

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Diabetes • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Pädiatrische Endokrinologie • Adipositas • Nebenniere • Mineralstoffwechsel und Knochen • Neuroendokrinologie • Gynäkologische Endokrinologie

## Gestationsdiabetes

Kautzky-Willer A, Handisurya A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (2), 7-13*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Gestationsdiabetes

A. Kautzky-Willer, A. Handisurya

**Kurzfassung:** Der Gestationsdiabetes (GDM) ist eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen mit stetig wachsender Prävalenz. Die potenziellen Folgeschäden eines unerkannten GDM sind sowohl für das unmittelbare Wohl als auch für Morbidität und Mortalität im späteren Leben von Mutter und Kind von großer Bedeutung. Insbesondere der weltweite explosionsartige Zuwachs in der Diabetes-Prävalenz lässt Interventionen, die die Zahl der Neumanifestationen reduzieren oder zumindest das Lebensalter zum Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation erhöhen, von großem Interesse erscheinen. Ein interessanter Ansatzpunkt in diesem Zusammenhang ist die durch „fetal programming“ induzierte Transgenerationsübertragung des Diabetes. Als ein vorrangiges Ziel gilt es somit, alle Frauen mit GDM rechtzeitig zu entdecken und eine optimale Stoffwechseleinstellung der Mutter und damit ein optimales intrauterines Milieu für das Kind in der Gravidität zu erzielen. Neben den humanitären Aspekten einer erhöhten Diabetes-assoziierten Multimorbidität dürften die Gesamtkosten, die durch den Zuwachs in der Prävalenz eines manifesten Diabetes sowie seiner Sekundärkomplikationen innerhalb einer Bevölkerung entstehen, in Zukunft drastisch ansteigen und

somit eine deutliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellen. Ein generelles Screening mittels oraler Glukosetoleranztests in der Gravidität zur Erkennung aller Frauen mit GDM kann in Zukunft beitragen, mehr Frauen mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Komplikationen zu identifizieren und durch strikte inter-nistische wie geburtshilfliche Überwachung in der Gravidität helfen, Stoffwechselkomplikationen bei den Kindern zu vermindern. Präventionsprogramme für Frauen nach GDM zur Reduktion von Übergewicht und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Überwachung der Entwicklung der Kinder bis zur Pubertät müssen ein fixer Bestandteil der Vorsorgemedizin werden.

**Abstract: Gestational Diabetes.** The incidence of gestational diabetes (GDM), one of the most common complications in pregnancy that confers a significantly increased risk for obstetrical and perinatal complications, is rising continuously. Although most women return to normal glucose tolerance immediately after delivery, a history of prior GDM is associated with the development of type-2 diabetes (T2DM) later in life and may thus contribute to the rising prevalence

of T2DM in general. With regard to the forthcoming diabetes epidemic, the transgenerational transmission of glucose intolerance is of major concern. In terms of a “fetal programming,” exposure to such an intrauterine environment was found to promote obesity and impaired glucose tolerance in the offspring later in life. This finding has resulted in the proposal of a “vicious circle,” wherein maternal diabetes begets diabetes in the offspring. Besides the ethical aspect of a potentially adverse pregnancy outcome, socio-economic issues due to the increased diabetes-associated morbidity and mortality in both, mother and offspring, will challenge health care providers in the future. Thus, general screening for GDM during pregnancy using oral glucose tolerance tests may not only improve pregnancy outcome and identify women at risk for T2DM and cardiovascular events, but also provide a basis for the amelioration of infantile metabolism perinatally and during adulthood. Prevention programs that aim at the reduction of obesity and other cardiovascular risk factors in women with prior GDM as well as the surveillance of their offspring may be considered to be integrated in health care delivery. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (2): 7–13.**

## ■ Einleitung

Gestationsdiabetes (GDM) stellt aufgrund seiner Häufigkeit und Vielzahl assoziierter Komplikationen über zwei Generationen ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar. So ist GDM sowohl mit mütterlichen und kindlichen Veränderungen während der Schwangerschaft als auch mit lebenslangen Folgeerkrankungen verbunden. Obwohl GDM eine eigene Kategorie in der Diabetesklassifikation einnimmt, ist er ein heterogenes Krankheitsbild und als jede erstmals in der Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Störung der Glukosetoleranz – unabhängig vom weiteren Verlauf – definiert [1, 2]. Der Schweregrad der Hyperglykämie ist hierbei sehr variabel, da ätiologisch uneinheitliche Formen der Glukoseintoleranz ebenso wie ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender, aber undiagnostizierter manifester Diabetes inkludiert werden. Bei letzterem handelt es sich zumeist um das Frühstadium eines Diabetes mellitus Typ 2, seltener um ein frühes Stadium eines monogenen oder autoimmun-bedingten Diabetes. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind demnach ebenso unterschiedlich und bislang nicht vollständig geklärt [1, 2].

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Alexandra Kautzky-Willer, Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

Kausal dürfte bei Gestationsdiabetikerinnen meist eine chronische, d. h. bereits präkonzeptionell bestehende Herabsetzung der Insulinsensitivität bestehen, die zusätzlich durch die ab der 20. Schwangerschaftswoche zunehmende physiologische Insulinresistenz aggraviert wird und durch die endogene Insulinsekretion nur unzureichend kompensiert werden kann (= relativer Insulinmangel) [1, 2]. Für die Insulinresistenz ebenso wie die Insulinsekretionsstörung liegt teilweise eine genetische Prädisposition vor, wobei die Ausprägung durch Umweltfaktoren, insbesondere Übergewicht, wesentlich beeinflusst wird. Genomweite Assoziationsstudien weisen beim GDM auf die gleichen Kandidatengene wie für den Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) hin [3]. Aufgrund dieser typischen metabolischen Veränderungen und des Vorliegens von Übergewicht bei der Großzahl der betroffenen Schwangeren wird der „klassische“ GDM als eine Form des Prä-Typ-2-Diabetes angesehen, der durch eine massive Insulinresistenz und eine gestörte Beta-Zellfunktion (Frühphasensekretionsdefekt) charakterisiert ist [1, 2, 4].

## ■ Prävalenz des GDM

GDM stellt bereits heute eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen dar. In der „Austrian Gestational Diabetes Study“ (AGDS) [5], einer prospektiven nationalen Multi-center-Studie, lag die Prävalenz eines manifesten GDM bei 21 %. Die Zahlen sind jedoch nicht auf die österreichische Gesamtbevölkerung generell übertragbar, da es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Hochrisikogruppen han-

delte. Die nationale Prävalenz von GDM in unselektionierten Schwangerenkollektiven wird derzeit so wie im mitteleuropäischen Raum mit ca. 7–10 % angenommen.

Internationale Daten zur Prävalenz des GDM sind allerdings sehr uneinheitlich. Rezente Erhebungen zeigen GDM-Raten von 2,8 % in Washington, DC, USA, und 4,4 % in New South Wales, Australien, bis zu 18,9 % in Indien oder 22 % in Sardinien [6]. Dies dürfte neben unterschiedlichen Screening-Verfahren und Diagnosekriterien zu einem bedeutenden Teil auf Unterschiede in der ethnischen Zusammensetzung und den Anteil von Migrantinnen in der untersuchten Bevölkerungsgruppe sowie auf kulturelle und sozioökonomische Unterschiede wie Einkommen, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten zurückzuführen sein [1, 7, 8].

Die Prävalenz des GDM ist proportional zur Häufigkeit des DM 2 in der untersuchten Bevölkerung und nimmt dementsprechend weltweit zu. Bezüglich der Prävalenzentwicklung zeigten retrospektive Analysen australischer und amerikanischer Kollektive [9, 10] einen progredienten Anstieg in allen untersuchten Altersschichten und geographischen Regionen [9]. Im Mittel wurde im direkten Vergleich 1989–1990 vs. 2003–2004 ein relativer Anstieg in der GDM-Prävalenz um 120 % verzeichnet [9].

### ■ Screeningverfahren und Diagnostik des Gestationsdiabetes

Jede Schwangere soll mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) auf GDM untersucht werden (Abb. 1). Die Diagnosestellung eines GDM erfolgt in der Regel mittels eines oGTTs, welcher in Europa meist als 2h-75g-oGTT durchgeführt wird [11]. Ausgenommen werden sollen nur Frauen, bei denen bereits ein Diabetes aus Voruntersuchungen bekannt ist, da diese einer sofortigen Therapie bedürfen.

Um Frauen mit Verdacht auf eine bereits bestehende latente Stoffwechselstörung möglichst frühzeitig zu erkennen, soll jede Schwangere bei Erstvorstellung von ihrem behandelnden Gynäkologen anhand der in Abbildung 1 genannten Kriterien [11] bezüglich ihres Risikos für GDM eingestuft werden, um den Zeitpunkt des oGTT festzulegen. Bei Vorliegen eines sehr hohen Risikos bzw. bei klinischem Verdacht auf GDM aufgrund diabetesspezifischer Symptome sollte der oGTT unmittelbar und unabhängig von der Schwangerschaftswoche, gegebenenfalls bereits zu Schwangerschaftsbeginn, durchgeführt werden [11].

Weiters ist es laut Leitlinie der „Österreichischen Diabetesgesellschaft“ (ÖDG) sowie Empfehlung der „Weltgesundheitsorganisation“ (WHO) erforderlich, dass – sofern die Diagnose einer Glukosetoleranzstörung nicht bereits zuvor gestellt wurde – alle Frauen (einschließlich jener mit sehr niedrigem Risiko) in der 24.–28. Schwangerschaftswoche einem oGTT zur Diagnose eines GDM unterzogen werden [11]. Die Implementierung eines flächendeckenden nationalen Screeningverfahrens bei schwangeren Frauen auch ohne evidenten Risiko erscheint von großer gesundheitspolitischer Bedeutung und ist in Österreich durch Aufnahme des Tests in den Mutter-Kind-Pass vorgesehen. Diverse Studien zeigten, dass bei Ver-

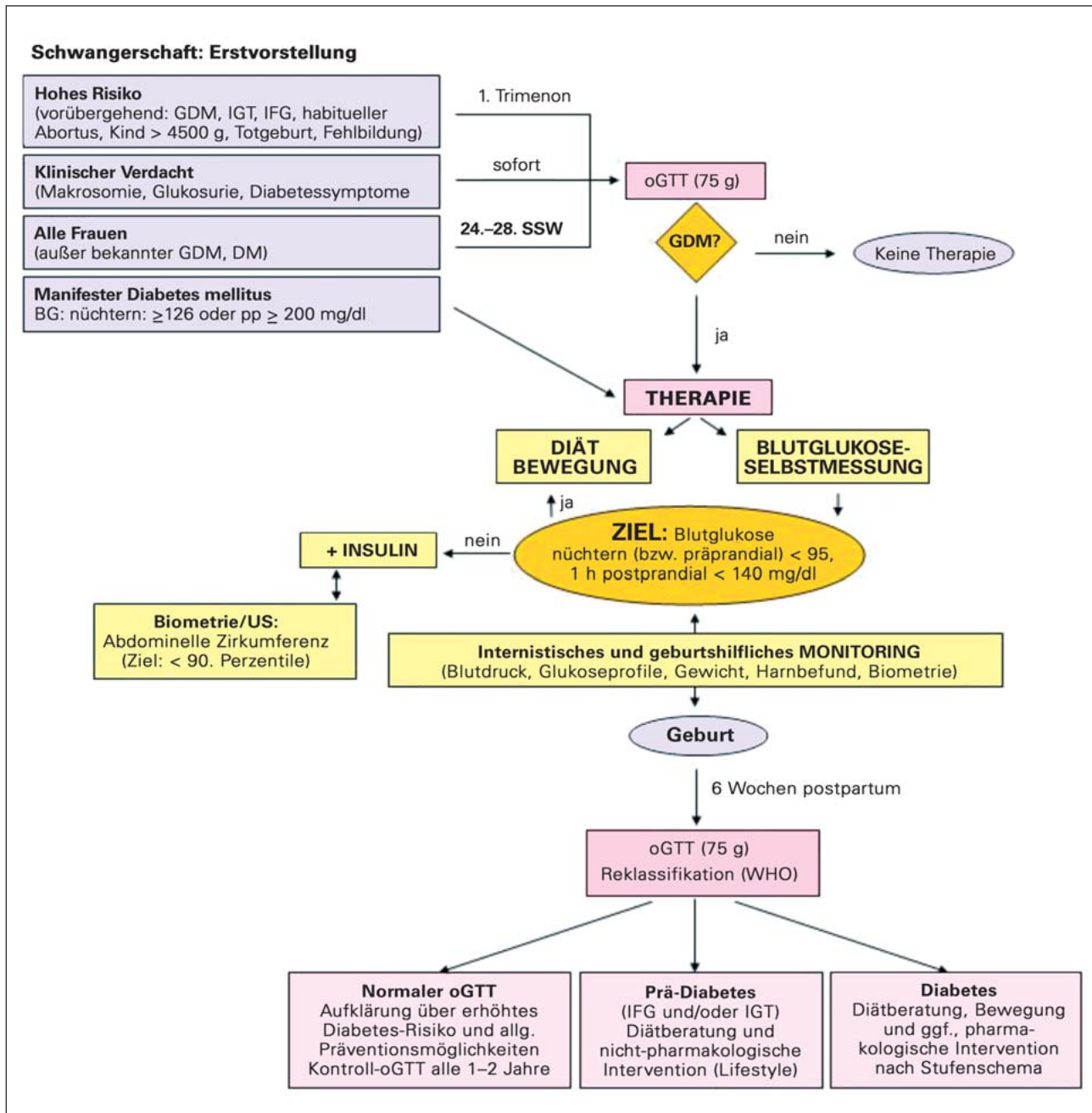
zicht auf einen oGTT und alleiniger Risikoevaluation die GDM-Detektionsrate falsch niedrig ist [12] und 39 % aller Gestationsdiabetikerinnen nicht identifiziert worden wären [13]. Sensitivität und Spezifität einer alleinigen Risikoevaluation lagen dabei lediglich bei 50–69 % bzw. 58–68 % [7].

International gibt es derzeit keine einheitliche Richtlinie bezüglich Glukosebelastung, Dauer oder Interpretation eines diagnostischen oGTTs (Tab. 1). Die Österreichische (ÖDG) sowie die Deutsche (DDG) Diabetesgesellschaft empfehlen die Interpretation der oGTT-Ergebnisse entsprechend den Grenzwerten der „Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes“ bzw. der „American Diabetes Association“ (modifizierte Carpenter/Coustan-Kriterien) (Tab. 2) [1]. Die Behandlung im Sinne einer Diätberatung und Schulung in Blutglukoseselbstmessung erfolgt aber gemäß den Empfehlungen der ÖDG und DDG bereits bei Überschreiten eines BG-Wertes (GDM-IGT) [11]. Die Evaluation neonataler Komplikationen in Abhängigkeit von der Anzahl der überschrittenen oGTT-Grenzwerte in der AGDS-Studie zeigte, dass GDM-IGT mit einem vergleichbar hohen Risiko für neonatale Hypoglykämie, „large-for-gestational-age“- (LGA-) Neugeborene und Sectio wie GDM assoziiert ist [5]. Die Studie belegte aber auch, dass bei Diagnose und Therapie entsprechend der Leitlinie insgesamt niedrige Komplikationsraten zu erwarten sind. So lag die Makrosomierate (LGA-Rate) bei GDM-IGT und GDM im Mittel bei 10 %.

Bezüglich der international unterschiedlichen Methodik zur Durchführung eines oGTT wurde bislang keine Überlegenheit einer spezifischen Leitlinie nachgewiesen. Zur Etablierung international einheitlicher Diagnosekriterien wurden deshalb im Rahmen einer prospektiven internationalen Multi-center-Studie, der „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome“- (HAPO-) Studie, an 23.325 Frauen zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche 2h-75g-oGTTs doppelblind durchgeführt, um die mütterlichen Blutzuckerwerte im oGTT in Bezug auf ihre Vorhersagekraft für das Auftreten kindlicher Komplikationen neu zu evaluieren [14]. Die Blutzuckerwerte hatten unabhängig von anderen Einflussgrößen wie Gewicht, Alter oder ethnischem Hintergrund der Mutter einen maßgeblichen Effekt auf alle erhobenen Schwangerschaftsergebnisse [14]. Die wesentlichste Erkenntnis war allerdings, dass die Beziehung zwischen den mütterlichen Blutglukosewerten im oGTT und den Schwangerschaftsergebnissen über dem gesamten Blutzucker-Messbereich inklusive des derzeitigen „Normalbereichs“ kontinuierlich zu beobachten war [14]. Aufgrund weiterer ergänzender Datenanalysen aus der HAPO-Studie werden derzeit neue evidenzbasierte Diagnosekriterien von einem internationalen Konsensus-Panel erarbeitet.

### ■ Management und Therapie des GDM

Die möglichst frühe Erfassung von Risikopatientinnen, deren Überwachung während der Schwangerschaft und eine strikte, möglichst normoglykämische Stoffwechseleinstellung bei Diagnose des GDM sind daher geboten [1, 11]. Unerlässlich ist die Schulung der Patientinnen in Blutglukoseselbstmessung (BGS) mit mindestens viermal täglicher Dokumenta-



**Abbildung 1:** Flow-Chart zu Diagnostik und Management eines Gestationsdiabetes entsprechend der Leitlinien der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft. Mod. nach [11] mit Genehmigung des Springer-Verlags.

tion der BG-Werte (Profile: nüchtern, eine Stunde postprandial nach den Hauptmahlzeiten sowie zusätzlich im Fall einer Insulintherapie vor dem Schlafengehen und bei Unsicherheit) [1, 11].

Die Therapie des GDM erfordert die Erstellung eines individuellen Therapieplans. An erster Stelle steht eine geeignete Diät (Kohlenhydratmodifikation, Adaptation der Kalorienzufuhr) mit einem nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichteten Diätplan. Im Regelfall werden dabei zwischen 24 und 30 kcal/kg Körpergewicht empfohlen. Bei einer ansonsten komplikationslosen Schwangerschaft ist moderate körperliche Aktivität als weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts zu empfehlen [11].

Können die Stoffwechselziele (Abb. 1) durch die angeführten Lebensstilmaßnahmen allein nicht erreicht werden, ist eine Insulintherapie zu initialisieren [11]. Meist ist sowohl die Gabe eines Basalinsulins als auch von Kurzzeitinsulin zu den Hauptmahlzeiten und zur Korrektur notwendig. Die Insulindosen müssen laufend an den wechselnden Bedarf bis zur Geburt angepasst werden. Die mütterlichen BG-Profile sollten auch während der Geburt im Zielbereich liegen, um neonatale Hypoglykämien und Anpassungsstörungen zu vermindern. Gesunde Schwangere weisen postprandiale Blutzuckerspitzen < 120 mg/dl auf. Bei Frauen mit GDM soll bei wiederholten postprandialen (1-h-) BG-Werten zwischen 130 und 140 mg/dl deshalb die fetale Biometrie zur Entscheidung hinsichtlich einer Insulintherapie herangezogen werden. Bei

**Tabelle 1:** Internationale Unterschiede in Durchführung und Interpretation eines oralen Glukosetoleranztests zur Diagnose eines Gestationsdiabetes.

| Kriterien  | oGTT                               | Zeitpunkt (min) | kapilläres Vollblut |        | venöses Plasma |        |
|--|------------------------------------|-----------------|---------------------|--------|----------------|--------|
|  |                                    |                 | mg/dl               | mmol/l | mg/dl          | mmol/l |
| <b>Österreichische Diabetes Gesellschaft (2004)<br/>Deutsche Diabetes Gesellschaft (2001)<br/>modifizierte Carpenter/Coustan-Kriterien (1999)</b><br>Interpretation: zwei BG-Werte überschritten: GDM<br>ein Wert überschritten: GDM-IGT | 2 h-75 g                           | 0               | ≥ 90                | ≥ 5,0  | ≥ 95           | ≥ 5,3  |
| 60   |                                    | ≥ 180           | ≥ 10,0              | ≥ 180  | ≥ 10,0         |        |
| 120  |                                    | ≥ 155           | ≥ 8,6               | ≥ 155  | ≥ 8,6          |        |
| <b>American Diabetes Association (ADA, 2007);<br/>modifizierte Carpenter/Coustan-Kriterien (1999)</b><br>Interpretation: mindestens zwei BG-Werte überschritten  | 0<br>2 h-75 g<br>oder<br>3 h-100 g | N/A             | N/A                 | ≥ 95   | ≥ 5,3          |        |
| 60   |                                    | N/A             | N/A                 | ≥ 180  | ≥ 10,0         |        |
| 120  |                                    | N/A             | N/A                 | ≥ 155  | ≥ 8,6          |        |
| 180  |                                    | N/A             | N/A                 | ≥ 140  | ≥ 7,8          |        |
| <b>Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1999)</b><br>Interpretation: mindestens zwei BG-Werte überschritten   | 2h-75g                             | 0               | ≥ 110               | ≥ 6,1  | ≥ 126          | ≥ 7,0  |
| 120  |                                    | ≥ 140           | ≥ 7,8               | ≥ 140  | ≥ 7,8          |        |
| <b>Canadian Diabetes Association (CDA, 2003)</b><br>Interpretation: zwei BG-Werte überschritten: GDM;<br>ein Wert überschritten: GDM-IGT   | 2h-75g                             | 0               | N/A                 | N/A    | ≥ 95           | ≥ 5,3  |
| 60   |                                    | N/A             | N/A                 | ≥ 191  | ≥ 10,6         |        |
| 120  |                                    | N/A             | N/A                 | ≥ 158  | ≥ 8,8          |        |
| <b>Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS, 1998)</b><br>Interpretation: mindestens zwei BG-Werte überschritten  | 2h-75g                             | 0               | N/A                 | N/A    | ≥ 99           | ≥ 5,5  |
| 120  |                                    | N/A             | N/A                 | ≥ 144  | ≥ 8,0*         |        |
| <b>National Diabetes Data Group (NDDG, 1979)</b><br>Interpretation: mindestens zwei BG-Werte überschritten   | 3 h-100 g                          | 0               | ≥ 90                | ≥ 5,0  | ≥ 106          | ≥ 5,9  |
| 60   |                                    | ≥ 169           | ≥ 9,4               | ≥ 191  | ≥ 10,6         |        |
| 120  |                                    | ≥ 144           | ≥ 8,0               | ≥ 166  | ≥ 9,2          |        |
| 180  |                                    | ≥ 122           | ≥ 6,8               | ≥ 151  | ≥ 8,4          |        |

\* in Neuseeland gilt ≥ 162 mg/dl bzw. 9,0 mmol/l

fetaler asymmetrischer Wachstumssteigerung und abdominaler Zirkumferenz über der 90. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters ist eine Insulinisierung bzw. eine Steigerung der aktuellen Insulindosis zu empfehlen [11].

Die Insulinanaloga Insulin-Aspart und -Lispro können in der Gravidität angewendet werden und sind aufgrund der raschen Wirkung zur Vermeidung postprandialer Blutzuckerspitzen günstig. Für alle anderen Analoga ist die Datenlage derzeit unzureichend, weshalb sie in der Gravidität nicht verabreicht werden sollen. Ebenso sind orale Antidiabetika zur Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft nicht empfohlen [11], da die derzeitige Evidenzlage zur fetalen Sicherheit sowie bezüglich kindlicher Langzeitdaten als unzureichend eingestuft wird. Zwei größere, randomisierte kontrollierte Untersuchungen über den Einsatz des Sulfonylharnstoffpräparats Glibenclamid [15] und des Biguanids Metformin [16] (Tab. 2) sowie retrospektive Analysen und kleinere Observationsstudien [17] zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der oralen Behandlung und einer Insulintherapie bei GDM. Unter Gabe von Metformin ab der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine niedrigere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien, jedoch eine höhere Frühgeburtenrate beobachtet [16]. Die Mütter in der Metformin-Gruppe konnten bei der Nachuntersuchung postpartal eher ihr Ausgangsgewicht erreichen als die insulinbehandelten Frauen; bezüglich des postpartalen Glukosetoleranzstatus bestanden keine Unterschiede [16].

Obgleich Langer et al. [15] keinen wesentlichen Unterschied in maternalen oder neonatalen Ergebnissen feststellten, war in ei-

ner anderen Studie unter Glibenclamid die Prävalenz von Makrosomie sowie von neonataler Hypoglykämie erhöht [18].

### ■ Perinatale Komplikationen eines Gestationsdiabetes

GDM ist mit einem erhöhten Risiko für perinatale Morbidität und Mortalität sowie einer erhöhten Rate geburtshilflicher Komplikationen assoziiert [1, 2]. Eine rezente randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass die Therapie eines GDM die neonatale Mortalitäts- und Morbiditätsrate im Vergleich zu unbehandelten Gestationsdiabetikerinnen signifikant reduziert [19].

Ursächlich führt eine mütterliche Glukosestoffwechselstörung durch transplazentaren Übertritt von Glukose, aber auch von freien Fettsäuren und Aminosäuren in den kindlichen Kreislauf zu einer fetalen Hyperinsulinämie (Pedersen/Freinkel-Hypothese) (Abb. 2) [1, 2]. Die fetale Hyperinsulinämie spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese überproportionalen fetalen Wachstums und der Entwicklung einer asymmetrischen Makrosomie des Fetus sowie assoziierter geburtshilflicher Komplikationen (diabetische Fetopathie) [1, 2, 20]. Die Prävalenz der Makrosomie ist bei Gestationsdiabetikerinnen in Abhängigkeit vom Ausmaß der maternalen Hyperglykämie und der Notwendigkeit einer Insulinisierung um das 2–9-Fache erhöht [21, 22]. Die Makrosomie *per se* ist auch unabhängig von der mütterlichen Glukosetoleranz während der Schwangerschaft mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz im späteren Leben des Kindes vergesellschaftet [23] und ist auf-

**Tabelle 2:** Einfluss von Metformin und Glyburid (= Glibenclamid) auf die maternale Stoffwechselkontrolle sowie auf neonatale Parameter.

| Therapie   | Rowan et al. [16]                                 |   |               | Langer et al. [15] |                  |                  |
|--|---|---|---------------|--------------------|------------------|------------------|
|  | Insulin   | Metformin   | p             | Insulin            | Glyburid         | p                |
| <b>oGTT</b>  | 2h-75g; WHO                                       |   |               | 3h-100g            |                  |                  |
| <b>n</b>   | 370   | 363   |               | 203                | 203              |                  |
| <b>Maternale Nüchtern-BG (mg/dl)<sup>1</sup></b>         | 91,8 ± 12,6                                       | 93,6 ± 10,8                                       | 0,24          | 96 ± 16            | 98 ± 13          | = 0,17           |
| <b>Maternale BG 2 h postprandial (mg/dl)<sup>1</sup></b> | 115,2 ± 16,2                                      | 111,6 ± 10,8                                      | 0,003         | 112 ± 15           | 113 ± 22         | = 0,6            |
| <b>Maternales HbA1c (%)<sup>1</sup></b>                  | NR  | NR  |               | 5,4 ± 0,6          | 5,5 ± 0,7        | = 0,12           |
| <b>Sectio</b>  | 142 (38,4)  | 131 (36,1)  | 0,52          | 49 (24)            | 46 (23)          | n. s.            |
| <b>Notfallsectio</b>                                     | 63 (17,0)   | 55 (15,2)   | 0,49          | NR                 | NR               |                  |
| <b>Frühgeburtlichkeit</b>                                | 28 (7,6)  | 44 (12,1)   | 0,04          | NR                 | NR               |                  |
| <b>Neonatale Hypoglykämie</b>                            | < 46,8 mg/dl: 69 (18,6)<br>< 28,8 mg/dl: 30 (8,1) | < 46,8 mg/dl: 55 (15,2)<br>< 28,8 mg/dl: 12 (3,3) | 0,21<br>0,008 | 12 (6)<br>12 (6)   | 18 (9)<br>18 (9) | = 0,25<br>= 0,25 |
| <b>Hyperbilirubinämie<sup>2</sup></b>                    | 31 (8,4)  | 29 (8,0)  | 0,85          | 8 (4)              | 12 (6)           | = 0,36           |
| <b>LGA<sup>3</sup></b>                                   | 69 (18,6)   | 70 (19,3)   | 0,83          | 26 (13)            | 24 (12)          | = 0,76           |
| <b>Makrosomie<sup>4</sup></b>                            | NR  | NR  |               | 9 (4)              | 14 (7)           | = 0,26           |
| <b>Geburtsgewicht (g)</b>                                | 3413 ± 569  | 3372 ± 572  | 0,33          | 3194 ± 598         | 3256 ± 543       | = 0,28           |
| <b>NICU</b>  | 78 (21,1)   | 68 (18,7)   | 0,43          | 14 (7)             | 12 (6)           | = 0,68           |
| <b>Malformationen</b>                                    | 18  | 11  | n. s.         | 4 (2)              | 5 (2)            | = 0,74           |
| <b>IUFT</b>  | 1 (0,0)   | 0 (0,0)   | n. s.         | 1 (0,5)            | 1 (0,5)          | = 0,99           |
| <b>Neonatale Mortalität</b>                              | NR  | NR  | n. s.         | 1 (0,5)            | 1 (0,5)          | = 0,99           |

Daten sind Mittelwert ± Standardabweichung oder n (%), <sup>1</sup>gemessen zwischen Therapiebeginn und Entbindung, <sup>2</sup>definiert als Bilirubin > 12 mg/dl gemessen bei klinischer Symptomatik (Langer et al.) bzw. bei Notwendigkeit einer Phototherapie (Rowan et al.), <sup>3</sup>„large-for-gestational-age“ definiert als Geburtsgewicht > 90. Perzentile des jeweiligen Gestationsalters, <sup>4</sup>definiert als Geburtsgewicht > 4000 g.

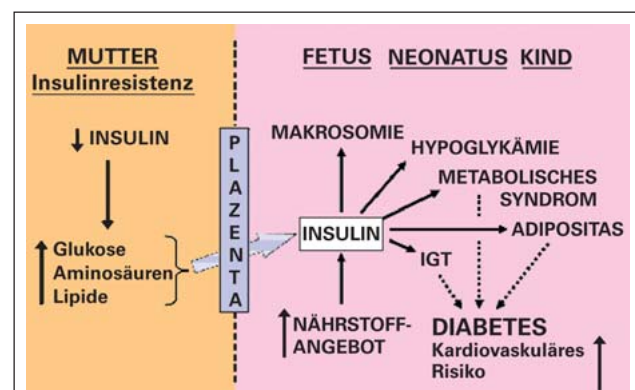
grund des oftmals resultierenden Schädel-Becken-Missverhältnisses zumindest teilweise verantwortlich für die erhöhte Sectiorate bei Frauen mit GDM [24]. Anzumerken ist jedoch, dass auch die Rate sekundärer (Notfall-) Sectiones bei Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich zu einem Normalkollektiv deutlich erhöht ist [25].

Die fetale Hyperinsulinämie erhöht weiters die Gefahr neonataler Hypoglykämien und begünstigt die Entwicklung eines hypoxischen Zustands *in utero*, welcher u. a. das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes, fetaler Polyzytämie, Hyperbilirubinämie und einer Nierenvenenthrombose erhöht [1, 2, 21]. Neonatale Hypoglykämien stellen eine häufige, jedoch selten lebensbedrohliche Komplikation diabetischer Schwangerschaften dar [24]. Die Rate neonataler Hypoglykämien beträgt bei GDM bis zu 25 % und steigt mit dem Grad der maternalen Hyperglykämie an [14, 26]. Insbesondere prolongierte neonatale Hypoglykämien bedürfen einer postnatalen Überwachung an einer intensivmedizinischen Abteilung.

Kongenitale Malformationen sind bei GDM in einigen Publikationen beschrieben, dürften aber zum Großteil durch Frauen mit präexistentem DM 2 erklärbar sein, bei denen die Diagnose einer Glukoseintoleranz erstmals in der Schwangerschaft gestellt wurde [27]. Diese Hypothese gründet auf der Annahme, dass die teratogene Wirkung maternaler Hyperglykämie primär während der fetalen Organogenese (erste 10 Schwangerschaftswochen) von Bedeutung ist. Bei Frauen mit GDM jedoch wird der relative Insulinmangel erst gegen Ende

des zweiten Trimenons klinisch manifest, also zu einer Zeit, zu der die infantile Organogenese bereits abgeschlossen ist.

Weitere kindliche Komplikationen, bei denen eine Assoziation mit GDM postuliert wurde, sind Frühgeburtlichkeit, respiratorische Anpassungsstörung sowie behandlungspflichtige neonatale Hyperbilirubinämien [24]. Die Relevanz GDM-assoziiierter Komplikationen für das Kind spiegelt sich auch in der vermehrten Notwendigkeit einer neonatalen intensivmedizinischen Überwachung wider [24, 28]. Primäre Ursachen sind neben neonatalen Hypoglykämien respiratorische Anpassungsstörungen und Frühgeburtlichkeit [24, 26].

**Abbildung 2:** Pedersen/Freinkel-Hypothese

## Hypertonie und Präeklampsie

Gestationsdiabetikerinnen weisen im Vergleich zu gesunden Schwangeren – auch unabhängig vom Körpergewicht – eine signifikant höhere Rate von Schwangerschaftshypertonie und Präeklampsie auf, welche mit dem Ausmaß der Insulinresistenz korreliert [24, 29]. Sowohl Hypertonie als auch Präeklampsie sind *per se* mit deutlich schlechteren Schwangerschaftsergebnissen assoziiert und erhöhen u. a. das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes sowie der Frühgeburtlichkeit signifikant [30].

## „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome“- (HAPO-) Studie

Die bereits erwähnte HAPO-Studie zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten GDM-assoziierter Komplikationen und den Glukosewerten während eines 2h-75g-oGTTs [14]. Die wichtigsten Zielparameter waren Makrosomie (definiert als Geburtsgewicht > 90. Perzentile), erstmalige Entbindung durch Kaiserschnitt, therapiebedürftige Hypoglykämie des Neugeborenen und die im Nabelschnurblut gemessenen kindlichen C-Peptid-Konzentrationen als Marker der fetalen Hyperinsulinämie. Es fand sich ein progredienter Anstieg in der Prävalenz dieser primären Endpunkte mit zunehmender maternaler Glukosekonzentration zu fast allen Zeitpunkten des oGTTs [14]. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde weiters eine signifikante positive Assoziation zwischen der Höhe der Glukosewerte im oGTT und den sekundären Endpunkten Frühgeburtlichkeit, Schulterdystokie/ kindliche Geburtsverletzungen, neonatale Hyperbilirubinämie, Präeklampsie sowie Notwendigkeit einer neonatalen intensivmedizinischen Überwachung gefunden [14].

Als Ursache aller kindlichen Komplikationen, sowohl der unmittelbaren perinatalen als auch der im späteren Leben verbundenen Langzeitkomplikationen, gilt die vermehrte Insulinproduktion des Fetus (Abb. 2). Die Studie bestätigt den Zusammenhang zwischen der Höhe der kindlichen Insulinwerte und dem Geburtsgewicht, dem Auftreten neonataler Hypoglykämien sowie einer neonatalen Adipositas – charakterisiert durch eine vermehrte Fettanlagerung anhand von Hautfaltendickemessungen und der Körperfettmasse (jeweils > 90. Perzentile) [21]. Somit belegt die HAPO-Studie die bereits 1952 postulierte Hypothese von Pedersen (Abb. 2). Außerdem legen die Daten nahe, dass ein biologischer Zusammenhang zwischen der fetalen Insulinproduktion und der Fettmasse des Neugeborenen nicht nur im hyperglykämischen Bereich sondern über den gesamten Bereich der mütterlichen Blutzuckerwerte besteht [21]. Neonatale Adipositas könnte somit das „missing link“ im Zusammenspiel von mütterlicher Metabolik, kindlicher Insulinproduktion und Geburtsgewicht darstellen sowie weiters das Risiko für Adipositas und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im späteren Leben des Kindes erklären [21].

## ■ Langzeitfolgen eines Gestationsdiabetes

Oggleich ein Großteil der Frauen unmittelbar nach der Entbindung wieder eine normale Glukosetoleranz aufweist, stellt ein vorangegangener GDM einen bedeutenden Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 dar [1, 2]. Die Konversionsrate beträgt je nach GDM-Klassifika-

tion zwischen 30 und 50 % innerhalb der ersten 3–5 Jahre sowie ca. 70 % in den ersten zehn Jahren post-partum [4]. Um Frauen mit hohem Risiko für Diabetes bzw. persistierender Störung der Glukosetoleranz frühzeitig zu identifizieren, sollte bei allen Frauen mit GDM 6–8 Wochen nach der Entbindung erneut ein 2h-75g-oGTT durchgeführt werden [11].

Gestationsdiabetikerinnen weisen auch bei Vorliegen einer normalen Glukosetoleranz nach der Entbindung u. a. eine herabgesetzte periphere Insulinsensitivität, die Persistenz einer Nüchternhyperinsulinämie sowie eine reduzierte frühe („first-phase“) Insulinsekretionsantwort auf intravenöse Glukosebelastung auf [31, 32]. Präventionsprogramme zeigten sowohl durch Lebensstiländerung und Gewichtsreduktion als auch durch pharmakologische Intervention eine deutliche Risikoreduktion [33]. Alle Frauen mit GDM müssen über ihr Risiko und allgemeine Diabetes-Präventionsmöglichkeiten aufgeklärt und regelmäßig auf eine Glukosetoleranzstörung bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht werden (Abb. 1) [11]. Bezüglich des kardiovaskulären Risikos scheinen nicht nur ein manifester Diabetes mellitus, sondern auch subtilere Störungen des Glukosestoffwechsels inklusive des metabolischen Syndroms die Entstehung früher atherosklerotischer Läsionen zu begünstigen [34]. Während bei prämenopausalen Frauen die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse u. a. aufgrund eines estrogenbedingten relativen Schutzes deutlich niedriger ist als bei gleichaltrigen Männern, steigt bei bestehendem Prä-Diabetes und Diabetes das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, bei Frauen überproportional (7-fach) im Vergleich zu Männern (4-fach) an [35].

Im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der Gravidität weisen Frauen nach GDM häufig eine subklinische Inflammation, eine endotheliale Dysfunktion und ein ungünstiges Muster in der Fettverteilung und der Adipokinspiegel auf [36–38]. Sie entwickeln wesentlich häufiger (ca. 3x) ein metabolisches Syndrom und in einigen Untersuchungen auch frühzeitiger und schwerer eine KHK als Frauen ohne GDM in der Anamnese [39].

Auch die Auswirkungen eines GDM bzw. einer intrauterinen Hyperglykämie auf das Kind beschränken sich nicht ausschließlich auf die Zeit der Schwangerschaft. Die Erhebung anthropometrischer und metabolischer Parameter bei Nachkommen diabetischer Mütter zeigte eine deutlich erhöhte Prävalenz von Adipositas und gestörter Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“ [IGT]) bereits im frühen Kindes- und Jugendalter [40]. Sowohl Adipositas als auch IGT stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 sowie des metabolischen Syndroms dar. Die Exposition gegenüber intrauteriner Hyperglykämie dürfte im Sinne einer Transgenerationsübertragung („fetal programming“) sogar von größerer Bedeutung für die spätere Entwicklung einer Glukoseintoleranz sein als die genetische Suszeptibilität für einen Diabetes mellitus Typ 2 [40, 41]. Auch in der AGDS [5] war im Bezug auf die Familienanamnese ein mütterlicher Diabetes mellitus Typ 2 der beste Prädiktor für GDM. Durch die Prädisposition der Nachkommen diabetischer Mütter, selbst frühzeitig eine Glukosetoleranzstörung zu entwickeln, ist bei Frauen das Risiko eines neuerlichen GDM in der nächsten Generation hoch: Frauen, die selbst einer intrauterinen Hyper-

glykämie ausgesetzt waren, weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, im Falle einer Schwangerschaft einen GDM zu entwickeln [40, 41].

## Relevanz für die Praxis

Jede Schwangere soll in der 24.–28. Schwangerschaftswoche mittels eines 2h-75g-oGTTs auf GDM untersucht werden. Die deutliche Assoziation zwischen den mütterlichen Blutglukosewerten in der Gravidität und dem Auftreten kindlicher Komplikationen erfordert eine strikte Stoffwechsellkontrolle bis zur Geburt.

Frauen mit GDM müssen 6–8 Wochen postpartal bezüglich ihrer Glukosetoleranz neu klassifiziert (2h-75g-oGTT: WHO-Kriterien) und über ihr hohes Risiko für die frühzeitige Entwicklung eines manifesten Diabetes informiert werden. Regelmäßige Nachuntersuchungen und Therapie vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren sind neben allgemeinen Präventionsmaßnahmen erforderlich.

## Literatur:

- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S103–S105.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: S251–S260.
- Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, Buchanan TA. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes* 2007; 56: 1481–5.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–8.
- Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, Scherthaner G, Birmbacher R, Schneider B, Marth C, Roden M, Lechleitner M. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in Central European Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1689–95.
- Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 173–99.
- Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systemic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1–161.
- Savitz DA, Janevic TM, Engel SM, Kaufman JS, Herring AH. Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995–2003. *BJOG* 2008; 115: 969–78.
- Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 525.e1–525.e5.
- Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Baumann AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in the prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 2288–93.
- Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Repa A, Pollak A; AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG; Lechleitner M, Weitgasser R. Gestationsdiabetes (GDM). *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119 (Suppl 2): 49–53.
- Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O'Meara NM, Firth RG. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17: 26–32.
- Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 387–9.
- HPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarind U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134–8.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003–15.
- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 193–205.
- Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Lemos Beber FR, Zucco Viesi JM, Aquim G, Engel Ribeiro T. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005; 33: 519–23.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86.
- Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 517.e1–517.e6.
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Sheridan B, Hod M, Chen R, Yoge Y, Coustan DR, Catalano PM, Giles W, Lowe J, Hadden DR, Persson B, Oats JJ. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Associations with neonatal Anthropometrics. *Diabetes* 2008 [Epub ahead of print].
- Suhonen L, Hiilesmaa V, Kaaja R, Teramo K. Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 940–5.
- Evagelidou EN, Kiortsis DN, Bairaktari ET, Giapros VI, Cholevas VK, Tzallas CS, Andronikou SK. Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 2008; 29: 1197–201.
- Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: B79–B84.
- Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, Beck-Nielsen H. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2094 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 413–9.
- Simmons D, Thompson CF, Conroy C. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabetes Med* 2000; 17: 830–4.
- Schaefer-Graf U, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 313–20.
- Watson D, Rowan J, Neale L, Battin MR. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 429–32.
- Carpenter NW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30: S246–S250.
- Bhattacharya S, Campbell DM. The incidence of severe complications of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 181–90.
- Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte D. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 861–9.
- Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G, Strelci C, Waldhäusl W, Wagner O, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell insulin secretion characterize lean gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717–23.
- Bentley-Lewis R, Levkoff S, Stuebe A, Seely EW. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 552–8.
- Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, Rabbia C, Durazzo M, Cassader M, Massobrio M, Pagano G. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 2007; 194: e72–e79.
- Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med* 1997; 241: 485–92.
- Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, Pacini G, Tura A, Farhan S, Wagner O, Brabant G, Horn R, Stingl H, Schneider B, Waldhäusl W, Roden M. Increased myocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 244–51.
- Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, Pacini G, Funahashi T, Kautzky-Willer A. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1721–7.
- Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatiolopoulos SF. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2111–5.
- Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1668–9.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 2287–92.
- Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208–11.

## Univ.-Prof. Dr. med. Alexandra Kautzky-Willer

1988 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde an der Universität Wien, 1996 Fachärztin für Innere Medizin, 1997 Habilitation: Universitätsdozentin für das Fach Innere Medizin, 1998 Außerordentliche Universitätsprofessorin, 1999 Additivfach für Endokrinologie und Stoffwechsel, 2002 Oberärztin der Klinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien.



ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 40,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---