

# 1 Einleitung

Eine Schwangerschaft geht mit einer Vielzahl von Veränderungen im Körper einher. Im mütterlichen Stoffwechsel entwickelt sich mit voranschreitender Schwangerschaft eine zunehmende Insulinresistenz, die sich bei einigen Frauen als Gestationsdiabetes manifestiert. Auch finden Veränderungen im Fettstoffwechsel statt.

Lange Zeit wurde angenommen, dass die Schwangerschaftshormone für diese Veränderungen verantwortlich sind, jedoch fanden sich immer mehr Hinweise, dass auch andere Faktoren diese Umstellungen beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit sollen mögliche Einflüsse auf die Veränderungen des Stoffwechsels untersucht werden. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Schwangerschaftshormone und Adipozytokine Leptin, Adiponectin und TNF- $\alpha$  gelegt.

## 1.1 Physiologie der Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft vollziehen sich im Körper der Frau mehrere Adaptionsmechanismen, um eine bestmögliche Versorgung für das heranwachsende Kind zu gewährleisten. Innerhalb weniger Wochen nach der Konzeption bildet sich ein neues endokrines Organ, die Plazenta, um die Vielzahl der für die Schwangerschaft benötigten Hormone zu produzieren.

Die von der Plazenta sezernierten Hormone haben Einfluss auf die Veränderungen des mütterlichen Stoffwechsels und das fetale Wachstum. Die erste Hälfte der Schwangerschaft kann als ein Stadium der Vorbereitung auf die Anforderungen des beschleunigten fetalen Wachstums in der zweiten Schwangerschaftshälfte betrachtet werden.

### 1.1.1 Plazenta als endokrine Drüse

Die Plazenta spielt während der Schwangerschaft eine zentrale Rolle. Sie versorgt den Fetus von mütterlicher Seite her mit Nährstoffen und transportiert Endprodukte vom Fetus zur Mutter. Sie ist als aktives endokrines Organ fähig, Hormone (z.B. humanes Choriongonadotropin, humanes Plazentalaktogen, Östrogene), Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere bioaktive Produkte auszuschütten (Anthony et al; 1995). Außerdem trennt sie den mütterlichen vom fetalen Kreislauf und fungiert so als eine Barriere gegenüber Krankheitserregern und dem mütterlichen Immunsystem.

---

## 1.2 Hormone

### 1.2.1 Progesteron

Progesteron gilt als wichtigstes Schwangerschaftshormon. Seine Biosynthese erfolgt unter dem Einfluss von LH (luteinisierendes Hormon). Es wird aus den Vorstufen Cholesterin und Pregnenolon gebildet, welche aus der mütterlichen Leber, Darm und Nebennierenrinde stammen.

Bei Nicht-Schwangeren ist Progesteron in der 2.Zyklushälfte für die Erhöhung der Körpertemperatur um 0,5 – 0,7 °C verantwortlich. Bei plötzlichem Abfall der Progesteronkonzentration im Blut wird die Menstruationsblutung ausgelöst. Während der Schwangerschaft steigt der Serumprogesteronspiegel bis zum dritten Trimenon an und ist für die Erhaltung der Schwangerschaft notwendig.

Anfangs wird Progesteron nur vom Corpus luteum graviditas (Schwangerschaftsgelbkörper) im Ovar und dann auch zunehmend im Trophoblastenepithel gebildet. Im Laufe des ersten Trimenon verebbt die Progesteronbildung im Schwangerschaftsgelbkörper und die Plazenta übernimmt dann zunehmend die alleinige Synthese des Hormons. Progesteron hemmt Kontraktionen der glatten Muskulatur, z.B. des Uterus. So kann durch eine Progesteronbehandlung ein Abortvorgang gehemmt werden. Der Fetus nutzt Progesteron als Vorstufe zur Synthese adrenaler Gluko- und Mineralkortikoide.

### 1.2.2 17-beta-Östradiol (E2)

Östradiol ist das wirksamste Hormon der Östrogengruppe. Es wird in den Ovarien vorwiegend im reifenden Follikel unter FSH-Einfluss (Follikel-stimulierendes Hormon) gebildet. Die Biosynthese erfolgt aus Azetat und Cholesterin über Pregnenolon und Progesteron. Seine Wirkungen sind sehr vielfältig. U.a. ist Östradiol für die Proliferation des Endometriums während des Zyklus verantwortlich und hat eine regulierende Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse.

Weiterhin ist es auch für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane (Entwicklung der Brüste, typisches subkutanes Fettverteilungsmuster) und der Vagina verantwortlich. Östradiol hat außerdem eine hemmende Wirkung auf die Entstehung von Osteoporose. Während einer Schwangerschaft wird Östradiol hauptsächlich in der fetoplazentaren Einheit gebildet. Die Konzentration steigt bis zur Geburt auf das 10 – 100fache kontinuierlich an.

### 1.2.3 Prolaktin

Prolaktin wird aus den Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet und ist hauptsächlich für die Laktogenese und Galaktopoese, d.h. das Einsetzen und die Aufrechterhaltung der Milchsekretion, verantwortlich. Prolaktin ist im Zusammenspiel mit den anderen Sexualhormonen auch für die Entwicklung der Brust notwendig. Sowohl Frauen, als auch Männer, produzieren Prolaktin, wobei aber Frauen geringfügig höhere Prolaktinspiegel im Blut aufweisen. Dies ist durch die positive Östrogenwirkung auf die

Prolaktinsekretion bedingt. Dadurch ist ein kontinuierlicher Anstieg von Prolaktin parallel zum Anstieg der Östrogene während der Schwangerschaft zu beobachten.

Während der Schwangerschaft wird Prolaktin außerdem in der Decidua gebildet und in das Fruchtwasser abgegeben, jedoch ist die Funktion dieses Mechanismus für die Schwangerschaft noch nicht bekannt. Durch den Saugreiz beim Stillen wird die Prolaktinsekretion weiterhin langfristig stimuliert, es fördert die Milchbildung und -sekretion und unterhält die postpartale Anovulation. Gehemmt wird Prolaktin durch Dopamin.

#### 1.2.4 Humanes Plazentalaktogen

Humanes Plazentalaktogen (HPL) ist ein Hauptprodukt der Plazenta und ab der 8.SSW im Serum nachweisbar und wird als das wichtigste Wachstumshormon der Schwangerschaft angesehen. Die Produktion von HPL korreliert mit der Plazentagröße und spiegelt deren Funktion wider. Bei Plazenta-insuffizienz sinken die Werte ab.

Der Serumspiegel nimmt während der Schwangerschaft bis zur 36. SSW stetig zu und erreicht dann ein Plateau, das bis zur Geburt anhält. Dabei kann die Produktion bis auf 2 g täglich ansteigen. HPL wird dabei in den fetalen und mütterlichen Blutkreislauf abgegeben. Abgebaut wird HPL in den Nierentubuli der Mutter. HPL stimuliert die Entwicklung der Brüste und bereitet diese im Zusammenspiel mit Steroidhormonen auf die Laktation vor.

### 1.3 Leptin

Leptin, auf dem ob-Gen kodiert, ist ein Hormon, das von den Adipozyten produziert wird. Leptinrezeptoren finden sich im Hypothalamus. Durch Regelkreise über den Hypothalamus werden Appetit, Sättigung, Energiezufuhr und dadurch das Körpergewicht gesteuert. Dabei wird durch einen hohen Leptinspiegel der Appetit gebremst und über Aktivierung des sympathischen Nervensystems der Energieverbrauch erhöht. Die Leptinkonzentration steigt proportional zum Fettgewebe an. Frauen haben einen 1,5 – 3-mal höheren Leptinspiegel als Männer (Saad et al; 1997, Kennedy et al; 1997).

Während der Schwangerschaft ist die Plazenta ebenfalls ein Bildungsort von Leptin (Masuzaki et al.; 1997). Mehrmals wurde ein starker Anstieg im Serum mit zunehmender Schwangerschaft nachgewiesen (Schubring et al.; 1998; Armellini et al; 2000). Nach der Entbindung fallen die Leptinwerte schnell auf vergleichbare Werte nichtschwangerer Frauen ab.

Welche Rolle Leptin in der Schwangerschaft spielt, ist bis jetzt noch nicht ganz klar. Es ist anzunehmen, dass die Schwangerschaft ein leptinresistentes Stadium darstellt, da trotz Leptinspiegelanstieg keine Verminderung des Appetits und Erhöhung des Energieverbrauchs zu erkennen ist (Highman et al.; 1998). Ebenso können Leptinresistenzen bei Adipösen beobachtet werden. Das Hormon kann bei

ihnen zentral im Hypothalamus keine Rückkopplung über den Ernährungszustand des Individuums geben.

Der Einfluss der Schwangerschaftshormone auf den Leptinspiegel wird widersprüchlich diskutiert. Schubring et al. konnten in der longitudinalen Studie an Schwangeren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen Estradiol und freiem Testosteron und dem mütterlichen Leptinspiegel nachweisen (Schubring et al.; 1998). In einer Adipozytenzellkultur konnte jedoch die Leptinausschüttung durch Östrogen um 150 % und durch HCG (Humanes Choriongonadotropin) um 120 % gesteigert werden (Sivan et al.; 1998).

#### **1.4 Adiponectin**

Adiponectin ist ein relativ neu entdecktes Zytokin, das nur in Fettzellen produziert wird. Die Synthese und Sekretion von Adiponectin erfolgt aus kleinen Adipozyten. Hypertrophe Adipozyten, hervorgerufen durch Übergewicht, verursachen eine Verminderung der Adiponectinsekretion (Meier et al.; 2004).

Da Adiponectin hauptsächlich insulinsensitivierende Effekte und einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel zugesprochen werden, führt der Verlust der Adiponectinsekretion zum Anstieg der Insulinresistenz (Tschröder et al.; 2003). Negative Korrelationen zwischen Adiponectin und Übergewicht sind bekannt. Nicht alle Studien können jedoch den Zusammenhang zwischen Adiponectin und Insulinresistenz bestätigen. Einige Studien belegen, dass Hypoadiponectinämie zumindest bei jungen Männern mehr mit Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen vergesellschaftet ist, als mit Insulinresistenz (Kazumi et al; 2004).

#### **1.5 Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$**

Das Zytokin mit einer Molekülgröße von 26 kDa wird vorwiegend in Fett, Muskelgewebe aber auch der Plazenta von Zellen des Makrophagen/Monozytensystems produziert (Kern et al; 1995, Saghizadeh et al; 1996).

TNF- $\alpha$  scheint in Abhängigkeit der Rezeptorsubtypen bei Insulinresistenz (Hube et al; 1999) und bei vielen Erkrankungen entzündlicher Art, Hypertonus und Arteriosklerose (Sonnenberg et al; 2004), Präeklampsie (Williams et al;1999) eine Rolle zu spielen.

#### **1.6 Insulin und C-Peptid**

Insulin ist ein Polypeptid, das sich in eine kurze A-Kette mit 21 Aminosäuren und eine längere B-Kette mit 30 Aminosäuren unterteilen lässt. Verbunden sind diese beiden Ketten durch 2 Disulfid-

brücken. Gebildet und sezerniert wird Insulin durch die B-Zellen des Inselapparats des Pankreas. Die Synthese erfolgt über Präproinsulin (103 AS) zu Proinsulin, welches durch enzymatische Proteolyse aufgespalten wird. Dabei wird das Zwischenpeptid (C-Peptid) abgespalten und Insulin liegt als A- und B- Kette vor.

Das „connecting peptide“ (C-Peptid) verbindet die A- und B-Kette des Proinsulins. Durch enzymatische Abspaltung des C-Peptides vom Proinsulin entsteht Insulin. Der hauptsächliche Sekretionsstimulus für Insulin ist eine erhöhte Blutzuckerkonzentration. Aber auch Einflüsse des vegetativen Nervensystems (Beta 2-Agonisten und ACh), gastrointestinale Hormone und Glukagon sind Sekretionsreize.

Gehemmt wird die Insulinsekretion durch Alpha 2-Agonisten und Somatostatin. Der Abbau von Insulin erfolgt über die Spaltung der Disulfidbrücken in Leber, Muskel und Nieren, wo die dadurch inaktivierten Peptidketten weiter proteolytisch abgebaut werden. Das wahrscheinlich biologisch inaktive C-Peptid wird im Gegensatz zu Insulin von der Leber nur schlecht metabolisiert und befindet sich hauptsächlich im Plasma. Durch den schlechten Abbau hat das C-Peptid eine zehn mal längere Halbwertszeit als Insulin (30 – 40 min). Es ist äquimolar zur Insulinsekretion, reflektiert jedoch den Verlauf der Insulinsekretion durch die längere Halbwertszeit nur schlecht, ist aber dennoch ein guter Marker für die Sekretion der Beta-Zellen des Pankreas.

Insulin wirkt hauptsächlich auf drei Organe des Menschen: Muskulatur, Fettgewebe und die Leber. Während die Muskulatur und das Fettgewebe membranständige Rezeptoren für Insulin aufweisen, kann Insulin in die Leberzelle frei diffundieren und wirkt als Enzyminduktor in der Zelle. Die vier Hauptwirkungen des Insulins umfassen die Änderung der Membranpermeabilität für Glukose, die Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels, Proteinstoffwechsels und Lipidstoffwechsels. Die wesentliche Wirkung ist die Senkung des erhöhten Blutzuckers durch die erhöhte Aufnahme von Glukose in die Zelle und einer erhöhten Verwertung des Zuckers in der Zelle.

Bei entsprechender Insulindosierung kann dies bis zum vollständigen Verschwinden der Zuckerkonzentration im Blut führen (hypoglykämischer Schock). Die Wirkungen auf den Stoffwechsel sind anabol. Unter Insulin werden die Proteinsynthese und die Fettsynthese gesteigert, was eine Senkung der Fettsäuren im Blut zur Folge hat. Im Kohlenhydratstoffwechsel wird durch Insulin eine Aktivierung und Neubildung von Enzymen der Glykogenese die Verwertung von Glukose verstärkt. Die Enzyme für die Glukolyse, in anderen Worten der Umkehrweg, werden gehemmt.

---

## 1.7 Einfluss der Hormone auf den Stoffwechsel

### 1.7.1 Kohlenhydratstoffwechsel allgemein

Kohlenhydrate werden zu über 60 % als Polysaccharide (Stärke) und weniger als Disaccharide (Maltose, Lactose, Saccharose) oder Monosaccharide (Glukose, Fructose) mit der Nahrung aufgenommen. Damit Saccharide im Darm resorbiert werden können, sind eine Reihe aufspaltender Enzyme notwendig.

Danach liegt Glukose im Blut zum Transport vor. Damit Glukose in die Zelle gelangen kann und dort durch weiteren Abbau zur Energiebereitstellung beiträgt, ist Insulin notwendig. Die Insulinausschüttung des Pankreas erfolgt durch Aktivierung der Betazellen durch den Glukosereiz. Insulin ist das Schlüsselenzym für Glukose und öffnet die Glukosekanäle an den Zellen. Liegt nun Glukose intrazellulär vor, wird durch dessen Abbau Energie bereitgestellt.

Kohlenhydrate können als Reserve in Form von Glykogen in Leber und Muskelgewebe gespeichert und bei Bedarf wieder freigesetzt werden. Bei längerer Nahrungskarenz kann Glukose vom Körper dann auch selbst durch den Abbau von Aminosäuren und Fetten produziert werden.

### 1.7.2 Kohlenhydratstoffwechsel in der Schwangerschaft

Durch den zunehmenden Glukosebedarf des Feten wird die Insulinempfindlichkeit im mütterlichen Organismus herabgesetzt. Somit bleibt der Blutzucker länger erhöht und kann durch die Plazentaschranke zum Feten gelangen. Die gesunkene Insulinempfindlichkeit bei der werdenden Mutter wird mit erhöhter Insulinproduktion und -ausschüttung kompensiert. Außerdem erhöht sich ab dem dritten Trimenon die endogene hepatische Glukoseproduktion der Mutter um 16 – 30 %, um den ansteigenden Bedarf durch Fetus und Plazenta zu decken (King 2000).

Diese Umstellungen begünstigen eine diabetogene Stoffwechsellage, was bei ca. 5 % aller Schwangeren zum Gestationsdiabetes führt. Dieser geht meist mit reversiblen Glukoseintoleranz während der Schwangerschaft einher.

Weijers (Weijers et al; 2002) untersuchte den Zusammenhang zwischen Nüchternblutzucker und C-Peptid-Spiegeln bei Frauen mit einem milden Gestationsdiabetes (mild gestational hyperglycaemia-MGH) und Gestationsdiabetikerinnen gegenüber gesunden Schwangeren. Dabei war eine positive Korrelation zwischen der Höhe des C-Peptids und dem Nüchternblutzucker bei den gesunden Schwangeren und bei den MGH zu beobachten. Jedoch verlor sich die Korrelation der beiden Parameter fast vollständig bei den GDM-Schwangeren, diese hatten einen höheren C-Peptid-Spiegel.

Ob Insulin und C-Peptid besonders während einer GDM-Schwangerschaft erhöht sind, untersuchte Liu (Liu et al; 1999). Er verglich GDM-Schwangere, IGT-Schwangere, gesunde Schwangere und nicht schwangere Frauen, um die Funktion der Beta-Zellen zu bestimmen. Er fand heraus, dass alle Insulin-

werte und C-Peptidspiegel der Schwangeren gegenüber den nicht schwangeren Frauen ab dem dritten Trimenon bis zur Geburt erhöht blieben, besonders aber die der GDM-Frauen und IGT-Frauen, was mit der ansteigenden Insulinresistenz verbunden sein könnte. Während der 28.–40. Schwangerschaftswoche waren dann die C-Peptide-Werte von GDM-Frauen gegenüber den IGT-Frauen und der gesunden Schwangeren erhöht.

Auch Winkler (Winkler et al; 2002) fand signifikant höhere C-Peptid-Spiegel bei GDM- Schwangeren gegenüber gesunden Schwangeren und einer nicht schwangeren Kontrollgruppe, die seiner Meinung nach die Insulinresistenz und damit die erhöhten C-Peptid-Spiegel bei vermehrter Insulinausschüttung reflektieren könnten.

### 1.7.3 Auswirkungen auf das Kind

Bleibt der Gestationsdiabetes oder die eingeschränkte Glukosetoleranz unentdeckt oder wird nicht durch eine entsprechende Therapie behandelt – meist genügt eine Diät und regelmäßige Blutzuckerkontrollen – kann dies Folgen für Mutter und Kind haben. Bei einem erhöhten Blutzuckerspiegel steht so auch durch die Plazentaschranke dem Fetus mehr Blutzucker zur Verfügung. Das Kind reagiert auf erhöhte Blutzuckerwerte mit vermehrter Insulinausschüttung, hierdurch wird der Zucker als Fett (Lipogenese) in den Körper eingebaut.

Dadurch wird das Kind größer (Makrosomie), was das Risiko von Geburtskomplikationen und –verletzungen erhöht. Weiterhin produziert der Fetus mehr Urin, was eine erhöhte Fruchtwassermenge zur Folge hat, die wiederum Auslöser für eine Frühgeburt sein kann.

Durch die bestehende Hyperinsulinämie als Reaktion des Feten auf den erhöhten Blutzucker, kann kurz nach der Geburt eine Hypoglykämie entstehen, welche mit der Gefahr einer neuropsychomotorischen Entwicklungsverzögerung einhergeht. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind im weiteren Leben an Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus erkrankt, ist außerdem erhöht.

### 1.7.4 Fettstoffwechsel

Durch den anhaltenden Nährstoffbedarf des Feten treten im Laufe der Schwangerschaft ebenfalls Veränderungen im Fettstoffwechsel ein. Innerhalb der ersten acht Wochen der Schwangerschaft ist ein Absinken der Triglyceride, freien Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipiden bei der Mutter zu beobachten. Danach steigt die Konzentration bis zur Geburt stetig an (Butte 2000, Darmady et al;1982).

Durch lipolytische Wirkung des HPL kann die Mutter einen Teil des ansteigenden Energiebedarfs auch über den Abbau der Fette decken. Korrelationen zwischen dem HPL-Spiegel und den Fettstoffwechselfparametern Triglyceride und Cholesterin konnte Feige (Feige et al; 1984) nachweisen. Es wird auch angenommen, dass die erhöhten Östrogenkonzentrationen und die fortschreitende Insulinresis-

tenz für die Erhöhung der Fettwerte im Serum verantwortlich sind (Butte 2000). Cholesterol wird in der Plazenta zu der Synthese von Steroidhormonen benötigt (Butte 2000).

Ein veränderter Kohlenhydratstoffwechsel während der Schwangerschaft induziert ebenfalls Veränderungen im Fettstoffwechsel. So wurde mehrmals nachgewiesen, dass Frauen mit Gestationsdiabetes höhere Triglyceridkonzentrationen haben, als gesunde Schwangere. (Couch et al; 1998, Koukkou et al; 1996, Di Cianni et al; 2005).

## 1.8 Schwangerschaftshormone und deren Wirkung auf den Stoffwechsel

Lange Zeit wurde angenommen, dass Schwangerschaftshormone selbst die fortschreitende Insulinresistenz in der Schwangerschaft verursachen. Mehrmals wurden die antiinsulinären Wirkungen von verschiedenen Schwangerschaftshormonen (humanes Plazentalaktogen, Östrogen, Progesteron, Cortisol, Prolaktin) im Tierversuch nachgewiesen (Kuhl 1998). Dabei wird durch zunehmende Ausschüttung der Schwangerschaftshormone die Betazellfunktion eingeschränkt und/oder die Insulinsensitivität im peripheren mütterlichen Gewebe heraufgesetzt.

Der unmittelbare Zusammenhang zwischen den Schwangerschaftshormonen und der Entstehung des GDM ist jedoch nicht eindeutig, denn Schwangerschaftshormone sind bei GDM-Schwangeren nicht signifikant erhöht (Grikorakis et al; 2000). Bei der Untersuchung von Grikorakis et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen ACTH, Cortisol, Growth hormone, insulin-like-growth factor-I, Prolaktin, Estradiol, Progesteron, hPL und hCG bei nicht-adipösen Schwangeren, die eine Glukosetoleranz entwickelt hatten und gesunden Schwangeren festgestellt werden.

Dieser Meinung sind auch Kirwan et al., die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Schwangerschaftshormone und den physiologischen Stoffwechselveränderungen gefunden haben, die im Extremfall zum Gestationsdiabetes führen können (Kirwan et al; 2002). Couch et al. kamen in ihrer Studie zu einem anderen Ergebnis (Couch et al; 1998). Sie konnten bei GDM-Frauen zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft auch höhere Plasmaprogesteron- und Prolaktinspiegel finden, was eine Beeinflussung der Glukosetoleranz durch Schwangerschaftshormone vermuten lässt.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse führten zu weiteren Studien, die zur Aufklärung der verantwortlichen Hormone für die Stoffwechselumstellungen in der Schwangerschaft führen sollen. In weiteren Untersuchungen zur Insulinresistenz der Mutter in der Schwangerschaft wurde das besondere Augenmerk auf mögliche Mediatoren geworfen, die eine Entwicklung der Insulinresistenz herbeiführen, begünstigen sowie vorhersagen könnten. Dabei wurde wiederholt Leptin, TNF- $\alpha$  und Adiponectin untersucht.

## 1.9 Wirkung von Leptin auf den Stoffwechsel

Wie bereits erwähnt, wurde in verschiedenen Studien ein Leptinanstieg während der Schwangerschaft, mit vorwiegender Synthese in der Plazenta, nachgewiesen. Es ist anzunehmen, dass dieser Leptinanstieg eine wichtige Rolle in der Regulierung verschiedener Stoffwechselfunktionen in der Schwangerschaft spielt. Zum Beispiel haben Schwangere mit einem Gestationsdiabetes mellitus (GDM) im Verlauf der Schwangerschaft signifikant höhere Leptinspiegel als eine vergleichbare Gruppe Schwangerer mit normaler Glukosetoleranz (Vitoratos et al., 2001).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Kirwan et al. (Kirwan et al; 2002) mit ihrer longitudinalen Studie über Leptin: Sie finden stark differierende Leptinspiegel zwischen mageren Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz (NGT) und adipösen Schwangeren mit GDM, jedoch nicht zwischen adipösen Schwangeren mit NGT und adipösen Schwangeren mit GDM jeweils in später Schwangerschaft.

Weiterhin korreliert der Leptinspiegel stark mit dem Body-Mass-Index (BMI) und der Fettmasse der schwangeren Frauen. Vor allem in früher Schwangerschaft korreliert der BMI stark mit Leptin, während im Verlauf der Schwangerschaft der Korrelationskoeffizient absinkt. Nach der Geburt findet man jedoch wieder eine starke Korrelation zwischen dem BMI und dem Serumleptin der Mutter (Schubring et al.; 1998).

Ob nun jedoch Leptin ein guter Indikator für die Entwicklung eines GDM ist, erscheint fraglich, da die Serumleptinwerte besser mit dem jeweiligen BMI zu korrelieren scheinen als mit der Veränderung des Glukosestoffwechsels (Kirwan et al; 2002). Somit bliebe auch während der Schwangerschaft Leptin eher ein Marker für vermehrte Fettmasse der Frauen.

## 1.10 Einfluss von Adiponectin auf den Stoffwechsel

Durch die insulinsensitivierende Wirkung, die Adiponectin hervorrufen soll, wurde auch Adiponectin im Zusammenhang mit dem GDM untersucht. Erste Hinweise, dass auch in der Schwangerschaft Adiponectin mit der Insulinresistenz in Verbindung steht, lieferten Ranheim et al. (Ranheim et al.; 2004), in deren Studie niedrigere Adiponectinspiegel bei Schwangeren mit GDM gemessen wurden als bei gesunden Schwangeren. Diese Frauen hatten einen prägraviden BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ . Der Vergleich zwischen Frauen mit GDM und normaler Glukosetoleranz mit einem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  ergab keinen signifikanten Unterschied.

Adiponectin, welches durch hypertrophe Fettzellen in der Sekretion gebremst werden soll, ist in der genannten Studie bei adipösen Schwangeren mit und ohne Glukosetoleranzstörung, sowie bei schlanken Schwangeren mit GDM im Vergleich zu den schlanken, gesunden Schwangeren auf einem niedri-

geren Level. Möglich ist also auch hier, dass nicht nur hypertrophe Fettzellen in die Adiponektinsekretion regulierend eingreifen, sondern auch andere Mechanismen.

### 1.11 TNF- $\alpha$ und der mütterliche Stoffwechsel

Die Funktion von TNF- $\alpha$  im Zusammenhang mit den Veränderungen des mütterlichen Stoffwechsels ist noch nicht vollständig geklärt. TNF- $\alpha$  wurde neben entzündlichen Prozessen auch mit der Entstehung des Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht. Es wird angenommen, dass dieses Zytokin bei der Verminderung der Insulinsensitivität über Änderungen der Signaltransduktion am Insulinrezeptor Diabetes Typ 2 hervorruft. (Liu et al; 1998, Saghizadeh et al; 1996).

Vor diesem Hintergrund wurde TNF- $\alpha$  auch im Zusammenhang mit dem veränderten Kohlenhydratstoffwechsel in der Schwangerschaft untersucht. Dabei konnte ein signifikanter Anstieg von TNF- $\alpha$  während der Schwangerschaft nachgewiesen werden (Winkler et al; 2002). Kirwan et al (Kirwan et al; 2002) wiesen eine inverse Korrelation zwischen Insulinsensitivität und TNF- $\alpha$  in später Schwangerschaft nach.

Im Vergleich dazu zeigte Winkler (Winkler et al; 2002) in seiner Studie mit GDM-Schwangeren, gesunden Schwangeren und nicht Schwangeren eine signifikant positive lineare Korrelation ( $p < 0,01$ ) zwischen TNF- $\alpha$  und dem BMI aller Frauen.

Die beobachteten Veränderungen von TNF- $\alpha$  in normaler Schwangerschaft, im Gegensatz zu einer Schwangerschaft mit eingeschränkter Glukosetoleranz, sind jedoch zweideutig, nicht zuletzt weil TNF- $\alpha$  genau wie Leptin vom Fettgewebe und der Plazenta synthetisiert und ausgeschüttet wird. Somit wäre TNF- $\alpha$  nur in Abhängigkeit von einem Übergewicht auch bei Frauen mit GDM erhöht. TNF- $\alpha$  wird einerseits unmittelbar mit dem Auftreten von GDM in Verbindung gebracht, andererseits wird betont, dass die Korrelationen des TNF- $\alpha$ -Anstiegs und der Entwicklung einer Insulinresistenz übergewichtsabhängig durch Adipozytokine hervorgerufen werden kann.

Da ein erhöhter BMI oft mit einer übergewichtsabhängigen Insulinresistenz einhergeht, sollte durch multivariate Analysen geklärt werden, inwieweit TNF- $\alpha$  nur durch einen erhöhten BMI ansteigt, oder ob dieser Anstieg auch unabhängig von der Fettmasse bei einer Insulinresistenz auftritt. Kirwan (Kirwan et al; 2002) konnte bei seiner kovariaten Analyse feststellen, dass TNF- $\alpha$  auch nach der Korrektur um die Fettmasse bei eingeschränkter Insulinresistenz signifikant höher ist.

Im Gegensatz dazu verlor sich die Signifikanz von TNF- $\alpha$  gegenüber der Insulinresistenz bei Winkler (Winkler et al; 2002) nach der Korrektur um den BMI und konnte in dieser Studie nur als übergewichtsabhängige Komponente bei der fortschreitenden Insulinresistenz der Schwangerschaft gewertet

werden. Somit bleibt dieser Punkt weiter ungeklärt. Die Funktion und die Regulation des TNF- $\alpha$ -Spiegels während der Schwangerschaft ist ebenfalls noch weitgehend unbekannt.

## **1.12 Einfluss der Hormone auf fetales Wachstum**

### **1.12.1 Einfluss der Schwangerschaftshormone auf das fetale Wachstum**

Hormone, die die fetoplazentare Einheit produziert sind unerlässlich für die fetale Entwicklung (Markestad et al; 1997). Inwieweit aber nun unterschiedliche HPL- und Östrogenspiegel während der Schwangerschaft auch mit dem fetalen Wachstum korrelieren untersuchte Markestad (1997). Es konnten Korrelationen zwischen dem Geburtsgewicht und HPL oder Östrogenspiegeln gefunden werden, jedoch war die Beziehung der Parameter zu schwach, um sicher SGA-Kinder (small for gestational age) anhand von niedrigen Hormonspiegeln vorhersagen zu können.

### **1.12.2 Leptin und seine Wirkung auf das fetale Wachstum**

Der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Leptinspiegel, dem Leptinspiegel im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht ist noch nicht eindeutig geklärt. Während Schubring (Schubring et al.; 1998) keine Korrelationen zwischen den Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum und im Nabelschnurblut fand, wiesen Ochoa (Ochoa et al; 2001) und Shaarawy (Shaarawy; 1999) diesen Zusammenhang nach. Außerdem konnten signifikant niedrigere Werte bei SGA-Kindern gefunden werden (Ochoa et al; 2001). Es wurde ebenfalls beschrieben, dass wiederum erhöhte Leptinspiegel während der Schwangerschaft das Risiko für LGA (large for gestational age)- Kinder steigern (Shaarawy; 1999). Leptin wird eine ähnliche Rolle wie den intrauterin wirksamen Wachstumshormonen zugesprochen.

### **1.12.3 C-Peptid und Insulin und deren Wirkung auf das fetale Wachstum**

Valensise et al (Valensise et al; 2002) untersuchten die nüchternen C-Peptidwerte und die Insulinwerte während eines oGTT (oraler Glukosetoleranztest). Es wurde angenommen, dass man aus diesen Werten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Gestationshypertonus und Makrosomie abschätzen kann. Es fand sich eine Korrelation zwischen der Insulinkonzentration und der Entwicklung eines Gestationshypertonus.

Außerdem ließ sich eine Korrelation zwischen C-Peptid-Spiegeln und fetalem Wachstum nachweisen, nicht jedoch mit Insulin. Diese Korrelation beruht möglicherweise auf der zehn Mal längeren Halbwertszeit des C-Peptids, während das C-Peptid an sich als biologisch unwirksam gilt. Erhöhte C-Peptid-Spiegel während einer Schwangerschaft könnten Hinweise auf ein erhöhtes fetales Wachstum geben.

### 1.13 Gewichtszunahme der Mutter

Die sichtbarste Veränderung während der Schwangerschaft ist die Gewichtszunahme von 10 – 16 kg bis zur Geburt. Dieser Zuwachs setzt sich aus Fetus, Plazenta, Fruchtwasser, Gebärmutter und Brustgewebe, intra- und extrazellulärem Wasser und mütterlichem Fett zusammen. Die Zunahme an Körperwasser ist für den intensiven Wasser- und Elektrolytstoffwechsel zwischen Mutter und Kind notwendig.

Die Gewichtszunahme der Frau während der Schwangerschaft erfolgt nicht kontinuierlich. Die geringste Zunahme pro Schwangerschaftswoche erfolgt im ersten Trimenon. Im zweiten Trimenon erfolgt eine beschleunigte Gewichtszunahme, die aber im dritten Teil der Schwangerschaft wieder nachlässt (Abrams et al; 1995). Weiterhin wird der Gewichtszuwachs von vielen Faktoren wie Alter, Parität, Gewicht vor der Schwangerschaft und Rauchen oder auch Diabetes beeinflusst (Abrams et al; 1995).

Interessant erscheint die Höhe der Gewichtszunahme, da diese mit dem fetalen Wachstum korreliert (Abrams et al; 1995, Abrams et al; 2000). Eine große Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ist häufiger mit der Geburt eines makrosomen Kindes ( $> 4500$  g) oder mit Large-for-gestational-age-Kindern assoziiert, aber auch mit Komplikationen wie Schwangerschaftsbluthochdruck, Geburtsverletzungen und mit einer höheren Sectiorate. Eine zu geringe Gewichtszunahme ( $< 2500$  g) ist andererseits mit einem höheren Risiko von reduzierten fetalem Wachstum und einem niedrigen Geburtsgewicht verbunden.

Nach den Empfehlungen des IOM (Institute of Medicine, 1990) sollten Frauen abhängig vom Ausgangsgewicht bzw. Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft verschieden an Gewicht während der Schwangerschaft zunehmen. Dabei sollte eine Frau mit einem normalen BMI (19,8 – 26,0) während der Schwangerschaft 11,5 – 16,0 kg zunehmen. Übergewichtige Frauen mit einem BMI  $> 26,0$  – 29,0 sollten nach den Empfehlungen nur 7 – 11,5 kg und untergewichtige Frauen (BMI  $< 19,8$ ) 12,5 – 18 kg zunehmen. Wie der Körper das Schwangerschaftsgewicht reguliert, und wieso einige Frauen extrem an Gewicht zunehmen, ist nicht bekannt.

### 1.14 Fragestellung dieser Arbeit

Die genannten gegensätzlichen Ergebnisse einiger Studien verlangen nach weiteren umfassenden Untersuchungen dieser Art. Die vorliegende Arbeit soll folgende Punkte bearbeiten:

- Wie verändern sich die Hormone HPL, Progesteron, Östrogen, Prolaktin, Insulin, Leptin, Adiponectin, TNF- $\alpha$  und C-Peptid im Verlauf der Schwangerschaft?

- In welchem Zusammenhang stehen Leptin, Adiponectin und TNF- $\alpha$  zum Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Mutter?
- Wie beeinflussen Leptin, Adiponectin und TNF- $\alpha$  das mütterliche Gewicht, den Gewichtszuwachs und die Fettmasse der Schwangeren?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Leptin, Adiponectin und TNF- $\alpha$  zum fetalen Wachstum?

