsvorhaben:** Früh einsetzender Gestationsdiabetes als Ursache für rezidivierende  
Sportanaborte: Schwangerschaftsverlauf und -ausgang nach Diagnostik und  
Therapie

Antragsteller: Melina Sick, Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Regensburg  
Prüfstelle: Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Regensburg

**Die Ethikkommission an der Universität Regensburg erteilt eine zustimmende  
Bewertung für die Durchführung der o.g. klinischen Prüfung.**

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in ihrer Sitzung am  
27.06.2014 über das o.g. Vorhaben auf Grundlage der im Anhang aufgeführten Unterlagen  
beraten. Es ergeben sich daraus keine berufsethischen oder rechtlichen Einwände gegen die  
vorgelegte Studie.

**Es wird auf folgendes grundsätzlich und allgemein hingewiesen:**

1. Unabhängig vom Beratungsergebnis verbleibt die ärztliche und juristische  
Verantwortung beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.
2. Die Auflagen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung von  
Somerset West / Südafrika 1996 hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte  
biomedizinischer Forschung am Menschen sind strikt zu beachten.

3. Alle Änderungen oder Erweiterungen in Protokoll sowie der Patienteninformation und  
-einwilligung sind schriftlich der Ethikkommission mitzuteilen. Die Korrekturen sind in  
der jeweils überarbeiteten Version deutlich kenntlich zu machen.
4. Die Ethikkommission erwartet, dass ihr alle schwerwiegenden oder unerwarteten  
unerwünschten Ereignisse (u.a. alle Todesfälle), die während der Studie auftreten und  
die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen  
können, unverzüglich schriftlich mitgeteilt werden. Dieses sollte in Verbindung mit  
einer Stellungnahme des Antragstellers geschehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen-  
Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.
5. Der Ethikkommission muss der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt  
werden. Eine Publikation bzw. der Abschlussbericht der Studie sollte zum gegebenen  
Zeitpunkt nachgereicht werden. Bei Langzeitstudien bittet die Kommission 12 Monate  
nach Studienbeginn um Übersendung eines Zwischenberichtes.
6. Jeder Wechsel im Prüfpersonal ist der Ethikkommission unverzüglich und wenn  
möglich rechtzeitig im Voraus mitzuteilen. Verlässt ein Antragsteller den  
Zuständigkeitsbereich dieser Ethikkommission, so stellt dies stets eine  
bewertungspflichtige Änderung des Forschungsvorhabens dar, für die die  
Ethikkommission rechtzeitig und im Voraus ins Benehmen zu setzen ist. Dasselbe gilt  
für wesentliche Änderungen an der Prüfstelle.
7. Studienunterlagen sind jederzeit sorgfältig aufzubewahren.
8. Die Ethikkommission bestätigt die Bearbeitung gemäß der ICH/GCP-Richtlinien.
9. Falls kein gesetzlicher Kostenbefreiungsstatbestand greift, wird ein gesonderter  
Kostenbescheid für die Gebühren und Auslagen der Ethikkommission ergehen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Christian Stroszczyński  
Vorsitzender der Ethikkommission

Anlagen:  
Liste der eingereichten Unterlagen (Anlage 1)  
Mitglieder der Ethikkommission, die an der Entscheidung mitgewirkt haben (Anlage 2)

# Danksagung

Mein großer Dank gilt Frau Professor Dr. Bals-Pratsch für die Möglichkeit einer Promotion im Fachgebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Ganz besonders möchte ich mich hiermit für die freundliche Überlassung des Themas, ihr Vertrauen in mich und die geduldige und kooperative Zusammenarbeit sowie die gute und kompetente Betreuung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Doktor Fill Malfertheiner für ihre allzeitige konstruktive Kritik und ihrer jederzeit schnellen und bereichernden Rückmeldungen, auch über Kontinentgrenzen hinweg. Durch unsere Diskussionen zum Thema konnte ich die Fragestellung immer wieder aus anderen Blickwinkeln betrachten. Danke für die motivierende Unterstützung und das Engagement, die wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Einen Dank aussprechen möchte ich auch dem gesamten Praxisteam von profertilita für die räumlichen Möglichkeiten zur Datenauswertung und ihre freundliche Unterstützung. Insbesondere auch allen Mitgliedern der „AG FREGDM“, und vor allem auch Frau Doktor Helena Class danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit und die wertvolle Hilfe.

Bei Herrn Florian Zeman bedanke ich mich herzlich für die statistische Analyse der anonymisierten Daten.

Als letztes gilt großer Dank meiner Familie. Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihre liebevolle Unterstützung und das Wissen immer ein offenes Ohr bei ihnen zu finden. Ein großes Dankeschön geht auch an meine beiden Geschwister, die mir jederzeit fürsorglich und beratend zur Seite standen. Abschließend danke ich ganz besonders auch Stefan Linnert, der mir stets Mut zusprach und mit seiner emotionalen Unterstützung immer auch für die nötige Abwechslung sorgte.

