

# **Stillen als protektiver Faktor bei Gestationsdiabetikerinnen gegen die Entwicklung eines Typ II Diabetes später im Leben**

Eine prospektive Studie an 304 Gestationsdiabetikerinnen  
aus Deutschen Entbindungskliniken

Imme Kaiser

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München

Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München (TUM)

Stillen als protektiver Faktor bei Gestationsdiabetikerinnen gegen die  
Entwicklung eines Typ 2 Diabetes später im Leben

Eine prospektive Studie an 304 Gestationsdiabetikerinnen aus  
Deutschen Entbindungskliniken

Imme Erika Maria Kaiser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten  
Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler
2. Prof. Dr. Markus Schwaiger

Die Dissertation wurde am 25.06.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.02.2016 angenommen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Daniela Much

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungen .....</b>	<b>I</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2 GRUNDLAGEN .....</b>	<b>3</b>
2.1 Gestationsdiabetes.....	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Geschichte.....	4
2.1.3 Epidemiologie.....	5
2.1.4 Pathophysiologie.....	6
2.1.5 Diagnose.....	7
2.1.6 Risiken.....	8
2.1.7 Folgen für Mutter und Kind.....	9
2.1.8 Therapie.....	10
2.2 Typ 2 Diabetes.....	12
2.3 Bedeutung des Stillens für die Gesundheit von Mutter und Kind.....	14
<b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
3.1 Studienkollektiv.....	17
3.1.1 Studienpopulation und Einschlusskriterien.....	17
3.1.2 Diagnose Gestationsdiabetes.....	17
3.1.3 Studienkollektiv.....	18
3.1.4 Therapie der Gestationsdiabetikerinnen.....	18
3.2 Daten und Messwerte.....	18
3.2.1 Anamnestisch erhobene Daten bzw. Fremdquellen.....	18
3.2.2 Messdaten.....	19
3.2.3 Anamnestische Daten bei Follow-up Visiten.....	20
3.3 Statistik.....	20
3.3.1 Statistikprogramm und -methoden.....	20
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>23</b>
4.1 Relative Risiken nach GDM an Typ-2 Diabetes zu erkranken – Update Deutsche Gestationsdiabetes Studie 15 Jahre Nachbeobachtung.....	23
4.1.1 Risiko Stratifikation mit den Variablen Antikörperstatus, Körpergewicht, Insulinbehandlung.....	24

4.1.2	Einfluss des Stillens auf die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes nach Gestationsdiabetes.....	30
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>47</b>

## Abkürzungen

<i>ADA</i>	<i>American Diabetes Association</i>
<i>BMI</i>	<i>Body Mass Index</i>
<i>CRP</i>	<i>C-reaktives Protein</i>
<i>DDG</i>	<i>Deutsche Diabetes Gesellschaft</i>
<i>D m</i>	<i>Diabetes mellitus</i>
<i>GAD-AK</i>	<i>Glutamat Decarboxylase Antikörper</i>
<i>GDM</i>	<i>Gestations Diabetes mellitus</i>
<i>HR</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<i>IAA</i>	<i>Insel Autoantikörper</i>
<i>IA2-AK</i>	<i>Antikörper gegen Inselantigen 2</i>
<i>IGT</i>	<i>Impaired glucose tolerance</i>
<i>LADA</i>	<i>Late onset Autoimmune Diabetes of the Adult</i>
<i>nü BZ</i>	<i>nüchtern Blutzucker</i>
<i>oGTT</i>	<i>oraler Glukose Toleranz Test</i>
<i>PCO</i>	<i>polyzystische Ovarien</i>
<i>SSW</i>	<i>Schwangerschaftswoche</i>
<i>Typ 2Dm</i>	<i>Typ 2 Diabetes mellitus</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>

## 1 EINLEITUNG

Gestations- oder Schwangerschaftsdiabetes (GDM) erlangte innerhalb der vergangenen zwei Jahrzehnte zunehmend Beachtung unter Diabetologen und Geburtshelfern. Einerseits gewinnt diese schwangerschaftsassozierte Glukosetoleranzstörung durch ihre steigende Inzidenz in Industrie- und Schwellenländern an Bedeutung. Hier deutet sich eine Parallelentwicklung zum Anstieg des Typ 2 Diabetes an. Andererseits werden die langfristigen Auswirkungen dieser früher häufig unerkannten oder unterschätzten Glukosestoffwechselstörung auf die Gesundheit von Mutter und Kind immer mehr evident. Die Tatsache, dass Frauen mit GDM in den Jahren bis Jahrzehnten nach der Entbindung zu einem sehr hohen Prozentsatz (ca. 70%) an Typ 2 Diabetes erkranken (1-4), legt die Vermutung nahe, dass es sich bei GDM um eine Vorstufe von Typ 2 Diabetes bzw. einer (genetisch) ähnlich determinierten Störung des Glukosestoffwechsels handelt (5-8). Was in der unterschiedlich langen symptomfreien Phase zwischen der Entbindung und der späteren Manifestation eines Typ 2 Diabetes passiert und wodurch sie terminiert wird, ist derzeit wenig erforscht. Die Deutsche prospektive Gestationsdiabetes Studie der Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München beobachtet seit 1989 Frauen mit GDM nach und untersucht mögliche Einflussgrößen auf die spätere Entwicklung eines manifesten Typ 2 Diabetes. Mit insgesamt 304 eingeschlossenen Gestationsdiabetikerinnen ist sie die größte prospektive Studie an diesem Kollektiv weltweit und mit 20 Jahren Follow-up Dauer diejenige mit der bisher längsten Nachbeobachtungszeit in Hinblick auf den klinischen Endpunkt Typ 2 Diabetes.

Die vorgelegte Arbeit basiert auf Daten der Deutschen prospektiven Gestationsdiabetes-Studie und befasst sich vorrangig mit dem möglicherweise schützenden Langzeiteffekt des Stillens gegenüber der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes der Mutter postpartum. Eine Vielzahl von Arbeiten in den zurückliegenden Jahren konnte zeigen, dass während der Stillphase und auch kurze Zeit nach dem Abstillen positive Stoffwechseleffekte wie verminderte Insulinresistenz und vermehrte Gewichtsabnahme verzeichnet werden können (9-17). Gunderson et al. beobachteten in der CARDIA- (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Studie, dass Stillen nach GDM auch langfristig eine Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren bewirkt (18). Ob dadurch auch das hohe Risiko der Gestationsdiabetikerinnen für Typ 2 Diabetes reduziert wird, konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden. Ziel dieser Dissertation ist es daher zu untersuchen, ob Frauen mit GDM, die ihr Kind stillen, auf lange Sicht ein verringertes Risiko haben, an Typ 2 Diabetes zu erkranken.



## **2 GRUNDLAGEN**

### **2.1 Gestationsdiabetes**

#### 2.1.1 Definition

GDM- oder Schwangerschaftsdiabetes wurde vor dem Inkrafttreten der neuen S-3 Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2011 (20) definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmalig in der Schwangerschaft bei bis dahin Stoffwechsel unauffälligen Frauen auftritt oder diagnostiziert wird (19). Hierzu zählten auch die Fälle von bis zur Indexschwangerschaft nicht bekanntem Typ 2 Diabetes. Die Glukosetoleranzstörung wurde über Grenzwerte im zwischen der 24. und 28. SSW durchgeführten oGTT mit 75g Glukose definiert und zwar: nüchtern  $>90\text{mg}\%$ , ein Stunde nach Glukosebelastung  $>190\text{mg}\%$  und 2 Stunden nach Glukosebelastung  $>160\text{mg}\%$ . Wenn zwei dieser Werte über dem Grenzwert lagen wurde ein GDM diagnostiziert. Desgleichen wenn ein zufällig gemessener Blutzucker über  $200\text{mg}\%$  lag. Diese Definition galt sowohl für die DDG, als auch die ADA und die WHO bis 2011. Die neuen S3 Leitlinien, die auf den Ergebnissen der HAPO Studie basieren, schließen Fälle von manifestem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft aus der Definition des GDM seither aus. Der Bereich der Glukosetoleranzstörung oder GDM schließt sich nach der neuen Definition unterhalb der Grenzwerte für einen Diabetes mellitus an ( $<126\text{mg}\%$  nü,  $<200\text{mg}\%$  2h pp).

Die in dieser Arbeit vorgelegten Daten und Berechnungen basieren naturgemäß auf den zum Zeitpunkt der Rekrutierung und Datensammlung geltenden Diagnosekriterien.

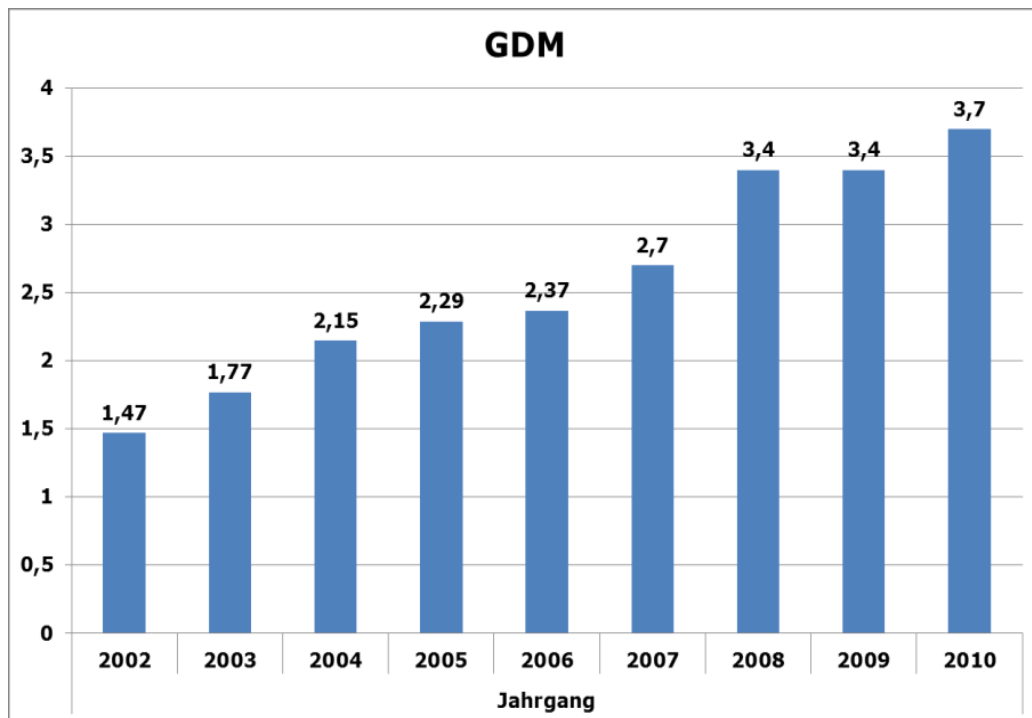
### 2.1.2 Geschichte

In der Regel normalisiert sich der Blutzucker nach der Entbindung wieder, sodass GDM – in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts erstmalig als solcher klassifiziert und benannt – bis dahin als vorübergehende schwangerschaftsassozierte Stoffwechselstörung angesehen wurde (23). Erst in den 1960er Jahren fand O’Sullivan einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Grad der Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft und dem Risiko für die Frauen, später einen Diabetes mellitus zu entwickeln (24). In den 1980er Jahren erfolgte dann die klare Definition des GDM auf der Basis von Blutzuckergrenzwerten im oGGT (WHO 1980/25). Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Typ 2 Diabetes und GDM wurde mit wachsender Erkenntnislage über die Ursachen der verschiedenen Diabetes Formen und der verbesserten Klassifikation nach Ätiopathogenese (Typ1-/Typ 2 Diabetes mellitus) immer wahrscheinlicher. Um die Jahrtausendwende beschäftigten sich eine Reihe von Kohortenstudien (1, 4, 26-30) mit dem weiteren Gesundheitsverlauf von Gestationsdiabetikerinnen. In unterschiedlicher Häufigkeit (20- 55%) wurde nach Jahren die Manifestation eines Typ 2 Diabetes bei diesen Frauen beobachtet, die durchwegs ein Vielfaches der späteren Inzidenz dieser Erkrankung bei gesunden Schwangeren betrug. Heute wird aufgrund des ähnlichen Pathomechanismus (periphere Insulinresistenz, relativer Insulinmangel durch fehlende Adaptation der Betazellen), der jeweils fehlenden Autoantikörper und sowie genetischer Ähnlichkeit (5-8) und nicht zuletzt wegen des parallelen Inzidenzanstiegs in der Gesamtbevölkerung eine pathogenetische Verwandtschaft des GDM zum Typ 2 Diabetes aber auch zum MODY (31) postuliert. 2011 wurde die Definition des GDM weiter aktualisiert und im Konsensusprozess der IADPSG an die Ergebnisse der HAPO Studie (21) angepasst.

### 2.1.3 Epidemiologie

Die Häufigkeit des GDM variiert sehr stark in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen insbesondere unterschiedlicher Ethnizität (32, 33), aber auch mit den bis dato noch uneinheitlichen diagnostischen Grenzwerten und Screening Verfahren (21). Die Spanne der Prävalenz reicht von unter 1% bis über 20% (2, 3, 33, 34). In Deutschland stieg die Prävalenz seit den ersten statistischen Erhebungen in der Gesamtbevölkerung im Jahre 2002 laut der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) und dem Institut für Angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA 2011 II b) von 1,47% auf 3,7% aller ausgetragenen Schwangerschaften in 2010 kontinuierlich an (**Abbildung 1**). Auch diese Zahlen reflektieren nur einen Trend; es wird von einer Dunkelziffer von etwa noch einmal so vielen unerkannten Fällen ausgegangen. Pragmatische Screening Methoden, die sich auch an ökonomischen Gesichtspunkten orientieren, führen zu unerkannten Fällen; desgleichen fehlendes Bewusstsein für diese Erkrankung und ihre möglichen Folgen. Im gemeinsamen Bundesausschuss wurde deshalb 2012 zumindest der 50g Glukosebelastungstest als Suchtest und erstattungsfähige Leistung im Rahmen der Schwangerenvorsorge aufgenommen. Mit den neuen diagnostischen Kriterien aus dem IADPSG Konsensus Papier (22) auf Basis der Ergebnisse der HAPO Studie (21) wurde nun zumindest eine einheitliche Definition und damit eine weltweit vergleichbare Basis für weitere epidemiologische Aussagen geschaffen. Aufgrund der veränderten Grenzwerte mit lediglich einem erhöhten Wert als Grundlage für die Diagnosestellung wird in Zukunft mit einer weiteren sprunghaften Zunahme der GDM Fälle gerechnet.

**Abbildung1**



Relative Häufigkeit des GDM in Deutschland in den Jahren 2002-2010

( AQUA 2011 II b)

#### 2.1.4 Pathophysiologie

Vieles spricht dafür, dass die diabetogenen hormonellen Veränderungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte die Manifestation einer Glukosetoleranzstörung (IGT) auf der Basis vorbestehender genetischer Prädisposition und vorbelastender Lebensführung provozieren. Anders als beim Typ 1- und ähnlich wie beim Typ 2 Diabetes steht die periphere Insulinresistenz im Vordergrund der Pathogenese. Ein sekundärer relativer Insulinmangel kann beim GDM auftreten und zwingt dann therapeutisch zu einer vorübergehenden Insulinsubstitution, um die für das Kind so wichtige Eugyklämie zu erzielen. Hinweise auf genetisch ähnlich determinierte Pathogenese von Typ 2 Diabetes und GDM ergeben sich aus der überzufällig häufigen Familienanamnese von Typ 2 Diabetes bei Gestationsdiabetikerinnen und dem vermehrten Auftreten von Risikogenvarianten für Typ 2

Diabetes bei diesen Frauen (5-8, 35-40). Circa 5% aller Patientinnen mit GDM weisen Glukokinase Mutationen auf, die Ursache für den häufigsten monogenetischen MODY 2 (31). Die Bedeutung der genetischen Disposition für das GDM Risiko ist jedoch noch wenig erforscht. Bei beiden Diabetesformen fehlen Autoantikörper. Wie auch beim manifesten Typ 2 Diabetes scheint beim GDM die Funktionsverschlechterung der Betazelle bzw. ein gewisser Betazellverlust bei gleichzeitiger Insulinresistenz die entscheidende krankmachende Rolle zu spielen, d.h. letztendlich zur Hyperglykämie zu führen (41-45). Der stetige und beunruhigende Anstieg von Typ 2 Diabetes (**Abbildung 2 und 3**) und GDM in den Industrie- und Schwellenländern unterstreicht die pathogenetische Rolle von Überernährung und Bewegungsmangels, die durch den Lebensstil in unserer hochtechnisierten Gesellschaft gefördert werden. Der parallele Anstieg der Erkrankungsraten lässt hier auch vermuten, dass es sich beim GDM und beim Typ2 Diabetes um pathogenetisch verwandte Glukosetoleranzstörungen handelt. Die Stoffwechseleränderungen des GDM stellen sehr wahrscheinlich eine Vorstufe von Typ 2 Diabetes dar, die durch die hormonellen Veränderungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte den Prädiabetes sozusagen provozieren und antizipieren. Diese These wird auch durch die Erkenntnis gestützt, dass Gestationsdiabetikerinnen ein hohes Risiko haben, im Laufe des Lebens einen manifesten Typ 2 Diabetes zu entwickeln.

#### 2.1.5 Diagnose

Die Grundlage für die Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes ist nach den Empfehlungen der WHO und aus dem Jahr 1980 (25) und denen der DDG (19) ein oraler Glukose Toleranz Test (oGTT) mit 75 g Glukose im Zeitraum zwischen der 24. und der 28. SSW. Vor dem Test sollte eine Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Ein GDM lag nach den *damals*, also zum Zeitpunkt der Rekrutierung, gültigen Kriterien vor, wenn zwei der folgenden Grenzwerte aus dem oralen Glukosetoleranztest mit 75g Glukose gemessen im kapillaren Vollblut überschritten wurden: nüchtern 90mg%, (5mmol/l), 1 Stunde nach Glukose Belastung 190mg/dl (10,6mmol/l) und 2 Stunden nach Glukose Belastung 160mg% (8,9mmol/l).

Die Diagnosekriterien aus den *aktuellen* evidenzbasierten Leitlinien der DDG von 2011 sehen andere Grenzwerte vor, die aus dem Konsensus Prozess der IADPSG (22) unter Wertung der Ergebnisse der HAPO Studie zu erhöhten mütterlichen und kindlichen Risiken (21) hervorgegangen sind. Sie beziehen sich auf im *venösen* Plasma bestimmte Werte gleichfalls im Rahmen eines oGTT mit 75g Glukose: nüchtern 92mg% = 5,1mmol/l, 1 h Wert 180 mg% = 10mmol/l, 2 h Wert 153mg% = 8,5mmol/l. Anders als bei den vorgenannten alten WHO/DDG Kriterien reicht nur ein erhöhter Wert für die Diagnose GDM (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus(46)/ S3 Leitlinie der DDG (19)). Fälle mit Werten, die einem Diabetes mellitus entsprechen (>126mg% nü und >200mg% 2h pp) werden nicht mehr als GDM sondern als erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierter Diabetes mellitus behandelt und fallen damit aus der Definition GDM heraus.

#### 2.1.6 Risiken

Das Risiko für eine Frau, in einer Schwangerschaft an GDM zu erkranken, steigt mit ihrem Alter. Einen echten Schwellenwert gibt es nicht, ein Alter ab 35 Jahren wird gemeinhin als Risikofaktor angesehen. Weitere Risikofaktoren stellen analog zum Typ 2 Diabetes Übergewicht ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) und speziell die Adipositas mit einem  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$  dar (47). Positive Familienanamnese mit einem Verwandten ersten Grades mit Diabetes mellitus gilt

ebenso als Risikofaktor wie zur Insulinresistenz prädisponierende Erkrankungen (Polyzystisches Ovar-Syndrom) oder Medikation (Kortikosteroide, Betablocker). Ein wichtiger Faktor ist die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Bevölkerungsgruppe: Frauen kaukasischen Ursprungs sind deutlich seltener von einem GDM betroffen als asiatische, hispanische oder afroamerikanische Frauen (33, 34). War bereits in einer früheren Schwangerschaft ein GDM aufgetreten steigt das Risiko auf 30-70% in einer weiteren Schwangerschaft erneut an GDM zu erkranken. Die Geburt eines makrosomen Kindes gilt ebenfalls als Risiko für GDM. Auch während der Schwangerschaft ist bei beschleunigtem - insbesondere asymmetrischem - fetalen Wachstum die Kontrolle auf GDM angezeigt. Schwangere Frauen mit diesen Risikofaktoren sollen einerseits schon im Rahmen der Erstkonsultationen besondere Aufmerksamkeit bezüglich des Glukosestoffwechsels erhalten (wenn möglich nüchtern BZ, ersatzweise Gelegenheits- Blutzuckermessung), andererseits sollen sie zwischen der 24. und 28. SSW notfalls auch noch später mit einem 75g oGTT gescreent werden. Allerdings werden mit dieser Risikostratifizierung nur etwa die Hälfte aller Fälle von GDM erkannt. Ein generelles Screening aller Schwangeren wird deshalb von vielen Diabetologen und Gynäkologen in unterschiedlicher Form (75g versus 50g oGTT) gefordert, zunächst mit dem Ziel, geburtshilfliche Komplikationen durch rechtzeitige Stoffwechselkorrektur bei der Mutter zu vermeiden.

#### 2.1.7 Folgen für Mutter und Kind

Bei Schwangeren mit GDM treten vermehrt Frühgeburtlichkeit (48), schwangerschaftsassozierte Hypertonie und Gestose auf (49). Ursächlich für die Frühgeburtlichkeit sind offensichtlich gehäufte Scheideninfektionen. Die kindliche Makrosomie (Geburtsgewicht >4500g) führt in einem erhöhten Prozentsatz zur typischen

Geburtskomplikation der Schulterdystokie (50). Zur Sicherheit von Mutter und Kind wird die Geburt häufiger eingeleitet oder durch einen Kaiserschnitt beendet als bei stoffwechselgesunden Schwangeren (51). Für das Kind ergibt sich nach der Geburt die Gefahr der peripartalen Hypoglykämie. Der während der Schwangerschaft auf höhere Blutzuckerzufuhr durch die Mutter eingestellte kindliche Organismus hat mit verstärkter Insulinproduktion reagiert. Durch die Unterbrechung der Glukosezufuhr bei der Geburt kann es wegen anhaltend erhöhter Insulinspiegel zu einer potentiell bedrohlichen Hypoglykämie des Neugeborenen kommen (52, 53). Weitere mögliche Komplikationen beim Neugeborenen sind eine verspätete Lungenreifung (54, 55) sowie eine eventuelle Myokard(septum)hypertrophie als Folge von Glykogenablagerungen im Herzmuskel (56). Auch ein Neugeborenen Ikterus kommt bei Kindern von Schwangerschaftsdiabetikerinnen häufiger vor (53). Die erwiesenermaßen gesteigerte Erythropoese bei den betroffenen Feten könnte hierfür ebenso wie für die sehr seltene, aber bedrohliche Komplikation der Nierenvenenthrombose mit ursächlich sein (57, 58). Für die gelegentlich beobachteten hypokalzämischen Elektrolytentgleisungen gibt es bislang keine Erklärung (59).

Bei rechtzeitiger Diagnose, entsprechender Stoffwechselführung und Entbindung in einem Perinatalzentrum unterscheiden sich die geburtshilflichen Komplikationen in ihrer Häufigkeit nicht mehr von denen einer normalen Schwangerschaft. Es bleibt das mittel- bis langfristige Risiko für Typ 2 Diabetes der Mutter, sowie für spätere Entwicklung von Übergewicht und Typ 2 Diabetes beim Kind (60, 61, 62).

#### 2.1.8 Therapie

In etwa 90% der Fälle lassen sich die Blutzuckerwerte durch diätetische Maßnahmen und vermehrte körperliche Aktivität in den gewünschten Zielbereich senken. Bei Messungen

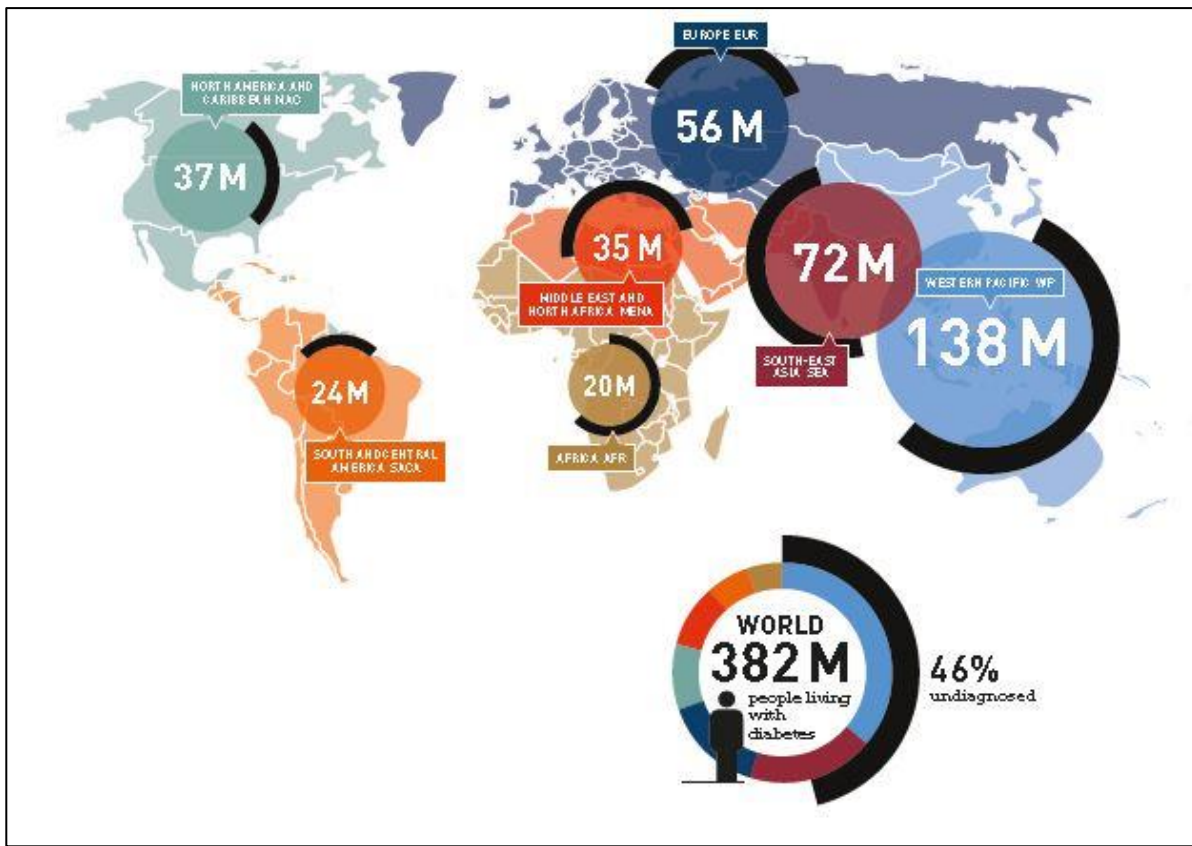


durch die Patientin mit plasmakalibrierten Selbstmessgeräten sollen folgende Zielwerte erreicht werden: nüchtern 65 - 95mg/dl (3,6 – 5,3 mmol/l); < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) 1 Stunde und < 120mg/dl (<6,7 mmol/l) 2 Stunden postprandial. Je nach Größenentwicklung des Feten - unter Umständen unter Berücksichtigung eines asymmetrischen Wachstums in der Sonographie (Bauchumfang)- können die Zielwerte nach oben oder unten angepasst werden. Wenn diese Werte diätetisch innerhalb von einer Woche nicht zu erreichen sind kommt Insulin zur Blutzuckerkontrolle zum Einsatz. Die alten Leitlinien von 2001 gaben hier vor, dass drei Werte oberhalb der genannten Grenzen an zwei unterschiedlichen Tagen die Indikation zur unterstützenden Insulinbehandlung auslösen (19). Nach den neuen Leitlinien kommt Insulin zum Einsatz, wenn 50% aller gemessenen Werte über den genannten Grenzen liegen (20). Orale Antidiabetika sind in Deutschland anders als im angloamerikanischen Raum zur Behandlung des GDM nicht zugelassen.

## 2.2 Typ 2 Diabetes

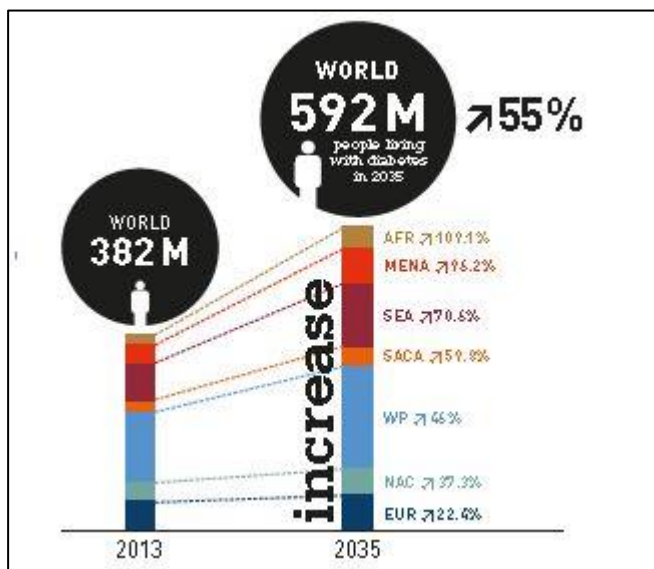
Das Verständnis von Typ 2 Diabetes, der zweiten großen Kategorie von Diabetes neben dem Typ 1 Diabetes, hat sich in den vergangenen drei Jahrzehnten grundlegend gewandelt. Früher als „Altersdiabetes“, im Unterschied zum in Kindheit und Jugend einsetzenden Typ 1 Diabetes, bezeichnet besteht die Unterscheidung heute in der unterschiedlichen Pathogenese. Beim Typ 2 Diabetes fehlen Antikörper gegen Pankreasgewebe, er ist also *keine* Autoimmunerkrankung. Der entscheidende pathogenetische Mechanismus ist die periphere Insulinresistenz mit der Folge des Hyperinsulinismus und dem sekundären Pankreasversagen, ein Prozess, der sich über Jahre und Jahrzehnte hinzieht und deshalb vorwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter stoffwechselmanifest wird. Die bisher als Folgeerkrankungen bezeichneten Komplikationen, speziell die diabetische Neuropathie, treten allerdings oft schon im Stadium der pathologischen Glukosetoleranz auf. Im Zuge eines dramatischen Inzidenzanstieges in den Industrie- und Schwellenländern erkranken nicht nur Personen in der zweiten Lebenshälfte, sondern schon Kinder und Jugendliche an Typ 2 Diabetes - eine Folge von Überernährung und Bewegungsmangel (**Abbildung 2 und 3**). Mittlerweile nimmt Typ 2 Diabetes mit 90% gegenüber 10% Typ 1 Diabetes den weitaus größten und weltweit volkswirtschaftlich bedeutsamsten Teil aller Diabetes Erkrankungen ein.

**Abbildung 2:** Weltweite Verbreitung Typ 2 Diabetes 2013



Quelle: Diabetes Atlas 2013

**Abbildung 3:** Prognostizierter Anstieg Typ2 Diabetes bis 2035



Quelle: Diabetes Atlas 2013

Neben dem Lebensstil spielt für die Entstehung des Typ 2 Diabetes auch die genetische Vorbelastung eine Rolle. Risikoallele der Genloci TCF7L2, PPAR $\gamma$ , KCNJ11 als bekannte Risikogene für Typ 2 Diabetes wurden in den vergangenen Jahren in Genomweiten Analysen durch Varianten oder Allele von FTO, CDKAL1, KCNQ1, CDKN2A/CDKN2B, IGF2BP2, HHEX/DIE, SLC30A8 (28, 29, 38-40) und weitere ergänzt. Insgesamt sind mittlerweile etwa 20 Genloci bekannt, von denen Risikoallele mit erhöhter Diabetesinzidenz assoziiert sind.

### **2.3 Bedeutung des Stillens für die Gesundheit von Mutter und Kind**

Stillen ist zunächst einmal die natürlichste und ursprüngliche Form der Ernährung eines Neugeborenen. Die Vorteile des Stillens gegenüber der Flaschenernährung bezüglich der Entwicklung eines Kindes sind mittlerweile unbestritten. In den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde im Zuge des allgemeinen technischen Fortschritts das Stillen als unzeitgemäß und unpraktisch angesehen und sobald es möglich war durch Flaschennahrung ersetzt. Ziel war es, der modernen Frau Unabhängigkeit von ihrem Neugeborenen zu verschaffen und ihr die körperliche „Belastung“ durch das Stillen und die damit verbundene Veränderung der Brust zu ersparen. In den 70er Jahren erlebte das Stillen im Rahmen einer gesellschaftlichen „Zurück-zur-Natur“ Bewegung eine Renaissance. Der Grund hierfür war nicht zuletzt, dass man mittlerweile die Überlegenheit der Muttermilch über die formulierte Flaschenernährung in vielerlei Hinsicht erkannt hatte. Die positiven Wirkungen des Stillens auch über die stoffliche Zusammensetzung der Muttermilch hinaus waren und sind zunehmend Gegenstand systematischer wissenschaftlicher Arbeiten. Herausragend ist die Bedeutung des Stillens für die Immunabwehr des Kindes. Die Muttermilch transportiert einerseits selbst Antikörper und sorgt andererseits durch ihre Zusammensetzung und

bakterielle Besiedlung für eine gesunde Darmflora des Säuglings. Diese ist entscheidend sowohl für eine gute Keimabwehr als auch zur Vermeidung von Allergien. Die Nährstoffkomposition der Muttermilch entspricht natürlicherweise den Bedürfnissen des Säuglings. Sie ist in ihrer Zusammensetzung, insbesondere wegen der zellulären Bestandteile, durch keine formulierte Milch zu ersetzen. Neben den zu den gesicherten Erkenntnissen zählenden Vorteilen für die Immunabwehr und die adäquate Ernährung des Kindes sind auch die positiven Effekte auf die Psyche von Mutter und Kind bekannt. Mutter-Kind-Bindung und Urvertrauen werden durch den intensiven Hautkontakt gefördert, hormonelle Mechanismen lösen Glücksgefühle und positive Assoziationen aus. Vielfältig sind die Hypothesen welche neurophysiologischen, reflexmotorischen und neuropsychologischen Effekte durch das Stillen erzielt werden(63).

Für Stoffwechselforscher und Diabetologen ist die Erkenntnis besonders wichtig, dass die künftige Gewichtsentwicklung des Kindes entscheidend mit beeinflusst wird durch die Art der Ernährung im Säuglingsalter. Gestillte Kinder neigen später seltener zu Adipositas und entwickeln signifikant seltener Typ 2 Diabetes als mit der Flasche gefütterte Kinder (64, 65, 66). Die Ernährung mit Muttermilch scheint durch bisher ungeklärte epigenetische Mechanismen die metabolische Programmierung der Kinder zu beeinflussen.

Auch stillende Mütter profitieren gesundheitlich - offensichtlich in Abhängigkeit von der Stilldauer. Bei Frauen, die gestillt haben, ist sowohl die Osteoporose- als auch die Erkrankungsrate für Mamma-, wahrscheinlich auch Ovarialkarzinoms signifikant gesenkt (67, 68). Erwiesenermaßen wird auch der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Mutter durch Stillen positiv beeinflusst. Effekte auf den Glukosestoffwechsel im Sinne einer verbesserten Glukosetoleranz und verminderten Insulinresistenz in der Stillphase sind belegt (69). Bei Diabetikerinnen, die stillen reduziert sich z.B. der Insulinbedarf während der Stillzeit deutlich

(70). Die bezüglich atherogener Risikofaktoren positiven Stoffwechseleffekte scheinen auch noch Jahre und Jahrzehnte nach der Entbindung anzuhalten (18). Leider stillen gerade die Patientinnen aus den Risikogruppen, nämlich Frauen mit Adipositas, mit GDM und Diabetes, seltener als gesunde Frauen (71).

Zur Diskussion steht in dieser Arbeit, ob Stillen über die kurzfristigen positiven Effekte auf den Stoffwechsel der Mutter hinaus *langfristig* der Entwicklung eines manifesten Typ 2 Diabetes entgegenwirken kann. Erstmalig wurde deshalb im Rahmen der Deutschen Gestationsdiabetes-Studie prospektiv untersucht, ob Gestationsdiabetikerinnen, die ein besonders hohes Risiko für Typ 2 Diabetes haben, dieses durch ihr Stillverhalten auch langfristig signifikant senken können.

### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Studienkollektiv**

##### **3.1.1 Studienpopulation und Einschlusskriterien**

In der Deutschen prospektiven Gestationsdiabetes Studie wurden Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes von der Entbindung bis zu 20 Jahre postpartum auf das Auftreten eines Typ 2 Diabetes hin nachbeobachtet. Zwischen 1989 und 1999 wurden Schwangere aus Entbindungskliniken in Deutschland unselektiert auf Gestationsdiabetes hin untersucht. In allen Zentren wurde die Diagnose nach den damals gültigen diagnostischen Kriterien aus den „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des GDM“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) gestellt. Frauen, die sich zur Teilnahme bereit erklärten, die Diagnosekriterien erfüllten und mindestens eine Nachuntersuchung wahrnahmen, wurden in die Studie eingeschlossen.

##### **3.1.2 Diagnose Gestationsdiabetes**

Bei allen Probandinnen war zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) ein oraler Glukosetoleranztest mit 75g Glukose nach 8 Stunden Nahrungskarenz durchgeführt worden. Ein GDM wurde diagnostiziert, wenn zwei von drei im Kapillarblut gemessenen Blutzuckerwerte (0, 60, 120 min nach Glukosebelastung) folgende Grenzbereiche überschritten: 95mg% = 5,3mmol/l zum Zeitpunkt 0 (nüchtern), 190mg% = 10,6mmol/l 60min und 160mg/dl = 8,9mmol/l 120min nach Glukoseaufnahme. Diese diagnostischen Kriterien entsprachen den zum Zeitpunkt der Rekrutierung gültigen Empfehlungen der DDG.

### 3.1.3 Studienkollektiv

Insgesamt 304 Gestationsdiabetikerinnen unterzogen sich mindestens einer Nachuntersuchung nach der Entbindung und waren damit in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Frauen waren zum Zeitpunkt der Entbindung zwischen 19,0 und 45,5 Jahre, durchschnittlich 31,4 Jahre alt.

Das prospektive Studiendesign sah Nachuntersuchungen nach 9 Monaten, 2, 5, 8, 11, 15 und 19 Jahren beziehungsweise bis zum Erreichen des primären Endpunktes Diabetes vor. Die durchschnittliche Beobachtungszeit bis zum letzten Kontakt beziehungsweise zum Endpunkt Diabetes mellitus betrug 4,9 Jahre (Spannweite 0,6 – 19,3 Jahre). Die kumulative Drop-out Rate nach fünfzehn Jahren betrug 48%; in dieser Patientinnen Gruppe betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 2,2 Jahre (Spannweite 0,9 – 10,5 Jahre). Verwertbare Daten von einer ausreichend hohen Probandinnenzahl liegen bis zum Jahr 15 nach Entbindung vor.

### 3.1.4 Therapie der Gestationsdiabetikerinnen

Die Therapie bei den Probandinnen richtete sich ebenfalls nach den damals gültigen Richtlinien der DDG. Primär bestand die Behandlung demzufolge aus Diät und vermehrter Bewegung. Lagen dennoch an zwei verschiedenen Tagen einer Woche insgesamt drei selbstgemessene Blutzucker Werte oberhalb folgender Grenzen: < 90mg% (5mmol) nüchtern, <140mg% (7,8mmol/l) 1h pp und <120mg% (6,7mmol/l) 2 h pp, so wurde die Behandlung mit Alt- und/oder Basalinsulin vorgesehen (20).

## 3.2 Daten und Messwerte

### 3.2.1 Anamnestisch erhobene Daten bzw. Fremdquellen

Von den Frauen wurden folgende (demographische) Daten unmittelbar nach der Entbindung erhoben:



- Alter der Frau bei der Geburt des Kindes (Jahre auf eine Stelle hinter dem Komma)
- Anzahl der vorangegangenen (ausgetragenen) Schwangerschaften (Quelle: Mutterpass)
- Dauer der Schwangerschaft in Wochen (SSW +Tage) (Quelle: Mutterpass)
- Geburtsgewicht des Kindes (g) (Quelle: Mutterpass)
- Therapie des GDM (Insulin ja/nein) (Quelle: Mutterpass )
- BMI bei der ersten routinemäßigen Schwangerschaftsuntersuchung (Quelle: Mutterpass)
- Typ 1 oder Typ 2 Diabetes bei einem erstgradigen Verwandten (anamnestisch)

### 3.2.2 Messdaten

Einmalig wurde bei der Einschlussuntersuchung Blutserum gewonnen und bei -20°C tiefgefroren. Hieraus wurden mittels Radiobindungsassays Insel Antikörper IA-2 (Insulinoma Antigen 2 AK)- und GAD-Antikörper bestimmt. Die Assays wurden analog zu dem andernorts (72) beschriebenen Verfahren mit 35S-Methionin markiertem in vitro transskribiertem rekombinanten humanen GAD65 bzw. IA-2 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in willkürlichen Einheiten ausgedrückt, die sich aus einer Standardkurve ableiteten. Die Schwellenwerte für Positivität entsprachen hierbei der 99. Perzentile schwangerer Kontrollpersonen (73). Die Sensitivität und Spezifität der Assays betrug 84 bzw. 96% für die GAD Antikörper und 66 bzw. 100% für die IA2-AK laut 2nd Diabetes Autoantibodies Standardization Proficiency Workshop. C- reaktives Protein (CRP) wurde bei allen Follow-up Visiten bestimmt jedoch nicht unmittelbar postpartal, da CRP durch Schwangerschaft und Geburt verändert wird. Zur Messung wurde ein kommerzieller Kit (Immundiagnostik, Bensheim, Germany) nach Anleitung des Herstellers verwendet. Sowohl bei der Erstuntersuchung unmittelbar postpartal als auch bei den Follow-up Visiten 9 Monate, 2, 5, 8, 11, 15 und 19 Jahre nach der Entbindung erfolgte ein oraler Glukose Toleranz Test (oGTT)

mit 75g Glukose und die Bestimmung des HbA1c Wertes zur Diagnosestellung Diabetes mellitus. Das Erreichen des primären Endpunktes Diabetes Mellitus durch auswärts gestellte Diagnose sollte möglichst bei einer Abschlussuntersuchung durch das Studienzentrum bestätigt werden. Körpergewicht und Körpergröße wurden bei jeder Visite gemessen und daraus jeweils der Body Mass Index (BMI) nach der Formel  $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$  errechnet.

### 3.2.3 Anamnestische Daten bei Follow-up Visiten

Bei den Follow-up Visiten 1 und 2 (9 Monate und 2 Jahre postpartum) wurden die anamnestischen Fragen komplettiert und *Angaben zum Stillverhalten* insbesondere zur Stilldauer festgehalten.

Alle Frauen hatten sich schriftlich zur Teilnahme an der Studie einverstanden erklärt; die Studie war von der Ethik Kommission der Bayerischen Landesärztekammer, Deutschland genehmigt worden (Nr. 95357).

## 3.3 Statistik

### 3.3.1 Statistikprogramm und -methoden

Das verwendete Statistikprogramm war SPSS von IBM in der Version 19. Das Risiko den primären Endpunkt Typ 2 Diabetes zu erreichen, wurde mit *Überlebens Tabellen* errechnet. Das Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von den einzelnen zu untersuchenden Einflussgrößen wurde uni- oder multivariat mit *Sterbetafeln* unter Verwendung der unterschiedlichen Co-Variablen berechnet. Die Risikoberechnung um Störvariablen bereinigt erfolgte mit der *multivariaten Cox Regression*.

### 3.3.1.1 Primärer Endpunkt

Als *primärer Endpunkt* wurde das Auftreten bzw. die Diagnose eines Diabetes mellitus entsprechend den Kriterien der American Diabetes Association festgelegt: nüchtern BZ (seit 1997) >126mg/dl, BZ 120 min nach Glukose Belastung (75g) > 200mg/dl, oder zufällig gemessener BZ bei mindestens zwei Messungen > 200mg/dl. Wurde die Diagnose Typ 2 Diabetes von der Probandin als auswärts festgestellt berichtet, so sollte diese möglichst durch Messung im Studienzentrum bestätigt werden.

### 3.3.1.2 Untersuchte Variable

Folgende mögliche Einflussgrößen (Variable) auf die Ergebnisse wurden untersucht:

*Inselautoantikörper positiv oder negativ (AK + / -)*

Ein positiver Autoantikörperstatus ergab sich bei positiven GAD und / oder IA-2 Antikörpern.

*Insulinbehandlung in der Schwangerschaft*

Unabhängig davon, wieviel Insulin die Frauen benötigten wurde die Erfordernis einer Insulinbehandlung als eigenständige Einflussgröße ja / nein in die Risikoberechnung aufgenommen. Grundlage für die Therapieentscheidung waren die Richtlinien der DDG (siehe auch *Studienkollektiv*).

*Körpergewicht (BMI)*

Von jeder Frau wurde anhand der Gewichtsdaten aus dem Mutterpass und der gemessenen Körpergröße, der BMI zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaftsuntersuchung (gewöhnlich im ersten Trimenon) ermittelt nach der Formel:  $BMI = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$

### *Stillen und Stildauer*

Die Mütter wurden bei den Follow-Up Visiten I + II nach 9 Monaten und 2 Jahren gezielt befragt, ob sie stillen / gestillt hatten und wenn ja wie lange. Entsprechend der jeweiligen angegebenen Stildauer wurden Gruppen gebildet:

**I** nicht gestillt ( nur Flaschenfütterung ), **II** – 3 Monate gestillt, **III** länger als 3 Monate gestillt.

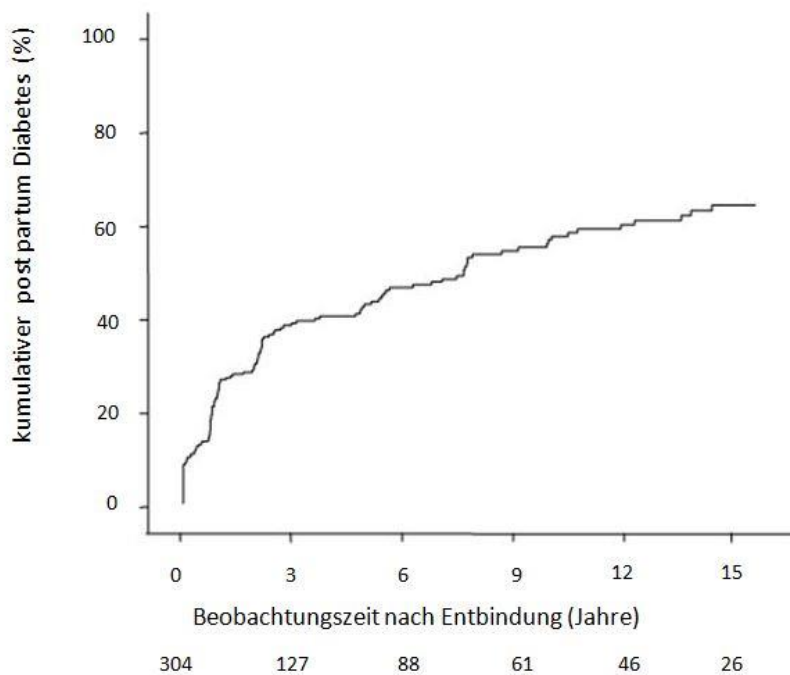
Die Gruppen I und II wurden später bei der Auswertung zu einer Gruppe zusammengefasst, da der Unterschied im Ergebnis zwischen den ersten beiden Gruppen nicht signifikant war.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Relative Risiken nach GDM an Typ 2 Diabetes zu erkranken – Update Deutsche

#### Gestationsdiabetes-Studie 15 Jahre Nachbeobachtung

Insgesamt konnten 304 Frauen mit gesichertem GDM mindestens bis 9 Monate nach der Entbindung nachverfolgt werden. Von diesen entwickelten 147 (48%) im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren einen postpartum Diabetes.



**Abbildung 2:** Kumulatives Risiko von 304 Frauen mit Gestationsdiabetes innerhalb von 15 Jahren postpartum an einem Diabetes zu erkranken (die Zahlen unterhalb der Jahreszahlen bezeichnen die Anzahl der jeweils in der Beobachtung verbliebenen Frauen).

Bei 25 Frauen blieb der Diabetes unmittelbar über die Schwangerschaft hinaus bestehen; die restlichen 122 Frauen kehrten nach der Entbindung zur Normoglykämie zurück und entwickelten den Diabetes erst im weiteren Verlauf.

#### 4.1.1 Risikostratifikation mit den Variablen Antikörperstatus, Körpergewicht, Insulinbehandlung

Das Risiko einen Diabetes zu bekommen, konnte nach folgenden Kriterien stratifiziert werden, die als Ko- Variable in die Auswertung eingingen (siehe **Abbildung 2**): Antikörperstatus, Körpergewicht (BMI  $>30$  /  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>), Therapie (Diät versus Insulin).

Nach Elimination der AK positiven Probandinnen, die per Definition keinen Typ 2 sondern einen Typ 1 Diabetes entwickelt hatten, wurden adipöse (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) und nicht adipöse Frauen (BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>) jeweils mit den erforderlichen Therapieformen Diät oder Insulinbehandlung in Untergruppen analysiert. So ergaben sich 4 Untergruppen:

BMI  $\leq 30$  + Insulinbehandlung

BMI  $> 30$  + Insulinbehandlung

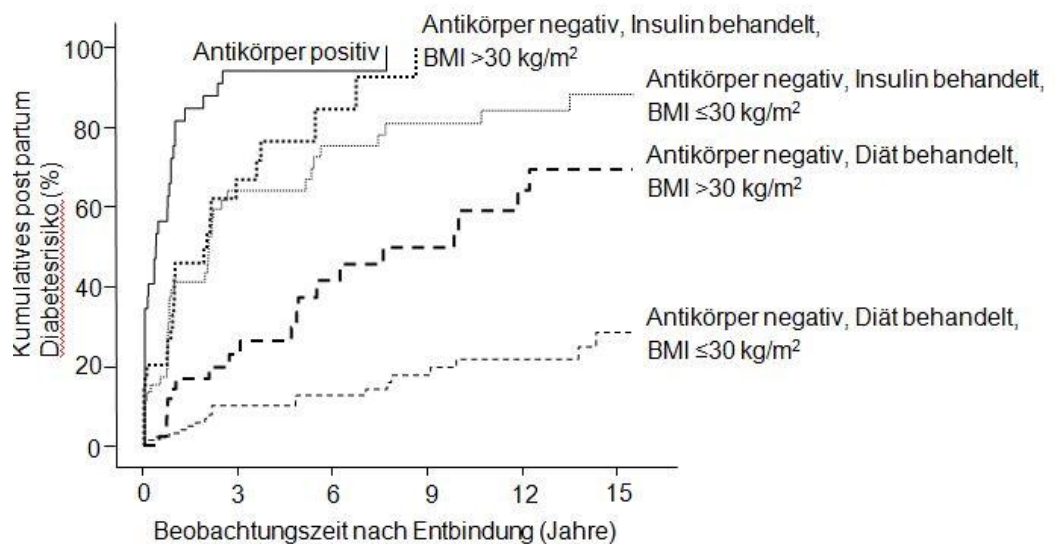
BMI  $\leq 30$  + Diätbehandlung

BMI  $> 30$  + Diätbehandlung

Die Diabetesinzidenz unterschied sich in den Gruppen jeweils signifikant. Das jeweils kumulative Risiko für eine Erkrankung an Typ 2 Diabetes werden in **Abbildung 3** dargestellt. Das höchste Risiko hatten Frauen mit einem BMI  $> 30$ , die mit Insulin behandelt werden mussten, gefolgt von Patientinnen mit einem BMI  $\leq 30$  und Insulinbehandlung. Das Körpergewicht (BMI) machte hier einen signifikanten Unterschied. Dagegen hatten Frauen, die nur diätetisch behandelt werden mussten unabhängig vom BMI ein deutlich geringeres Risiko für einen Typ 2 Diabetes. Das Körpergewicht machte aber auch innerhalb dieser Kategorie einen deutlichen und signifikanten Unterschied, der noch größer war als bei den Insulinbehandelten Frauen. Diejenigen Gestationsdiabetikerinnen mit einem BMI  $\leq 30$ , bei denen die diätetische Behandlung zur Stoffwechseleinstellung ausreichte, waren nach 15 Jahren nur zu 25% erkrankt gegen über der Gruppe mit BMI  $> 30$ , die nach 15 Jahren

immerhin bereits zu 70% von Typ 2 Diabetes betroffen waren. Nach 15 Jahren betrug das kumulative Risiko jeweils 100, 85, 70 und 25%.

**Abbildung 3**



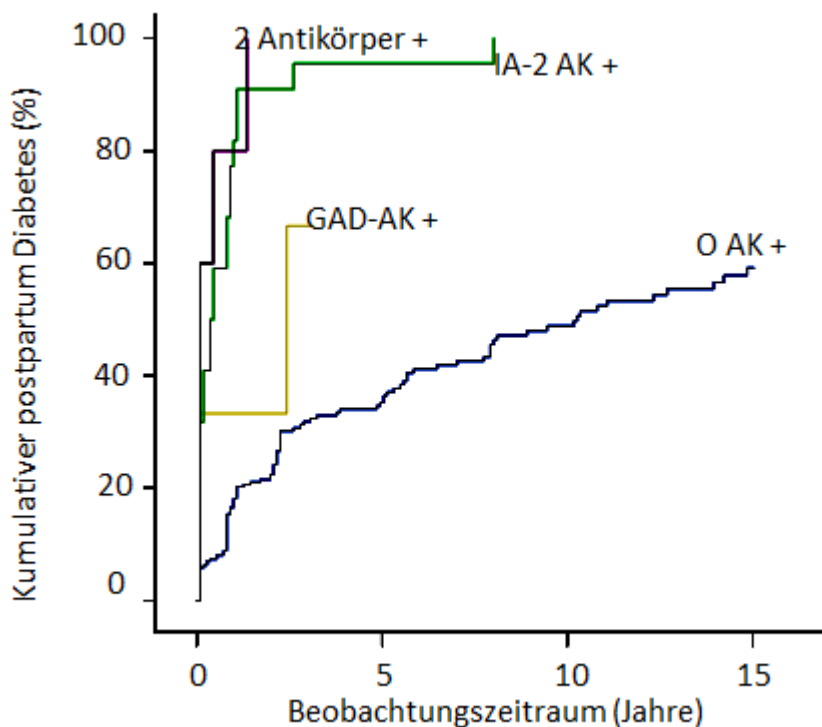
Antikörper positiv	32	2	1	1		
Antikörper negativ, Insulin-behandelt, BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	39	10	2	1		
Antikörper-negativ, Insulin-behandelt, BMI ≤30 kg/m <sup>2</sup>	53	15	9	6	4	2
Antikörper-negativ, Diät-behandelt, BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	48	21	13	11	7	5
Antikörper-negativ, Diät-behandelt, BMI ≤30 kg/m <sup>2</sup>	132	73	58	41	33	17

Die Zahlen in der Tabelle unterhalb der Graphik bedeuten die jeweils zum Beobachtungszeitraum in der Studie verbliebenen und nicht erkrankten Frauen.

#### 4.1.1.1 Risikofaktor Antikörper (GAD/IA-2)

Das höchste Risiko, nach der Entbindung an einem Diabetes zu erkranken, hatten die Frauen mit positiven Antikörpern (AK) (GAD und/oder IA-2; n= 22). Nach 2,5 Jahren waren 95% (n=20) von ihnen manifest erkrankt. Der Unterschied zwischen AK pos. und AK neg. Frauen war mit  $p < 0,0001$  hochsignifikant. Ob GAD- oder IA-2 AK positiv waren spielte hierbei keine Rolle. Am stärksten betroffen waren Frauen mit einem positiven AK Status für beide Antikörper, die Steigerung war jedoch nicht signifikant (**Abbildung 4**).

**Abbildung 4**



Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums an Diabetes zu erkranken in Abhängigkeit vom Antikörper Status

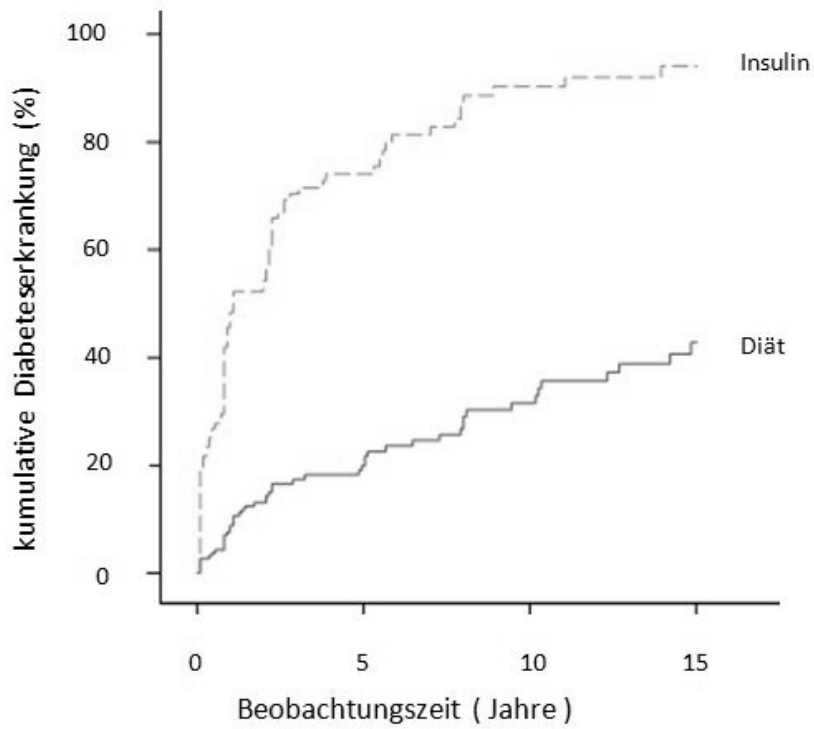


Definitionsgemäß handelt es sich bei einer Diabetes Erkrankung mit positiven Autoantikörpern um Typ 1 Diabetes und nicht um einen als Endpunkt definierten Typ 2 Diabetes. Daher wurde diese Gruppe von Patientinnen für weitere Risiko Berechnungen nicht berücksichtigt.

#### 4.1.1.2 Risikofaktor Insulintherapie

Der zweistärkste Risikofaktor war die Notwendigkeit einer **Insulintherapie** im letzten Schwangerschaftsdrittel. Nach 3 Jahren waren 61% der Frauen, die in der Schwangerschaft Insulin benötigt hatten, um den Blutzucker in den von der DDG geforderten Bereichen zu halten, an einem Typ 2 Diabetes erkrankt (1). Der Unterschied zu den Frauen, die ihren Blutzucker diätetisch einstellen konnten, war hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Der von Löbner et al. beobachtete Trend setzte sich im Verlauf weiter fort. 15 Jahre nach der Entbindung waren 93% der in der Beobachtung verbliebenen Frauen mit Insulintherapie an Diabetes erkrankt im Vergleich zu diätetisch behandelten Frauen, die nach 15 Jahren zu 40% von Diabetes betroffen waren. Die Kurven unterscheiden sich dahingehend, dass die Kurve der insulinbehandelten Frauen sich zwischen 8 und 15 Jahren abflacht, während die Kurve bei den diätetisch behandelten Frauen unverändert weiter linear ansteigt. Etwa ab dem sechsten Beobachtungsjahr verlaufen die Kurven parallel, das bedeutet die jährlichen Erkrankungsraten waren ab diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen etwa gleich hoch, die kumulative Erkrankungsrate bei den insulinbehandelten Gestationsdiabetikerinnen wegen des steilen initialen Anstiegs im Jahr 15 des Beobachtungszeitraums über doppelt so hoch (93 vs. 40 %).

Abbildung 5

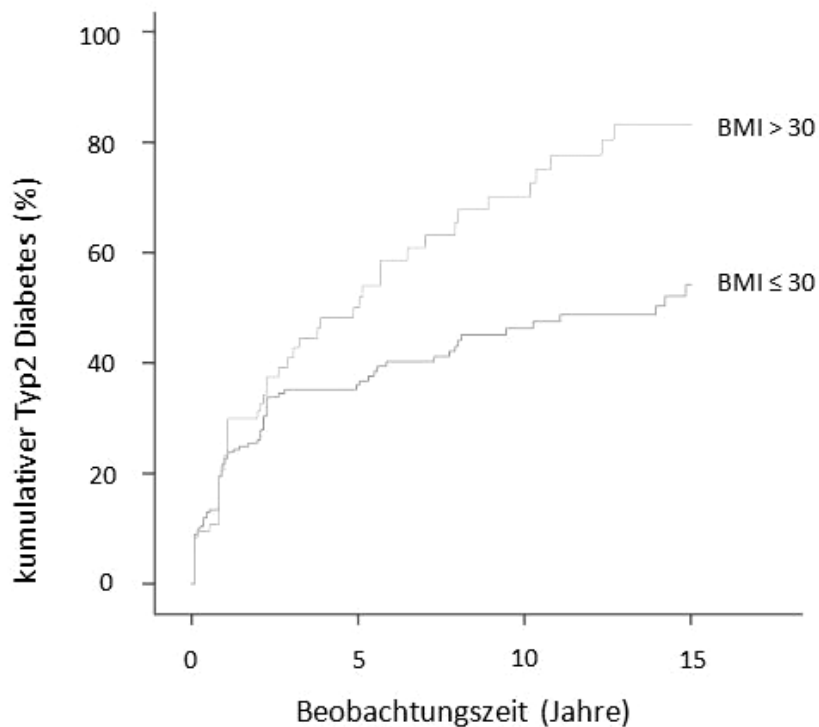


Erkrankungsraten an Typ 2 Diabetes in Abhängigkeit von der erforderlichen Therapie (Diät alleine/Insulin)

#### 4.1.1.3 Risikofaktor Adipositas

Adipositas, definiert als  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , stellt einerseits einen Risikofaktor für GDM dar (47); andererseits nimmt mit zunehmendem Übergewicht auch das Risiko zu, in der Folge eines GDM an Typ 2 Diabetes zu erkranken. In unserem Kollektiv wurde der Unterschied zwischen adipösen und nicht adipösen Frauen erst 2,5 Jahren nach der Entbindung deutlich (vorher überwogen anscheinend andere Einflussgrößen wie notwendige Insulinbehandlung), war dann aber mit  $p = 0,04$  ebenfalls signifikant (**Abbildung 6**).

**Abbildung 6**



Inzidenz an Typ 2 Diabetes im zeitlichen Verlauf nach der Entbindung in Abhängigkeit vom BMI vor der Schwangerschaft

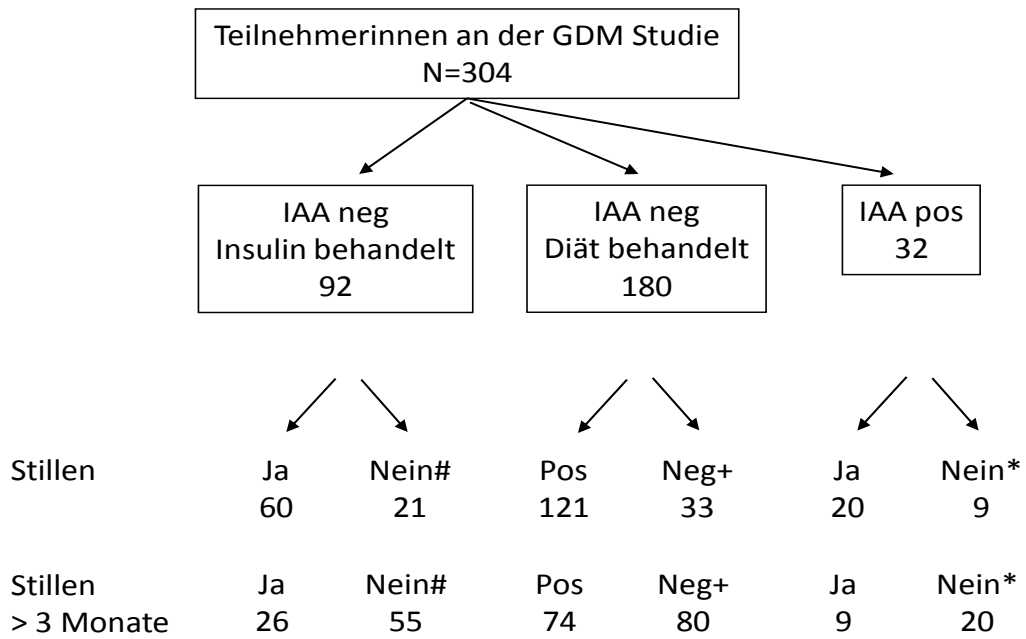
#### 4.1.2 Einfluss des Stillens auf die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes nach GDM

##### 4.1.2.1 Stillverhalten der Probandinnen

Daten über das Stillverhalten waren von 264 Frauen vorhanden. Insgesamt 201 Frauen (76%) stillten und etwas über die Hälfte davon (n=109) stillten länger als 3 Monate. Die mittlere Stilldauer betrug 9 Wochen (Interquartilsabstand, 1–25 Wochen). Frauen, die Insulin zur Kontrolle ihres Blutzuckers in der Schwangerschaft benötigten, stillten kürzer als Frauen die diätetisch eingestellt waren (Median 5 Wochen gegenüber 12 Wochen in der diätetisch eingestellten Gruppe;  $p = 0,003$ ). Das Gleiche galt für die adipösen Frauen ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ); sie stillten im Mittel 5 Wochen gegenüber 12 Wochen bei Frauen mit einem  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$  (Median;  $p=0,003$ ). Zwischen AK pos. und AK neg. Frauen gab es keinen signifikanten Unterschied im Stillverhalten (Median AK pos. 6 Wochen, Median AK neg. 9 Wochen;  $p = 0,47$ ). Der Rekrutierungszeitpunkt (1. oder 2. Hälfte der Rekrutierungsphase) hatte keinen Einfluss auf das Stillverhalten der Stichprobe. Die Frauen der ersten Rekrutierungszeit stillten im Mittel 8 Wochen, die später Rekrutierten im Mittel 12 Wochen (Median,  $p = 0,07$ ). Ähnliches galt für Drop-outs gegenüber Studien adhärenenten Frauen. Hier betrugen die jeweiligen mittleren Stillzeiten 11 gegenüber 9 Wochen (Median;  $p = 0,97$ ) (**Tabelle 2**).

Die längste angegebene Stilldauer betrug 57 Wochen.

**Tabelle 2** Flussdiagramm Studienteilnehmerinnen bezüglich Stillverhalten



Stillanamnese nicht bekannt: # n=11, + n=26, \* n=3

#### 4.1.2.2 Stilldauer und Erkrankungsrate Typ 2 Diabetes

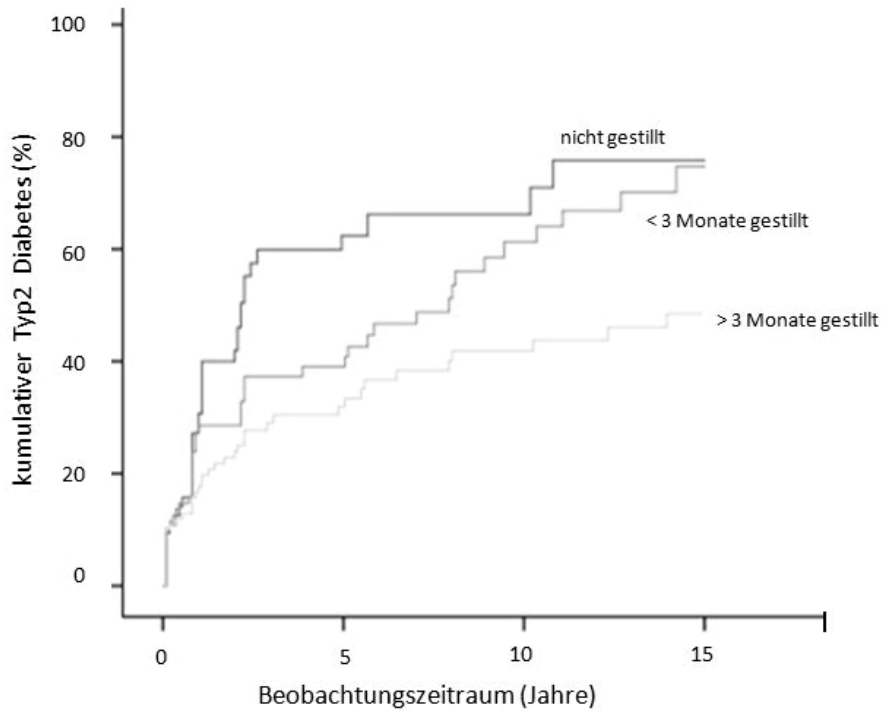
Erwartungsgemäß beeinflusste Stillen die Erkrankungsrate von AK positiven Gestationsdiabetikerinnen an Diabetes in der Folge nicht, unabhängig davon wie lange sie stillten. Die Diabeteserkrankung trat bei fast allen AK pos. Frauen spätestens 2,5 Jahre nach der Geburt auf. Eine langfristige Prävention war deshalb naturgemäß nicht möglich.

Bei den AK negativen Frauen war Stillen mit einer deutlichen Verzögerung der Entwicklung des Typ 2 Diabetes assoziiert gegenüber den Frauen, die nicht stillten. Die mediane Diabetes freie Zeit betrug bei den Frauen, die gestillt hatten, 12,2 Jahre (95% KI 7,7 - 16,8 Jahre) zunächst unabhängig von der Stilldauer. Antikörper negative Frauen, die gar nicht gestillt hatten, wiesen demgegenüber eine mittlere Diabetes freie Zeit von nur 2,2 Jahren (95% KI 0,0 - 6,1 Jahre;  $p=0,012$ ) auf.

Die weitergehende Analyse der unterschiedlich langen Stillphasen erbrachte zusätzliche Unterschiede: Demzufolge hatten Frauen, die länger als 3 Monate stillten, nach 15 Jahren ein deutlich niedrigeres postpartum Diabetes Risiko von 42% ( 95% KI; 28,9 – 55,1%) und eine längere Diabetes freie Zeit (18,2 Jahre, 95% KI; 10,4-25,9 Jahre; **Abbildung 7**) als Frauen die bis zu 3 Monaten gestillt hatten auf.

Fünf Jahre nach Entbindung profitierten zwar auch diejenigen Frauen, die kürzer als drei Monate gestillt hatten, noch im Vergleich zu denen, die gar nicht stillten (Diabetes freie Zeit 2,2 Jahre 95% KI 0,0 -6,1 Jahre;  $P = 0,012$ ). Sie holten aber im Beobachtungszeitraum die Gruppe von Frauen, die nicht gestillt hatten, wieder ein und profitierten somit langfristig nicht von der Maßnahme (**Abbildung 7**).

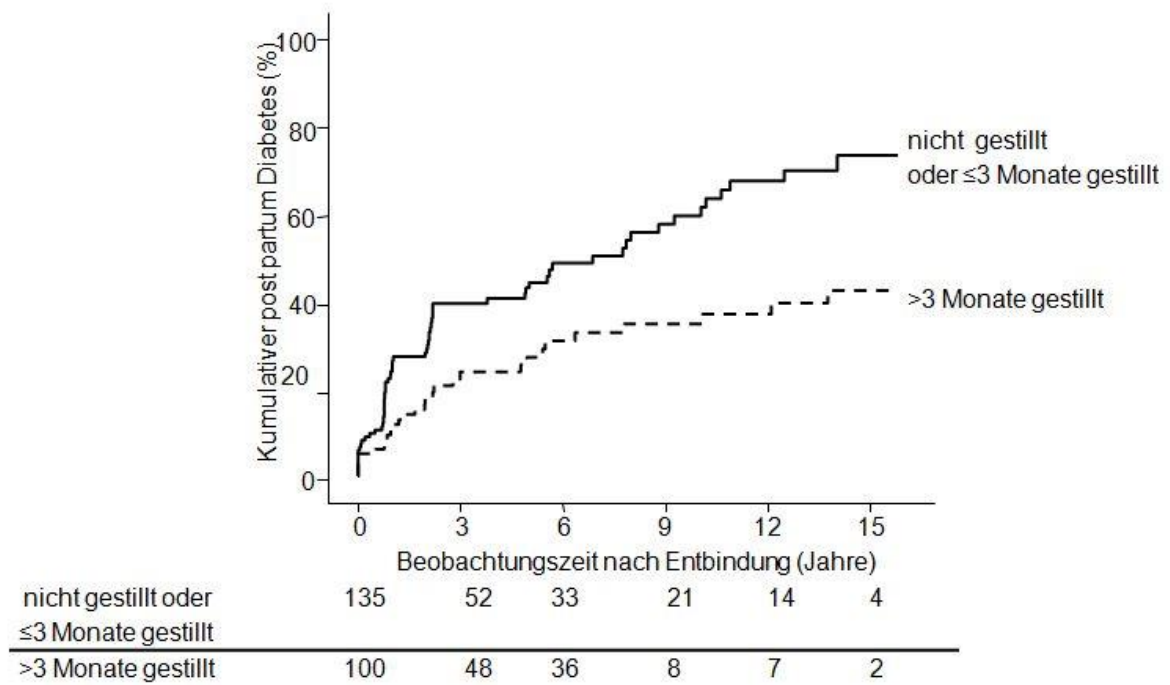
**Abbildung 7**



Inzidenz Typ 2 Diabetes in Abhängigkeit von der Stilldauer nach der Indexschwangerschaft

In der weitergehenden Berechnung wurden diese beiden Gruppen deshalb zusammengefasst. Ihr gemeinsames 15 Jahres Risiko für Diabetes errechnete sich mit 72,6% (95% KI 60,5-84,7%;  $p=0,0002$ ) (**Abbildung 8**).

**Abbildung 8**



Die Zahlen unter den Jahren bedeuten die Anzahl der jeweils in der Beobachtung verbliebenen Frauen



4.1.2.3 Multivariate Analyse der möglichen Einfluss Faktoren Stillen, Insulintherapie, BMI, Alter zum Zeitpunkt der Geburt und Rauchen während der Schwangerschaft

Die multivariate Analyse zeigte, dass Stillen länger als 3 Monate signifikant (HR 0,55; 95% KI 0,35–0,85,  $p=0,009$ ) und unabhängig mit einem postpartum Risiko für Diabetes bei Autoantikörper negativen Gestationsdiabetikerinnen assoziiert ist. Das Gleiche gilt für die untersuchten Variablen Insulintherapie (HR 5,5, 95%KI 3,7-8,2;  $p= 10^{-16}$ ), und BMI >30 kg/m<sup>2</sup> (HR 1,7; 95% KI 1,1-2,5,  $p=0,009$ ). Das bedeutet, dass Stillen länger als 3 Monate unabhängig vom Gewicht der Mutter und von der notwendigen Therapie des GDM langfristig bis 15 Jahre postpartum das Risiko für eine Diabeteserkrankung der Mutter senkt. Das Alter der Frau bei der Geburt und Rauchen während der Schwangerschaft hatten nach unseren Ergebnissen keinen Einfluss auf eine spätere Diabetes Erkrankung der Frauen (**Tabelle 1**). Rauchen – besonders während der Schwangerschaft – gilt in gewisser Weise als auch Marker für einen ungesunden Lebensstil.

**Tabelle 1** Multivariate Analyse bei Antikörper neg. Gestationsdiabetikerinnen

	Angepasster Risikofaktor für postpartum Typ2 Diabetes mellitus (95% KI)	p
Insulinbehandlung in der SS	5·5 (3·7–8·2)	10 <sup>-16</sup>
BMI > 30	1·7 (1·1–2·5)	0·009
Stillen länger als 3 Monate	0·55 (0·35–0·85)	0·009
Alter der Mutter	0·99 (0·96–1·03)	0·56
Rauchen in der Schwangerschaft	1·14 (0·62–1·66)	0·80

## 5 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Deutschen prospektiven Gestationsdiabetes-Studie angefertigt und zeigt erstmals, dass Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, die ihr Kind stillen, auf lange Sicht ein um 40 Prozent verringertes Risiko haben, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Das bedeutet eine Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit bezüglich des primären Endpunktes Typ 2 Diabetes um durchschnittlich 10 Jahre. Zudem konnte belegt werden, dass die Faktoren Inselautoantikörper-Status (IA-2/GAD), eine notwendige Insulinbehandlung während der Schwangerschaft und das Vorliegen einer Adipositas bei den Frauen (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) das postpartale Typ 2 Diabetes Risiko von Schwangerschaftsdiabetikerinnen determinieren. Bemerkenswerterweise konnte mit der multivariaten Analysen der Daten gezeigt werden, dass der protektive Effekt des Stillens unabhängig war von den vorgenannten Einflussfaktoren Insulinbehandlung und Gewicht. Am ausgeprägtesten und nachhaltigsten war der schützende Langzeiteffekt, wenn die Frauen länger als 3 Monate gestillt hatten. Frauen die kürzer als drei Monate nach der Indexschwangerschaft stillten, profitierten 15 Jahre nach der Geburt nicht mehr signifikant von der Intervention, obwohl sich bis etwa 8 Jahre postpartum durchaus ein schützender Effekt zeigte.

Obwohl der Literaturumfang zum Thema Stillen und damit verbundene Stoffwechseleffekte in den letzten Jahren exponentiell angestiegen ist, gibt es nach unserer Kenntnis bis dato keine weitere prospektive Langzeitstudie die diesen langfristig protektiven Effekt gegen Typ 2 Diabetes bei Gestationsdiabetikerinnen untersucht und belegt. Die einzige Studie, die Gestationsdiabetikerinnen (n=84) vergleichbar lange beobachtet, ist CARDIA (Coronary Artery Risk Development Young Adults). Der beobachtete primäre Endpunkt war in dieser

Studie jedoch ein metabolisches Syndrom bzw. Insulinsensitivität, nicht Typ 2 Diabetes. Gunderson berichtete 2010 über die 20-jährige Beobachtung eines Teilkollektivs von Gestationsdiabetikerinnen aus der CARDIA Kohorte im Alter zwischen 18 und 30 Jahren bei Studieneintritt (18). Die Autoren fand eine starke inverse Beziehung zwischen der kumulativen Stilldauer und der Inzidenz des Metabolischen Syndroms bei Frauen die mindestens eine Schwangerschaft mit GDM erlebt hatten. Der Effekt war auch bei Frauen ohne GDM zu erkennen, allerdings schwächer ausgeprägt als bei den Frauen mit GDM (relative HR 0,14-0,56;  $p=0,03$  gegenüber HR 0,44-0,61;  $p=0,03$ ). Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurde (lediglich) in einer Querschnittsanalyse unabhängig vom Zeitpunkt der Indexschwangerschaft ein kumulatives Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtstilldauer ermittelt; der untersuchte Endpunkt war ein Metabolisches Syndrom als kombinierter atherogener Risikofaktor und nicht Typ 2 Diabetes, und die Zahl der untersuchten Gestationsdiabetikerinnen war vergleichsweise klein ( $n = 84$  gegenüber 304 untersuchten Frauen mit GDM in unserer Studie). Dennoch scheinen die Ergebnisse unsere Beobachtungen zu stützen nicht zuletzt wegen der teilweise pathogenetischen Überlappung der Erkrankungen Typ 2 Diabetes und Metabolisches Syndrom. Chouinard-Castonguay und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2013 ebenfalls in einer Querschnittsanalyse gezielt Insulinsensitivität und Insulinsenkonzentrationen in Abhängigkeit von einer genauen Stillanamnese bei 144 kanadischen Frauen mit durchschnittlich 4 Jahre nach GDM. Auch in dieser Arbeit wurde die Gesamtstilldauer aus möglichen mehreren Schwangerschaften auch ohne GDM in einer retrospektiven Kohorte ermittelt (siehe **Tabelle 2**). Im Ergebnis waren die Indizes für Insulinsensitivität (HOMA, Matsuba) umso günstiger je länger die Frauen gestillt hatten und die Insulinsenkonzentrationen sowohl nüchtern als auch 2 Stunden nach Glukosebelastung im 75g oGTT signifikant niedriger. Die retrospektive Analyse von Stuebe et

al. 2005 an einem Teilkollektiv von etwa 3000 Frauen aus der Nurses Health Study (75) bestätigt die Erkenntnis, dass Stillen einer späteren Entstehung eines Typ 2 Diabetes vorbeugen kann. Stuebe et al. fanden, dass eine längere Stilldauer invers korrelierte mit dem postpartalen Typ 2 Diabetes Risiko bei offensichtlich gesunden Frauen mittleren Alters. Auch deren Ergebnisse waren unabhängig von weiteren Risikofaktoren für Typ 2 Diabetes wie BMI, Ernährung, Bewegung und Raucherstatus. Dies galt allerdings nur für die Gesamtkohorte. Frauen mit GDM hatten ihr Risiko für einen späteren Typ 2 Diabetes durch Stillen nicht längerfristig senken können. Diese Daten widersprechen unseren Ergebnissen - möglicherweise auch methodisch bedingt (z.B. durch das kumulativ retrospektive Design).

In der weiteren retrospektiven Analyse, die Kjos et al. bei 671 Latinas mit GDM durchführten, hatten Frauen, die 6 bis 16 Wochen stillten nach einem Beobachtungszeitraum von maximal 7,5 Jahren ebenfalls keinen langfristigen Vorteil bezüglich der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes (76). Diese Ergebnisse decken sich insofern mit unseren Daten, als auch in unserem Kollektiv ein protektiver Effekt erst ab einer längeren Stilldauer von mehr als 3 Monaten zu erkennen war.

Tatsächlich ist denkbar, dass der gesundheitliche Vorteil, den stillende Frauen möglicherweise auch langfristig haben, in Wirklichkeit auf einen gesünderen Lebensstil zurückzuführen ist. De facto wird diese Hypothese aber durch die Berechnungen von Stuebe et al. relativiert, in deren Arbeit die Lebensstilfaktoren Rauchen, Bewegung, Ernährung und Vitamin Supplementation keinen Einfluss auf die beobachtete negative Korrelation zwischen Stilldauer und Diabetes Risiko hatten (75). Auch in unserer Studie veränderte die Korrektur nach Rauchgewohnheiten während der Schwangerschaft das Ergebnis nicht.

Einige Arbeiten beschäftigen sich mit der Stoffwechselsituation der Frauen unmittelbar während der Stillphase. Gunderson berichtete 2012 und 2013 über erniedrigte Glukose- und

Insulinspiegel im oGTT 6-9 Wochen postpartum bei denjenigen Gestationsdiabetikerinnen aus der SWIFT Kohorte, die stillten (17). Weitere Arbeiten (76-78) untersuchten Effekte auf Glukose- und Fettstoffwechsel bei Gestationsdiabetikerinnen bis zu 6 Jahre nach der Indexschwangerschaft und bestätigten die positiven Stoffwechseleffekte, insbesondere auf die Insulinsensitivität postpartal. Nach unserer Kenntnis wird in unserer Studie erstmalig *prospektiv* ein über Jahrzehnte anhaltender protektiver Effekt durch Stillen gegen eine Erkrankung an Typ 2 Diabetes und zwar in Abhängigkeit von der Stilldauer nachgewiesen. Frauen die kürzer als drei Monate nach der Indexschwangerschaft gestillt hatten, unterschieden sich in der Typ 2 Diabetes Inzidenz trotz langsameren Anstiegs nach 15 Jahren nicht mehr von nicht stillenden Frauen. Ab einer Stilldauer von mehr als drei Monaten trat der beobachtete Effekt auf und hielt auch über eine Beobachtungszeit von 15 Jahren hinaus an. Unsere Daten 20 Jahre postpartum suggerieren eine Annäherung der Inzidenzen von Typ 2 Diabetes zu diesem Zeitpunkt zwischen stillenden und nicht stillenden Frauen. Die Fallzahlen waren dann aber zu klein, um diesbezüglich noch valide Aussagen treffen zu können. Untersucher stimmen jedoch darin überein, dass der positive Effekt des Stillens auf den Glukosestoffwechsel der Frauen mit der kumulativen Stilldauer zunimmt (79, 80) – möglicher weise sogar exponentiell. Diniz und da Costa (79) verwenden dementsprechend einen Stillindex (lactation index), der die späteren Jahre der gesamten Lebensstilldauer höher gewichtet. Chouinard-Castonguay sieht in ihrer Untersuchung signifikant positive Stoffwechseleffekte ab einer Gesamtstilldauer von > 10 Monaten (74). Nach der aktuellen Datenlage bleibt offen, welche Stilldauer nach einer Schwangerschaft oder insgesamt bezüglich der Diabetesprävention als optimal anzusehen ist, ob es also einen Schwellenwert gibt oder ob das Prinzip „je länger desto besser“ gilt.

In welche Mechanismen der Pathogenese von Typ 2 Diabetes das Stillen eingreift kann an dieser Stelle nur ungenügend beantwortet werden. Für die unmittelbare Wirkung spielt sicher der vermehrte Energieumsatz von etwa 480kcal/Tag eine Rolle (84). Ob mit dem erhöhten Energieverbrauch auch eine Gewichtsreduktion gegenüber einem nicht stillenden Vergleichskollektiv verbunden ist, wird kontrovers beurteilt. Einige Studien konnten die vermutete Gewichtsreduktion bestätigen (11, 14-16) andere nicht (10, 12, 13). Berichtet wurde, dass während einer Stillphase 1-3 Monate nach der Geburt sich Zucker- und Fettstoffwechsel bei den stillenden Frauen verbesserten und die Östrogen Spiegel niedriger waren als bei nicht stillenden Frauen, obwohl das braune viszerale Fett und die Verteilung sowie die Masse des subkutanen Fettgewebes sich nicht unterschieden bei den beiden Gruppen von Frauen (70-72). Im Jahr 2001 berichtet Gigante in einer Beobachtung von 312 Frauen fünf Jahre postpartum über diskrete Unterschiede in der Körperfettverteilung zwischen Frauen die gestillt hatten und denen, die nicht stillten (12). Wir sahen in unserer Studie keinen Unterschied in der Gewichtsentwicklung nach der Entbindung zwischen stillenden und nicht stillenden Frauen was uns zu der Annahme führt, dass die protektive Wirkung des Stillens gegen Typ 2 Diabetes vom Körpergewicht und seiner Zusammensetzung unabhängig ist. Dennoch verbessert Stillen die Insulinsensitivität und die Glukosetoleranz. Im Jahr 2004 fanden Diniz und da Costa (66) bei 67 Frauen 12– 18 Monate nach Entbindung einen umso niedrigeren Insulinspiegel bei gleichzeitig erniedrigter Blutglukose je länger die Frauen insgesamt gestillt hatten. Die Ergebnisse werden gestützt von tierexperimentellen Daten. Zhong et al konnten im Jahr 1990 an Ratten, die gesäugt hatten, niedrigere Insulinspiegel nachweisen als bei solchen die zwar geworfen hatten aber nicht gesäugt (86). Auch diese Befunde können die Mechanismen auf molekularer Ebene, über die das Stillen die Insulinsensitivität verbessert, nicht klären. Eine evolutionsbasierte Hypothese vermutet,

dass auf eine physiologische Phase erhöhter Insulinresistenz im dritten Schwangerschaftsdrittel, die ausreichende Glukosespiegel zur Ernährung des Feten garantieren soll, eine kompensatorische Phase verbesserter Insulinsensitivität in der Stillphase folgt mit Lipogenese in der Brust für die Muttermilch und Restoration der Fett- und Glykogenspeicher der Mutter (für die nächste Schwangerschaft). Diese Stoffwechselmechanismen sollen in natürlicher Umgebung einen Überlebensvorteil gewähren. Wie diese zyklischen Prozesse - zum Beispiel hormonell - gesteuert werden ist bislang noch unzureichend erforscht. Stuebe et al. fanden einen direkten Zusammenhang zwischen Stilldauer und den Spiegel der Adipokine Ghrelin und Peptid-YY bei 570 Frauen 3 Jahre nach unselektierten Schwangerschaften (10). Choi und Kwak (87) zeigten 2008, dass erhöhte Spiegel von Plasma Retinol bindendem Protein 4 und niedrige Plasma Adiponectin Konzentrationen mit schlechterer Glukosetoleranz nach GDM assoziiert waren. Mittlerweile besteht Konsens, dass höhere Plasmaadiponectin Spiegel und ein günstiges Lipidprofil (höhere HDL-, niedrigere LDL- und niedrigere Triglyceridspiegel) assoziiert sind mit einer besseren Insulinsensitivität. Jäger et al bestätigten 2014 diese Befunde in ihrer retrospektiven Kohorten Analyse (EPIC Subkohorte) an gesunden Frauen bis zu 20 Jahre nach der letzten Geburt (88). Solche Ergebnisse können zunächst nur Puzzleteile in einem noch schlecht verstandenen metabolischen Setting nach der Schwangerschaft und während sowie nach der Stillphase sein. Unklar bleibt deshalb auch wie der protektive Langzeiteffekt gegen Typ 2 Diabetes mellitus aus diesen um die Geburt herum stattfindenden Stoffwechselveränderungen resultiert. Tatsächlich müsste es sich hierbei um eine schützende Wirkung auf die Betazelle handeln. Die verbesserte Stoffwechselsituation während der Stillphase und nachgewiesenermaßen auch zumindest für einen Zeitraum von Monaten danach schont über die verminderte Insulinresistenz anscheinend die Betazelle.

Möglicherweise wird hierdurch ein kritischer Verlust an Betazellfunktion vermieden, was für den langfristig protektiven Effekt des Stillens verantwortlich sein könnte. Die Analysen kleinster Metabolite, wie Fette und Aminosäuren, wie sie unsere Arbeitsgruppe an der POGO-Kohorte (889) oder die Gruppe um Gunderson aktuell an der SWIFT Kohorte durchführt (90), könnten hier weitere Erkenntnisse bringen – ebenso die genauere Beleuchtung der mit dem Stillen verbundenen hormonellen Stoffwechselprozesse, wie zum Beispiel die direkte Wirkung von Prolactin auf die Betazelle. Bereits 1982 konnte Nielsen die direkte stimulierende Wirkung von Prolactin auf in-vitro kultivierte Betazellen von Ratten nachweisen (91). Brelje et al. konnten 1994 in einem ähnlichen Modell sogar zeigen, dass die Zellen sich unter dem Einfluss von Prolactin in vitro vermehrten (92) und im Jahr 1997 bestätigten Crepaldi und Mitarbeiter den Langzeiteffekt von Prolactin auf die Betazelle (93) in einem in vitro Modell mit Betazellen von Ratten. Park et al. konnten dies an diabetischen Ratten bestätigen (94). Unbestritten ist, dass Prolactin eine wesentliche Steuerungsfunktion des Glukose- und Lipidstoffwechsels in der Stillphase hat (95). Es gibt also Hinweise einerseits auf eine verbesserte Insulinsensitivität durch Stillen und andererseits eine Präservierung möglicherweise sogar Verbesserung der Betazellfunktion durch Prolactin. Ob es eine ideale Stilldauer gibt – etwa pro Schwangerschaft oder auch kumulativ- und ob hier auch nach oben natürliche Grenzen gesetzt sind, dieser Frage sollte auch weiter nachgegangen werden. In unserer Studie war die 3. Gruppe bezüglich der Stilldauer nach oben nicht begrenzt. Die längste Stillphase betrug 57 Wochen. Das Studiendesign erlaubte leider auch nicht die Bewertung einer kumulativen Lebensstilldauer wie sie Diniz, Gigante, Gunderson, Chouinard-Castenguey und auch Jäger sie in ihren Querschnittsanalysen evaluieren konnten (12, 73, 79, 80, 88).



Die hier berichteten Ergebnisse sollten unter Berücksichtigung der Stärken einerseits und der Grenzen der Studie andererseits bewertet werden: Eine besondere Stärke der Deutschen Prospektiven Gestationsdiabetes Studie ist die bisher nicht erreichte Dauer der Nachbeobachtung der Gestationsdiabetikerinnen bis zu 19 Jahre postpartum. Des Weiteren wurde die Stoffwechselsituation der Frauen bei jeder Follow-up Visite sehr genau durch einen standardisierten 75-g oGTT evaluiert. Diese muss aktuell bei jeder Studie, die Diabetes zum primären Endpunkt hat, als Standarddiagnostik angesehen werden. Daneben wurden zu jedem Zeitpunkt weitere Stoffwechselwerte und BMI bestimmt. Autoimmunitätsstatus und Therapie während der Schwangerschaft gingen in die Auswertung ein.

Dieses aufwendige Studiendesign war andererseits womöglich mitverantwortlich für die vergleichsweise hohe Drop-out Rate speziell nach 15 Jahren. Hierdurch wird die Aussagekraft der Langzeitergebnisse geschwächt. Dennoch kann aus den unseren Zahlen ein Trend abgelesen werden, der zu weiteren Forschungsaktivitäten bezüglich der positiven Stoffwechselwirkung des Stillens ermutigt. Die Studie stellt einen weiteren wichtigen Baustein zur Untermauerung der These dar, dass Stillen die Gesundheit nicht nur der gestillten Kinder sondern eben auch der stillenden Müttern fördert – anders als etwa in den 50 - 60er Jahren des 20. Jahrhunderts angenommen wurde.

Zweifelsfrei zeigen unsere Ergebnisse, dass Stillen zu den effektivsten Präventivmaßnahmen gegen Typ 2 Diabetes bei Frauen gehört - in der Größenordnung vergleichbar mit intensiven Lifestylemaßnahmen oder medikamentös-präventiven Maßnahmen mit Metformin oder anderen Insulinsensitizern wie Troglitazon oder PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ )-Agonisten (Thiazolidinedione). In ihrer Studie über medikamentöse Intervention bei Gestationsdiabetikerinnen postpartum gegen Typ 2 Diabetes fanden Ratner et al. einen etwa gleich hohen Präventionseffekt von Metformin und intensivierter Lifestyle Maßnahme

um jeweils 50% gegenüber Placebo und einer Standard Lifestyle Maßnahme (96). Die Beobachtungszeit betrug hier 3 Jahre. Einen praktisch gleichen Wirkungsgrad zeigte Troglitazone in der Troglitazone in Prevention of Diabetes Studie (97). Über mögliche additive Effekte dieser Interventionsmaßnahmen wurde bisher auch noch nicht systematisch geforscht. Die PINGUIN Studie der Forschergruppe Diabetes, die in einem aufwendigen Studiendesign den möglichen Präventiveffekt des DPP4-Hemmers Vildagliptin an der Hochrisikogruppe der Gestationsdiabetikerinnen mit Insulinbedarf untersucht, könnte hierzu einen Beitrag leisten, ist aber aktuell noch nicht abgeschlossen.

Aktuelle Studienergebnisse werden mit künftigen nicht direkt vergleichbar sein. Nach 2011/12 wurde infolge der Ergebnisse der HAPO Studie die Definition des GDM durch das IADPSG Consensus Panel modifiziert: Einerseits gelten seither neue leicht erweiterte Grenzwerte für einen oGTT in venösem Plasma oder aus Vollblut umgerechnet. Andererseits wurden Fälle von manifestem Typ 2 Diabetes, die erstmalig in der Schwangerschaft diagnostiziert werden, aus der Definition herausgenommen. Damit ist der GDM jetzt als ein Praediabetes in der Schwangerschaft definiert, bei dem gehäuft ungünstige Schwangerschaftsergebnisse und Schwangerschaftskomplikationen vorkommen (21). Einige der zitierten Studien wurden in der Zwischenzeit mit den neuen Grenzwerten von den Autoren nahevaluiert (98, 99), unter anderen die der HAPO Studie selbst (100). Generell wird mit der von „unten her“ erweiterten Definition die Zahl der Fälle von GDM trotz der Einschränkung „von oben“ sprunghaft ansteigen. Prädiabetes bedeutet allerdings nicht, dass die betroffenen Frauen zwangsläufig später an einem Diabetes erkranken sondern eben eine Disposition zur Diabeteserkrankung und damit wäre GDM eine Art frühzeitige Stoffwechsellentgleisung unter Belastungsbedingungen. Entsprechende Präventivmaßnahmen können sehr wahrscheinlich zu diesem Zeitpunkt noch wirksam

werden. Hierzu gehört nach den Ergebnissen unserer Studie neben Lebensstilmodifikation definitiv und besonders auch das Stillen. Gestationsdiabetikerinnen sollten deshalb, entgegen dem Trend, noch eher mehr zum Stillen ermutigt werden als „gesunden Frauen“. Das gilt auch für eine weitere Gruppe von risikobehafteten Müttern, die praekonzeptionell adipösen Frauen.

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Stillen das postpartum Risiko von Gestationsdiabetikerinnen für Typ 2 Diabetes über Jahre bis Jahrzehnte hinaus nachhaltig senken und seine Entwicklung verzögern kann. Stillen stellt somit eine kostengünstige und effektive Interventionsmöglichkeit besonders für Frauen mit erhöhtem Typ 2 Diabetes Risiko dar. Training, Unterweisung und Unterstützung sollten verstärkt eingesetzt werden, um besonders Gestationsdiabetikerinnen zum Stillen zu ermutigen. Sie können so ihr Risiko für die individuell und sozioökonomisch gravierende Erkrankung Diabetes effektiv senken.

Die Mechanismen auf zellulärer Ebene, über die Stillen protektiv gegen die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes wirkt, bleiben offen und müssen Gegenstand weiterer Forschungsarbeit sein. Hormonelle Einflüsse und Veränderungen im Bereich von der kleinsten Stoffwechselmetabolite (Metabolomics) sollten dafür genauer beleuchtet werden. Erkenntnisse hieraus könnten zum weiteren Verständnis der Genese von Typ 2 Diabetes beitragen und Möglichkeiten für präventive und therapeutische Ansätze für Diabetes Typ eröffnen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M Bonifacio E, Ziegler AG. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* **2006** 55(3):792-797
2. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD Williams D. Type2 Diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* **2009** 23:1773-9
3. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2002** 25(10) 1862-8
4. Lauenborg J Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, Loch H, Pedersen O, Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care* **2004** 27: 1194-9
5. Watanabe RM. Inherited destiny? Genetics and gestational diabetes mellitus. *Genome Med.* **2011** 25;3(3):18
6. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *JCEM* **2009** 94(1):145-50
7. König M, Shuldiner AR. The genetic interface between gestational diabetes and type 2 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2012** Jan 25(1):36-40
8. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem.* **2007** 14(5):569-83
9. Butte NF Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* **1999** 69:299 – 307
10. Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K, Gillman MW, Rifas-Shiman S, Gunderson EP, Rich-Edwards J. Duration of lactation and maternal adipokines 3 years postpartum. *Diabetes* **2011** 60(4); 1277-85
11. Sichieri R, Field AE, Rich-Edwards J, Willett WC. Prospective assessment of exclusive breastfeeding in relation to weight change in women. *Int J Obes Relat metab Disord* **2003** 27:815-20 128 (2 suppl) 3815-55
12. Gigante DP, Victora CG, Barros FJ. Breastfeeding has a limited long-term effect on anthropometry and body composition of Brazilian mothers. *J Nutr* **2001** 131: 78-84

13. Butte NF, Hopkinson JM. Body composition changes during lactation are highly variable among women. *J Nutr* **1989** 128(2 Suppl): 381-5S
14. Brewer MM, Bates MR, Vannoy LP. Postpartum changes in maternal weight and body fat depots in lactating vs. non-lactating women. *Am J Clin Nutr* **1989** 49:259-65
15. Dugdale AE, Eaton-Evans J. The effect of lactation and other factors on post-partum changes in body weight and triceps skinfold thickness. *Br J Nutr* **1989** 61:149-53
16. Dewey KG, Heinig MJ, Mommsen LA. Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation. *Am J Clin Nutr* **1993** 58: 162-6
17. Gunderson EP, Hedderson MM, Chiang V, Crites Y, Walton D, Azevedo RA, Fox G, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Quesenberry CP, Lo JC, Sternfeld B, Ferrara A, Selby JV. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* **2012** 35: 50-56
18. Gunderson EP, Jacobs Jr. DR, Chiang V, Lewis CE, Feng J, Quesenberry Jr. CP, Sidney S. Duration of Lactation and Incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20 year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes* **2010** 59(2): 495-504
19. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes aus dem Jahr 2001 (AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG 2001 EK IV)
20. Kleinwechter H, Schaefer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M. Deutsche Diabetes Gesellschaft: Gestationsdiabetes mellitus , Evidenz basierte Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge **2011**
21. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine(NEJM)* **2008** 358(19):1991-2002
22. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel. Recommendation on the Diagnosis and classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* **2010**;33:676–82.
23. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **1957** 9:664-9

24. O'Sullivan GB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* **1964** 13:278-85
25. WHO1980
26. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* **2003** 21:103-113
27. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, Corcoy R. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* **2003** 26: 1199-1205
28. Feig D Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* **2008** 179: 229-34
29. Hunger Dathe W, Mosebach N, Sämann A, Wolf G, Müller UA. Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2006** 114: 1-7
30. Chittleborough CR Baldock KL, Taylor AW, Hague WM, Willson T, Martin W, Wood J, Phillips PJ. Long term follow up of women with gestational diabetes mellitus: The South Australian Gestational Diabetes mellitus recall register. *ANZJOG Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* **2010** 50:127-31
31. Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, Ivarsson S, Lynch K, Parikh H, Almgren P, Berntorp K, Groop L. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* **2006** Jul 49(7): 1545-51
32. Mørkrid K, Jenum AK, Sletner L, Vårdal MH, Waage CW, Nakstad B, Vangen S, Birkeland KI. Failure to increase insulin secretory capacity during pregnancy induced insulin resistance is associated with ethnicity and gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* **2012** 167:379-88
33. King H. Epidemiology of Glucose intolerance and Gestational Diabetes in Women in childbearing age. *Diabetes Care* **1998**, 21 Suppl2 B9-B13
34. Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P, Ciccotto MG, Sulis S, Murenu M, Tiddia F, Manai M, Melis GB. Gestational Diabetes Mellitus in Sardinia: Results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* **2006** 29:1713-4
35. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawler DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe

- F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* **2007** 316: 889-94
36. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Monpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* **2007** 445: 881-5
  37. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, Styrkarsdottir U, Gretarsdottir S, Emilsson V, Ghosh S, Baker A, Snorraddottir S, Bjarnason H, Ng MC, Hansen T, Bagger Y, Wilensky RL, Reilly MP, Adeyemo A, Chen Y, Zhou J, Gudnason V, Chen G, Huang H, Lashley K, Doumatey A, So WY, Ma RC, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, van Vliet-Ostaptchouk JV, Hofker MH, Wijmenga C, Christiansen C, Rader DJ, Rotimi C, Gurney M, Chan JC, Pedersen O, Sigurdsson G, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type2 diabetes. *Nat Genet* **2007** 39: 770-5
  38. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), McCarthy MI, Hattersley AT. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* **2007** 316: 1336-1341
  39. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, Erdos MR, Stringham HM, Chines PS, Jackson AU, Prokunina-Olsson L, Ding CJ, Swift AJ, Narisu N, Hu T, Pruim R, Xiao R, Li XY, Conneely KN, Riebow NL, Sprau AG, Tong M, White PP, Hetrick KN, Barnhart MW, Bark CW, Goldstein JL, Watkins L, Xiang F, Saramies J, Buchanan TA, Watanabe RM, Valle TT, Kinnunen L, Abecasis GR, Pugh EW, Doheny KF, Bergman RN, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M. et al. A genome-wide association study of type2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* **2007** 316: 1341-5
  40. Hupio H, Cederberg H, Vangipurapu J, Hakkarainen H, Pääkkönen M, Laakso M. Association of risk variants for Type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol.* **2013** 169(3):291-7
  41. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Strelci C, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* **1997** 20:1717-23



42. Buchanan AT. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J. of Endocrinology and metabolism* **2001** 86(3) 989-993
43. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B.  $\beta$ -Cell Function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes Care* **2010** 33: 1798-
44. Miyanoshi K, Saisho Y, Tanaka M, Shimada A, Itoh H, Yoshimura Y. Pancreatic  $\beta$ -cell function in women with gestational diabetes mellitus defined by New Consensus criteria. *Diabetes Care* **2011** 34(1):e8
45. Damm P, Kühl C, Hornnes P, Mølsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* **1995** 18(5):654-65
46. Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2012** 35(Suppl.):S64-S71
47. Yeung EH, Hu FB, Solomon CG, Chen L, Louis GM, Schisterman E et al. Life Course weight characteristics and the risk of gestational diabetes. *Diabetologia* **2010** 53(4) 668-78
48. Hong J, Rumbold A, Wilson K, Crowther C. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcome. *BMC Pregnancy and Childbirth* **2008** 8:31-7
49. Fadl H, Östlund I, Magnuson A, Hanson U. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* **2010** 27:436-41
50. Shand A, Bell J, McElduff A, Morris J, Roberts C. Outcomes of pregnancies with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med* **2008** 25:708-15
51. Crowther C, Hiller E, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J (ACHOIS Trial Group). Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* **2005** 352: 2477-86
52. O`Sullivan J. The Boston Gestational Diabetes Studies: Review and Perspectives. In: Sutherland H, Stowers J, Pearson D (eds). *Carbohydrate Metabolism in pregnancy and in the newborn IV*. London: Springer, **1989** 287-94
53. Cordero L, Treuer S, Landon M, Gabbe S. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* **1998** 152:249-54

54. Sugahara K, Iyama K, Sano K, Morioka T. Differential expressions of surfactant protein SP-A, SP-B and SP-C mRNAs in rats with streptozotocin-induced diabetes demonstrated by in situ hybridization. *Am J Resp Cell Mol Biol* **1994** 11:397-404
55. Gewolb J. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res* **1996** 22:201-11
56. Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetiv mothers and their relations to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* **1997** 156:262-5
57. Salvesen D, Brudernell J, Snijders R, Ireland R, Nicolaides K. Fetal plasma erythropetin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* **1993** 168:88-94
58. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapnagiolou A, Papantoniou N, Mesogitis S. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2008** 87:403-7
59. Banerjee F, Mimouni F, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K. Lower whole blood ionized magnesium in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnes Res* **2003** 16:127-30
60. Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2010** 33(8):1845-9
61. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type1 diabetes. *Diabetes Care* **2008** 31: 340-6
62. Schaefer-Graf U, Pawliczak J, Passow D , Hartmann R, Rossi R, Bühner C. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* **2005** 28:1745-50
63. Heinig MJ, Dewey KG. Health advantages of breast feeding for infants: a critical review. *Nutr Res Rev* **1996** 9:89–110
64. Gillmann M, Rifas-Shiman S, Camargo C, Berkey C, Frazier A, Rockett H. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* **2010** 285:2461-7
65. Gunderson EP. Breastfeeding and Diabetes: Long term impact on mothers and their infants. *Curr Diab Rep* **2008** 8(4):279-286

66. Gunderson EP. Breastfeeding after gestational Diabetes Pregnancy. Subsequent obesity and type 2 diabetes in women and their offspring. *Diabetes Care* **2007** 30 S161-8
67. Allen J, Hector D. Benefits of breastfeeding. Review. *NSW Public Health Bulletin*, **2004** 16, 3-4
68. Rea MF. Benefits of breastfeeding and women's health. *J Pediatr (Rio J)*. **2004**, 80 (5 Suppl.): S142-6
69. Lenz S, Kühl C, Horness PJ, Hagen C. Influence of Lactation on oral Glucose tolerance in the puerperium. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1981** 98(3):428-431
70. Gunderson EP, Crites Y, Chiang V, Azevedo RA, Fox G, Walton D, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Hedderson MM, Quesenberry CP, Lo JC, Ferrara A, Sternfeld B. Influence of breastfeeding during the postpartum oral glucose tolerance test on plasma glucose and insulin. *Obstet Gynecol* **2012** 120:136-143
71. Hummel S, Hummel M, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler AG. Breastfeeding in women with gestational diabetes. *Dtsch med Wochenschr* **2008** 133(5):180-184
72. Roll U, Christie MR, Füchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB Study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes* **1996** 45: 967-73
73. Füchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG: Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes* **1997** 46:1459-67
74. Chouinard-Castonguay S, Weisnagel JS, Tchernof A, Robtaille J. Relationship between lactation duration and insulin and glucose response among women with prior gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* **2013** 168:515-23
75. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willet WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and Incidence of Type2Diabetes. *JAMA* **2005** 294(20):2601-2610
76. Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR Jr. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* **1993**;82(3).451-455
77. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes* **1999** 48:2430-6

78. O'Reilly MW, Avalos G, Denny MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance postpartum is reduced by breastfeeding in women with prior gestational diabetes mellitus. **2011** Eur J Endocrinol 165:953-9
79. Liu B, Jorm L, Banks E. Parity, Breastfeeding, and the subsequent Risk of Maternal Type 2 Diabetes. Diabetes Care **2010** 33:1239-41
80. Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and Changes in Maternal Metabolic Risk Factors. Obstet Gynecol. **2007** 109(3):729-38
81. Diniz JM, Da Costa HM. Independent of body adiposity, breast-feeding has a positive effect on glucose metabolism in young adult women. Brit J Nutr **2004**, 92:905-912
82. Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy T, Zheng W, Shu XO. Duration of breastfeeding and the incidence of type2 diabetes mellitus in the Shanghai Women's Health Study. Diabetologia **2008** 51: 258-266
83. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM. Energy requirements of lactating women derived from doubly labeled water and milk energy output. J Nutr **2001** 131: 53-58
84. McManus RM, Cunningham I, Watson A, Harker L, Finigood DT. Beta-cell function and visceral fat in lactating women with a history of gestational diabetes. Metabolism **2001** 50(6):715-719
85. Burnol AF, Leturque A, Ferre P, Kande J, Girard J. Increased insulin sensitivity and responsiveness during lactation in rats. Am J Physiol. **1986** 259:E828-34
86. Zhong S, Almario R, Dubrinsky M, Rose K, Lin PK, Grunberger G, Jen KL. Repeated pregnancy without lactation: effects on maternal glycemic control, pregnancy outcome, carcass composition, and fat distribution in rats. Metabolism **1990** 39: 1127-32
87. Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim YB, Park KS, Jang HC. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab **2008** 93(8):3142-8
88. Jäger S, Jacobs S, Kröger J, Fritsche A, Schienkiewitz A, Rubin D, Boeing H, Schulze MB. Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. Diabetologia **2014** 57(7):1355-65.
89. Hummel S, Much D, Rossbauer M, Ziegler AG, Beyerlein A. Postpartum outcomes in women with gestational diabetes and their offspring: POGO study design and first-year results. Rev Diabet Stud **2013** 1D(1):49-57

90. Gunderson EP, Kim C, Quesenberry Jr. CP, Marcovina S, Walton D, Azevedo RA, Fox G, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Crites Y, Lo JC Ning X, Dewey KG. Lactation intensity and fasting plasma lipids, lipoproteins, non-esterified free fatty acids, leptin and adiponectin in postpartum women with recent gestational diabetes mellitus: The SWIFT cohort. *Metabolism - Clinical and Experimental* **2014** 63/7 941–950
91. Nielsen JH. Effect of growth hormone, prolactin and placental lactogen on insulin content and release and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology* **1982** 110:1378-85
92. Brelje TC, Parsons JA, Sorenson RL. Regulation of islet beta-cell proliferation by prolactin in rat islets. *Diabetes* **1994** 43:263-73
93. Crepaldi SC, Carneiro EM, Boschero AC. Long term effect of prolactin treatment on glucose induced insulin secretion in cultured neonatal rat islets. *Horm Metab Res.* **1997** 29:220-4
94. Park S, Kang S, Lee HW, Ko BS. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology* **2012** 95:332-43
95. Ramos-Román MA. Prolactin and lactation as modifiers of diabetes risk in gestational diabetes. *Horm Metab Res.* **2011** Aug; 43(9):593-600
96. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. Prevention of Diabetes in Women with a History of gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* **2008** 93(12):4774-9
97. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women. *Diabetes* **2002** 51: 2796-803
98. O’Sullivan EP, Avalos G, O’Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* **2011** 54(7):1670-5
99. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. Gestational Diabetes and pregnancy outcomes – a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and childbirth* **2012** Mar 31; 12:23. doi: 10.1186/1471-2393-12-23

100. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* **2012** 35: 526-8

<b>Autor/ Jahr/Zitat</b>	<b>Studiendesign/ Dauer</b>	<b>Studien- population</b>	<b>Frauen mit GDM (n)</b>	<b>Ermittlung der Stilldauer</b>	<b>Diagnose Typ 2 Diabetes</b>	<b>Dauer der Nachbe- obachtung postpartum</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Kjos et al. (1995)</b>	Retrospektive Analyse 1994-1997	Latinas in Los Angeles, USA	671	4-16 Wochen postpartum via Fragebogen (ja/nein)	75-g 2-h oGTT	Unterschied- liche Dauer bis zu 7,5 Jahre	Stillen 4-16 Wochen postpartum war nicht mit der Entwicklung eines Typ2Diabetes assoziiert
<b>Buchanan et al. (1999)</b>	Longitudinal Studie 1994-1997	Latinas in Los Angeles, US	91	11-26 Monate postpartum (ja/nein)	75-g 2-h OGTT / IGTT	11-26 Monate postpartum, in 15- Manatsinter- vallen nach der Index- schwanger- schaft	kein signifikanter Unterschied bei Typ2Diabetes oder oGTT Ergebnissen entsprechend Stillstatus ja/nein (25% vs.15,4%)
<b>Stuebe et al. (2005)(59)</b>	Retrospektive Kohorten-studie 1989-2003	Untergruppe der Nurses Health Study	nicht genau berichtet (> 3000, geschätzt nach Personen jahren)	Gesamt- stilldauer für jede SS Fragebögen verteilt in 1993, 1997, 2003	Eigene Angaben Patientin und Bestätigung durch Patientenak- te bei Teilkollektiv	Variabel bis zu 14 Jahre postpartum	klinisch nicht signifikanter Effekt auf Entwicklung Typ2Dm HR 0.96 (95% CI, 0.84-1.09) korrigiert für Lebensstil, soziodemographi- sche Daten, BMI, familiäre Belastung

<b>Ziegler et al. (2012)(1)</b>	Prospektive Kohorten Studie 1989-1999	Kaukasische Frauen aus Deutschland	264	≤ 3 vs. > 3 Monate, prospektiv durch Fragebogen 9 Monate und 2 Jahre nach Entbindung	75-g 2-h OGTTs bei Follow-up Visiten + Fremddokumentation	von der Entbindung bis zu 19 Jahre postpartum (2 und 9 Monate, 2,5,8,11,15,19 Jahre)	Stillen > 3 Monate > 40% Risiko für T2D; HR 0.54 (95% CI, 0.34-0.85) korrigiert für AK, mütterlicher BMI, Alter, Rauchen
<b>Chouinard-Castonguay et al. (2013) (58)</b>	Querschnitt 2009-2011 (GDM Schwangerschaft 2003-2010)	Frauen aus der Region Quebec, Kanada	144	Gesamtstilldauer für jede SS retrospektiv eigene Angaben (m)	75-g 2-h OGTT	variabel 1-7 Jahre postpartum (im Mittel 4 Jahre ±1,9)	Stillen ↑Insulinsens. (HOMA-IS) ↓nü Insulin, 2-h Insulin, AUC Insulin  Stillen >10 Monate ↑Glukose Toleranz ↑Insulinsens. ↑insulinsekretion/ Insulinsensitivität

**Tabelle 1: Übersicht über die Langzeitstudien an Gestationsdiabetikerinnen, die die Assoziation zwischen Stillverhalten und späterem Typ2 Diabetes prüfen**