

4 Diskussion

4.1 Einführung und Fragestellung

Die Suche nach der Ursache des Gestationsdiabetes und der ansteigenden Insulinresistenz hat über die Schwangerschaftshormone hinaus zu möglichen Mediatoren wie Leptin, Adiponectin und TNF- α geführt. Auch wenn zunehmend Erkenntnisse zu diesen Adipozytokinen vorliegen, ist nicht ganz geklärt, wie sie im Einzelnen untereinander agieren und Einfluss auf den Stoffwechsel nehmen. So konnte gezeigt werden, dass Leptin während der Schwangerschaft ansteigt und postpartum auf prägravidem Spiegel abfällt. Leptin wird von Fettzellen und während der Schwangerschaft auch von der Plazenta gebildet. Bei einem Vergleich zwischen Gestationsdiabetikerinnen und gesunden Schwangeren fielen signifikant höhere Leptinspiegel bei den GDM-Schwangeren auf. Dies lässt einen Zusammenhang zwischen Leptin und dem Kohlenhydratstoffwechsel vermuten. Noch immer ist jedoch unklar, welche Rolle der Leptinanstieg im komplexen Zusammenspiel der Hormone normalerweise hat.

TNF- α , das in der Schwangerschaft eine ebenso ungeklärte Rolle einnimmt, wurde über eine Änderung der Signaltransduktion am Insulinrezeptor mit der Entstehung des Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht. Es konnte bisher eine inverse Korrelation zwischen Insulinsensitivität und TNF- α in später Schwangerschaft beschrieben werden.

Adiponectin wirkt insulinsensitivierend. Eine Verminderung von Adiponectin soll zu einer Insulinresistenz führen. Noch ist unklar, durch welche Mechanismen die Adiponectinsekretion gebremst wird (Meier et al.; 2004, Tschritter et al.; 2003).

Wie gezeigt werden konnte, sollen Leptin, Adiponectin, sowie TNF- α auch vom Körpergewicht bzw. der Fettmasse abhängig sein (Meier et al.; 2004, Kautzky-Willer et al.; 2001, Dandona et al.; 2004).

Die vorliegende Studie soll nun mögliche Interaktionen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel, Fettstoffwechsel und dem mütterlichen Gewicht mit den einzelnen Adipozytokinen bei einem fast gesunden Kollektiv von Schwangeren diskutieren und mit Ergebnissen jener Autoren vergleichen, die gesunde Schwangere mit GDM-Schwangerschaften verglichen haben. Mögliche Faktoren, die auf eine Insulinresistenz in der Schwangerschaft Einfluss nehmen können, sollen so anhand von 32 Probandinnen geprüft werden.

4.2 Probandinnendaten

Das Durchschnittsalter der Schwangeren zur Geburt betrug 29,5 Jahre. Dies spiegelt die Familienplanung in Deutschland wieder. Zirka ein Drittel der Frauen waren Zweit- oder Mehrpara, was sich eben-

falls auf das mittlere Alter von fast 30 Jahren auswirkt. Diese Daten sind mit bisher publizierten Studien vergleichbar (Hassink et al.; 1997: 28 Jahre, 9 Monate; Cseh et al. 2002: GDM: 28,0 Jahre, gesunde Schwangere: 26 Jahre; Highman et al.; 1998 : 30,1 Jahre).

Die Geburt erfolgte im Median in der 40+0 SSW. Die Sectiorate mit insgesamt 28 % liegt im Durchschnitt der Klinik. Vergleicht man die Frauen, die per Sectio entbunden haben, mit denen, die vaginal entbunden haben, sind keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter oder Geburtsgewicht zu erkennen.

Das Geschlechterverhältnis ist mit 18 männlichen gegenüber 14 weiblichen Neugeborenen etwas verschoben. Erwartungsgemäß sind die männlichen Neugeborenen etwas größer und schwerer als die weiblichen Neugeborenen.

4.3 Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztest

International schwanken die Angaben über die Häufigkeit des Gestationsdiabetes von < 1 % bis 20 % aller Schwangeren. Nicht zuletzt haben die unterschiedlichen Screeningverfahren, Screeninghäufigkeit und die verschiedenen Grenzwerte des Belastungstests zu diesen unterschiedlichen Angaben geführt.

In unserem Studienkollektiv entwickelte eine Frau (3,1%) einen Gestationsdiabetes, der sich erstmals in der 22. SSW als IGT und bei erneuter Testung in der 30. SSW als GDM manifestiert hatte.

Zehn weitere Frauen unseres Kollektivs entwickelten eine IGT, was 31 % des Kollektivs entspricht. Dieser hohe Anteil kommt sicher durch die viermalige Durchführung eines oGGTs im gesamten Schwangerschaftsverlauf zustande. Davon hatten allein fünf Frauen nur einmalig einen erhöhten Nüchternwert und sonst normale Blutzuckerwerte. Möglicherweise wurde durch die häufigere Testung, wie es unser Studiendesign vorgegeben hat, die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass einmalig erhöhte Blutzuckerspiegel entdeckt werden. Bereits Catalano et al. (Catalano et al; 1993) konnte eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit des oGGT in der Schwangerschaft nachweisen. Dabei wurde ein oGGT bei Schwangeren innerhalb einer Woche wiederholt. In 24 % (neun von 38) war die zuvor gestellte Diagnose nicht reproduzierbar. Verschiedene Einflüsse z.B. Stress wurden diskutiert. So waren bei Catalano et al. die Norepinephrinspiegel bei Schwangeren, die zuerst einen pathologischen und darauf einen normalen oGGT aufwiesen im Vergleich zu den Gruppen, die einen reproduzierbaren oGGT hatten, erhöht. In unserer Studie hatten allein in der 16. SSW drei Frauen erhöhte Nüchternwerte und eine Frau einen erhöhten 1-Stundenwert, die im weiteren Schwangerschaftsverlauf nicht wieder mit erhöhten Blutzuckerwerten auffielen. Auch hier ist bei der erstmaligen Durchführung des 4-tägigen Studienprotokolls eine Verfälschung der Werte durch Stresseinfluss denkbar.

4.4 Schwangerschaftshormone und Kohlenhydratstoffwechsel

Ältere Studien haben mehrmals beschrieben, dass Schwangerschaftshormone für die Insulinresistenz in der Schwangerschaft verantwortlich sind (Boden; 1996, Kühl et al; 1985). Ryan et al. konnten unter Einwirkung von hPL, Prolaktin und Progesteron eine Insulinresistenz in einer Adipozytenzellkultur von Ratten beobachten (Ryan et al; 1988).

Hornes (Hornes; 1985) beschreibt in seinem Review, dass die Schwangerschaftshormone für die Hyperinsulinämie verantwortlich sind, jedoch normalisieren die Insulinspiegel nicht die erhöhten Blutzuckerwerte, entsprechend einer Insulinresistenz. Die abgeschwächte Wirkung des Insulins soll wiederum durch den erhöhten Kortisolspiegel in der Schwangerschaft verursacht sein.

In unserer Untersuchung bestehen jedoch nur sehr vereinzelte Korrelationen zwischen den einigen Schwangerschaftshormonen und dem Nüchterninsulin, C-Peptid und dem Mittelwert der Blutzuckers-ticks. Diese Korrelationen sind teilweise negativ und positiv. Entgegen der bisherigen Meinung, dass die Höhe der Schwangerschaftshormone auch die Stärke der Insulinresistenz beeinflusst, ist umso mehr verwunderlich, dass signifikante negative Korrelationen vorhanden sind.

Es ist aber zu betonen, dass in den meisten Fällen in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Schwangerschaftshormone und dem Kohlenhydratstoffwechsel gefunden werden kann. Dies kann einerseits auf der geringen Fallzahl beruhen, andererseits ist bemerkenswert, dass Ryan et al. den genannten Zusammenhang *in vitro* nachwies. Kirwan et al. (Kirwan et al; 2002) konnten in ihrer Studie jedoch ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den Schwangerschaftshormonen und der Insulinresistenz in später Schwangerschaft herstellen.

Einen Einfluss der Hormone auf die Kohlenhydratstoffwechselveränderungen kann man mit unseren Ergebnissen zwar nicht vollständig ausschließen, doch würde man auch trotz der geringen Fallzahl in unserer Untersuchung einen größeren Zusammenhang erwarten. Es ist jedoch denkbar, dass Schwangerschaftshormone mit anderen Mediatoren ihren Teil zu der Stoffwechselveränderung beitragen.

4.5 Schwangerschaftshormone und Fettstoffwechsel

Einen Anstieg der Fettstoffwechselfparameter im Verlauf der Schwangerschaft wurde mehrmals in Studien beschrieben und können wir ebenfalls bestätigen (Butte 2000, Toescu et al; 2004). Ursache hierfür soll hauptsächlich die lipolytische Wirkung des HPL sein (Neulen et al; 1987, Williams et al; 1978).

Desoye et al. (Desoye et al; 1987) konnten in ihrer Untersuchung an 42 Schwangeren Korrelationen zwischen HPL, Östradiol und Progesteron mit Triglyceriden und Cholesterin im Verlauf der Schwangerschaft nachweisen. In unserer Untersuchung lässt sich lediglich ein signifikanter positiver Zusam-

mengang zwischen HPL und dem Cholesterinspiegel in der 22. und 30. SSW herstellen, mit der Höhe der Triglyceride nur in der 22. SSW. In der 36. SSW besteht eine positive Tendenz zur Korrelation zwischen Cholesterin und HPL, möglicherweise würde auch dieser Zusammenhang mit einer größeren Fallzahl signifikant.

Progesteron steht in unserer Untersuchung hauptsächlich mit der Höhe des HDL-Cholesterinanteils signifikant im Zusammenhang. Diese Beobachtung teilen auch andere Autoren (Desoye et al; 1987, Del Priore et al; 1993). Obwohl die Schwangerschaftshormone in unserer Untersuchung nicht durchgehend im Verlauf der Schwangerschaft mit dem Fettstoffwechsel korrelieren, was möglicherweise auf dem Fallzahlproblem beruht, ist anzunehmen, dass diese einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel haben.

4.6 BMI, Gewicht und Fettmasse und deren Zusammenhang mit Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Dass Übergewicht mit einer eingeschränkten Glukosetoleranz, erhöhten Blutfettwerten und weiteren Faktoren einhergeht, ist allgemein bekannt und wird oft unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst. Aber auch während der Schwangerschaft, bei der eine Zunahme des Körpergewichts und damit auch des BMI stattfindet, lässt sich ein Zusammenhang mit dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel herstellen (Ranheim et al.; 2004).

In unserer Studie lässt sich hauptsächlich ein Zusammenhang zwischen dem BMI, Körpergewicht oder Fettmasse mit der Höhe des Insulin- oder C-Peptidspiegels herstellen. Einige signifikante Korrelationen finden sich auch mit der Höhe der Blutzuckersticks- oder Blutzuckersensorenwerten. Offenbar hat jedoch die Höhe des BMI oder des Körperfetts keinen Einfluss auf den Nüchternblutzucker oder die Ergebnisse des oGGT, sowie die Fettstoffwechselfparameter.

4.7 Leptin

4.7.1 Leptinanstieg während der Schwangerschaft

Der Anstieg des Leptinspiegels und sein rapider Rückgang in der postpartalen Periode wurde mehrfach beschrieben (Sivan et al.; 1998, Highman et al.; 1998; Sattar et al., 1998). Die Leptinkonzentrationen steigen auch bei den von uns beobachteten Frauen bis zur 30. SSW signifikant an und sind bereits 6 Wochen postpartal auf ein Niveau unterhalb der 16. SSW abgefallen. Für die Ursache des Leptinanstiegs während der Schwangerschaft gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:

In einer Studie wurde die Zunahme der Fettmasse im Verlauf der Schwangerschaft für den Leptinanstieg verantwortlich gemacht, da Leptin aus Fettzellen sezerniert wird. Schubring et al. (Schubring

et al.; 1998) beschreibt, dass die Korrelationskoeffizienten zwischen BMI und Leptin bis zur späten Schwangerschaft hin absinken, weshalb die Fettmasse nicht der alleinige Grund für den starken Leptinanstieg in der Schwangerschaft sein kann. Highman et al. (Highman et al.; 1998) beschreiben den Anstieg des Leptinspiegels im Verhältnis zur Körperfettzunahme und konnten einen signifikanten Leptinanstieg in bereits früher Schwangerschaft nachweisen, bevor große Veränderungen des Körperfetts eintraten. Sie erklären den Leptinanstieg innerhalb der Schwangerschaft mit einer Leptinresistenz. Es bleibt jedoch unklar, wodurch die Leptinresistenz ausgelöst wird.

Im Gegensatz dazu schwanken in unserer Untersuchung die Korrelationen zwischen Fettmasse und Leptinkonzentrationen zwischen den einzelnen Untersuchungsintervallen zwar, eine Abnahme der Korrelation ist aber nicht zu erkennen (16. SSW: $r=0,585$; 22. SSW: $r=0,763$; 30. SSW: $r=0,523$, 36. SSW: $r=0,704$; 6. Wo. pp: $r=0,761$). In unserem Kollektiv bleibt auch das Verhältnis zwischen Plasmaleptin und dem Körperfett über die Schwangerschaft hin gleich, lediglich nach der Schwangerschaft fällt dieser Quotient signifikant ab. Es bleibt also zweifelhaft, ob der Leptinanstieg während der Schwangerschaft durch die Zunahme der Fettmasse bedingt ist. Ein Hinweis auf andere Faktoren ist neben den von Highman beschriebenen Beobachtungen der postpartale Abfall des Verhältnisses von Leptin zu Körperfett.

Die Leptinausschüttung soll durch Schwangerschaftshormone induziert sein. Die Stimulation von Fettzellen und deren Leptinausschüttung durch Östrogene und hCG konnte in vitro bereits nachgewiesen werden (Sivan et al.; 1998). Ebenfalls konnte in vitro eine höhere Leptinsekretion von isolierten Cytotrophoblastenzellen nach Östrogenbeimpfung nachgewiesen werden (Chardonens et al; 1999). In vivo gestaltet sich dieser Nachweis jedoch schwieriger: Schubring (Schubring et al.; 1998) konnte bei Schwangeren in einer longitudinalen Studie keinen Zusammenhang zwischen Leptinspiegeln und Estradiol, sowie freiem Testosteron nachweisen. Auch in unserer Untersuchung korrelieren die Leptinspiegel nicht mit den gemessenen Schwangerschaftshormonen (hPL, Östrogen, Progesteron und Prolaktin). Bei der Analyse, ob ein absoluter oder relativer Hormonanstieg innerhalb eines Zeitraumes von sechs oder acht Wochen einen Einfluss auf den nachfolgenden Leptinwert haben, konnten nur ganz vereinzelt Korrelationen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse können den Einfluss der Schwangerschaftshormone auf die Leptinsekretion nicht erhärten, jedoch auch nicht ganz ausschließen.

Der hohe Leptinspiegel kommt hauptsächlich durch plazentare Synthese und Ausschüttung zustande. Masuzaki (Masuzaki et al.; 1997) konnten die Synthese von Leptin in plazentaren Geweben durch den Nachweis von Leptin-mRNA beweisen. In ihrer Studie konnten sie einen starken Abfall des mütterlichen Leptins innerhalb von 24 Stunden nach Geburt auf vergleichbare Werte nicht schwangerer Frauen nachweisen. Dies legt nahe, dass ein Großteil des erhöhten Leptinspiegels in der Schwangerschaft durch die Leptinsynthese der Plazenta hervorgerufen wird. Wir können zwar das gemessene Leptin

nicht nach Syntheseort differenzieren, aber die Tatsache, dass sechs Wochen postpartum der Leptinspiegel stärker abgesunken ist als das Körperfett, macht eine wesentliche Synthese, die nicht vom Fettgewebe ausgeht, denkbar.

Die Leptinspiegel werden über Insulin beeinflusst. Einige Autoren verfolgen die Annahme, dass der ansteigende Leptinspiegel neben Regulationen durch Nahrungsaufnahme und Hormonveränderungen auch durch Insulin hervorgerufen wird. Dabei soll Insulin hauptsächlich die plazentare Sekretion von Leptin modulieren. Lepercq et al (Lepercq et al., 1998) untersuchten die Leptinexpression im Uterus. Bei Frauen mit Diabetes, die unter Insulintherapie standen, wurde eine vermehrte Expression von Leptin im Uterus gefunden. Sie folgern daraus, dass Insulin die plazentare Expression des ob-Gens erhöht und demzufolge die Leptinproduktion ansteigt. Vitoratos et al (Vitoratos et al., 2001) fand positive Korrelationen zwischen Insulin und Leptinspiegeln. Sie gehen aber von einer langfristigen Regulation von Leptin über Insulin aus, da auch drei Stunden nach einem 50 g-Glukosetest keine Änderung der Leptinspiegel messbar ist. Diese Annahme unterstützt die Studie von Vidal et al. (Vidal et al.; 1996), die keine Änderung der Genexpression im Bauchfettgewebe von dem ob- Gen, auf welchem Leptin kodiert ist, nach Fastenzeit und Insulinfusionen entdecken konnten.

Vitoratos et al.(Vitoratos et al., 2001) erklären ihre Korrelationen zwischen Insulinkonzentration bzw. der Schwere des Diabetes und Leptin, dass die Hyperglykämie in die Regulation der Leptinsynthese möglicherweise über Insulin eingreift. Diese Theorie bekräftigen auch andere Studien (Kershaw et al.; 2004; Kolaczynski et al.; 1996). Kolaczynski et al. konnte in seiner Studie zwar keine Veränderungen des Leptinspiegels durch Insulinstimulation innerhalb von 24 Stunden beweisen, jedoch konnte ein Langzeiteffekt von Insulin auf die Leptinproduktion in vivo und in vitro nachgewiesen werden. Sie schlussfolgern aus dieser Latenz zwischen Stimulation und Wirkung, dass Insulin die Expression des ob-Gens reguliert und somit indirekt auf die Leptinproduktion Einfluss nimmt. Ähnliche Ergebnisse präsentieren Wabitsch et al. (Wabitsch et al.), die menschlichen Adipozyten und deren Leptinsekretion und ob-Gen-Expression unter Insulin beobachteten. Auch sie konnten dosisabhängige Steigerungen der Leptinsekretion und der Genexpression des „obese- Gens“ beweisen. Die genannten Studien lassen vermuten, dass eine chronische Hyperinsulinämie die Leptinsekretion sowohl in den Adipozyten, als auch der Plazenta über die Expression des ob-Gens stimuliert.

Einige Autoren beschreiben jedoch, dass der Zusammenhang zwischen Insulin und Leptin möglicherweise in anderer Richtung, also über ursächlich hohe Leptinspiegel besteht:

Erhöhte Leptinspiegel führen zur Insulinresistenz und sekundär zu erhöhten Insulinspiegeln. Cseh et al. (Cseh et al. 2002) verglichen ebenfalls GDM-Schwangere und gesunde Schwangere hinsichtlich ihres BMI, C-Peptid und C-Peptid-Blutzucker-Ratio mit ihren Leptinwerten. Selbst nach der Korrektur um den beeinflussenden BMI blieben in beiden Gruppen signifikant positive Korrelationen zwischen dem C-Peptid-Spiegel und der Leptinkonzentration bestehen. C-Peptid als ein indirekter Marker für

Insulinresistenz, korrelierte in unserer Studie ebenfalls in der 22. und 30. SSW signifikant mit dem mütterlichen Leptinspiegel. Cseh et al. schlussfolgern aus diesem Zusammenhang, dass dies den Einfluss des Adipozytokins Leptin auf die Insulinresistenz widerspiegelt. Zur gleichen Hypothese gelangen Melczer et al. (Melczer et al.; 2003). Sie beobachteten bei gesunden Schwangeren eine ebenfalls signifikante positive Korrelation mit C-Peptid-Spiegeln zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft mit den Leptinspiegeln.

Konträre Ergebnisse liefern jedoch einige in-vitro Studien, die den Einfluss von Leptin auf die Insulinproduktion und Ausschüttung untersuchten (Frühbeck et al. 2000). Teilweise konnte kein direkter Effekt von Leptin auf die Insulinausschüttung bei Ratten nachgewiesen werden, andererseits existieren Arbeiten, in denen Leptin die Insulinsekretion inhibierte. Möglicherweise wird dieser Regelkreis in der Schwangerschaft durch die Leptinresistenz, welche durch Highman et al. postuliert wurde, durchbrochen. Andererseits wurden in einer weiteren in-vitro-Untersuchung humane Betazellen des Pankreas mit humanen Leptin beimpft und somit die Betazellfunktion beurteilt (Lupi et al.; 1999). Lupi et al. konnte einen Einfluss von physiologischen Leptinkonzentrationen auf die glukoseinduzierte Insulinsekretion beobachten. Jedoch konnte die Steigerung der Insulinsekretion nur bei längerer Beimpfung der Zellen mit Leptin beobachtet werden. Kurzzeitige Veränderungen des Leptinspiegels hatten keinen Einfluss auf die Betazellfunktion. In wieweit diese Theorien auch die schwangerschaftsinduzierte Insulinresistenz erklärt, bleibt offen.

In unserer Studie korreliert Insulin mit Leptin nur in der 22. SSW und 6 Wochen postpartum signifikant. Im Streudiagramm ist jedoch die Tendenz einer positiven Korrelation zu erkennen. Möglicherweise ist die geringe Fallzahl verantwortlich für die fehlende statistische Absicherung dieses Zusammenhangs. Der Zusammenhang zwischen Leptinkonzentrationen und der ansteigenden Insulinresistenz lässt sich möglicherweise bei einem Kollektiv mit nur einer GDM-Schwangeren nicht nachweisen, ist aber tendenziell vorhanden. Auch können wir anhand unserer Studie keine Aussage treffen, in welcher Richtung sich Insulin und Leptin beeinflussen.

Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Großteil des zirkulierenden Leptin in der Schwangerschaft plazentaren Ursprungs ist, bleibt der starke Zusammenhang mit der Fettmasse bestehen. Welche Mechanismen dennoch über das Körpergewicht und vor allem die Fettmasse während der Schwangerschaft in die Leptinsynthese eingreifen, bleibt zu klären. In weiteren Studien sollte ein Augenmerk darauf gerichtet sein, wie viel des zirkulierenden Leptins in der Plazenta gegenüber der Fettmasse sezerniert wird.

4.7.2 Leptin, Kohlenhydratstoffwechsel und Wechselwirkungen mit dem Gewicht

Wechselwirkungen zwischen Leptin, dem BMI und Kohlenhydratmetabolismus werden in mehreren Untersuchungen unterschiedlich interpretiert.

In einer ähnlichen Studie (Sattar et al., 1998) wurden 12 gesunde Schwangere, 9 Schwangere mit Präeklampsie mit 18 Nicht-Schwangeren bezüglich der Leptinspiegel verglichen. Während in dieser Studie die Leptinspiegel bereits in der 20. bis 30. SSW ihren Höchstwert im Verlauf der Schwangerschaft erreichten, ist in unserer Untersuchung ein Maximum des Leptinlevels in der 30. bis 36. SSW zu erkennen (Abb. 11: Longitudinale Leptinspiegel der einzelnen Schwangeren).

Die Untersuchung von Sattar et al. zeigte eine starke Abhängigkeit der Leptinspiegel von den angelegten Fettreserven in der Schwangerschaft. Er schlussfolgert, dass die ansteigenden Leptinkonzentrationen von der 20. bis zur 30. SSW simultan zu dem Fortschreiten der Fettakkumulation und Mobilisation verlaufen und weniger mit der fortschreitenden Insulinresistenz. Den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Leptinspiegeln verneinen Sattar et al., da die Leptinspiegel eher den Peak im Verlauf der Schwangerschaft erreichten, als die Insulinresistenz, obwohl diese in der Studie nicht extra untersucht wurde. Bei einem Zusammenhang zwischen Leptin und Insulinresistenz, hätten sie den Leptinpeak nahe dem Geburtstermin erwartet und nicht so zeitig. Zwei von den Frauen, die Sattar beobachtete, entwickelten Gestationsdiabetes. Selbst diese erreichten den Leptinpeak in der Mitte der Schwangerschaft mit danach abfallenden Werten. Daraus schlussfolgert er, dass Leptinkonzentrationen mehr in Beziehung zu Störungen der Fettakkumulation stehen. Diese Studie ist im Vergleich zu unserer interessant, da sie sich auch vorwiegend mit der Leptinkonzentration bei zunächst gesunden Schwangeren beschäftigt, um zu klären, welche physiologische Bedeutung der Leptinanstieg in der Schwangerschaft haben könnte. Leider wird diese Studie durch eine geringe Fallzahl und die fehlende parallele Erfassung der Blutzuckerwerte beeinträchtigt. Passend zu unseren Ergebnissen finden Sattar et al. einen Zusammenhang zwischen Leptin und BMI bzw. Fettmasse. Jedoch können wir keinen Verlust an Fettmasse in später Schwangerschaft gegenüber dem mittleren Trimenon feststellen, ebenso ist der Peak der Leptinkonzentration auf das letzte Trimenon der Schwangerschaft verlagert.

Kein signifikanter Unterschied konnte in einer Studie von Ranheim et al. (Ranheim et al.; 2004) zwischen Leptinspiegel Schwangerer mit GDM und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Jedoch konnte eine signifikante Differenz von Leptinspiegeln festgehalten werden, sobald das Kollektiv nach dem prägravidem BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$ und $> 25 \text{ kg/m}^2$) unterschieden wurde. Dies spricht ebenfalls dafür, dass der BMI doch den wesentlicheren Einfluss auf den Leptinspiegel hat.

Im Gegensatz dazu konnten jedoch zahlreiche Studien einen signifikanten Unterschied der Leptinkonzentrationen zwischen gesunden Schwangeren und Gestationsdiabetikerinnen nachweisen (Kautzky-Willer et al.; 2001, Vitoratos et al., 2001, Cseh et al. 2002). Vitoratos et al. gingen nicht auf den Zusammenhang zwischen BMI und Leptin nicht ein, obwohl sich die beiden Gruppen hinsichtlich des BMI zwar nicht signifikant unterscheiden, dennoch die GDM- Schwangeren im Durchschnitt einen höheren BMI haben.

Kautzky- Willer et al. konnten auch nach multipler Regressionsanalyse bei der alle Variablen miteinander bezogen wurden einen unabhängigen Einfluss von Blutzucker, HbA1c und BMI auf den Leptinspiegel aufdecken. Cseh et al (Cseh et al. 2002) konnte einen signifikanten Unterschied von BMI und Leptin bei gesunden Schwangeren, verglichen mit GDM-Schwangeren, beobachten. Auch nach Korrektur um den BMI blieb die Leptinkonzentration bei den Gestationsdiabetikerinnen signifikant höher.

Zur besseren Beurteilung von möglichen Unterschieden, die im Zusammenhang mit der Höhe des Leptinspiegels stehen könnten, wurde unser Studienkollektiv nach der Höhe des Leptinspiegels im Verlauf der Schwangerschaft eingeteilt. Als Grenze diente hierbei das 75. Perzentil (Abb. 11: Longitudinale Leptinspiegel der einzelnen Schwangeren, Tab. 15: Gruppen nach Leptinspiegel). Bei der getrennten Beobachtung der beiden Gruppen nach der Höhe des Leptinspiegels hinsichtlich der Parameter, die von Leptin beeinflusst werden und der Parameter, die Leptin beeinflussen, fallen nur signifikante Unterschiede beim Alter der Frauen und der gemessenen Fettmasse auf. Nicht durchgehend signifikante, dennoch tendenziell höhere Werte weisen die Frauen in der Gruppe des höheren Leptinspiegels hinsichtlich ihres Gewichts und auch ihres BMI auf.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den von uns erfassten indirekten Markern für Insulinresistenz (Insulin, C-Peptid) und den Blutzuckerwerten finden lassen, die mit verschiedenen Methoden erfasst wurden. Es ist lediglich eine Tendenz von höheren Blutzuckerwerten bei der Gruppe von Frauen mit einem Leptinspiegeln unter dem 75. Perzentil während des oGTT zu erkennen. Diese Tendenz ist überraschenderweise genau gegensätzlich zu den erwarteten Werten, wonach die Frauen mit den höheren Leptinspiegeln die höheren Blutzuckerwerte haben sollten.

Auch in der Korrelationsanalyse kann der Zusammenhang von Leptin und der Fettmasse, dem Körpergewicht und dem BMI der Frauen in unserem Kollektiv bestätigt werden. Eine Einflussnahme von Leptin auf den Blutzuckerspiegel ist nicht nachweisbar. Die Korrelation von Leptin mit Insulin und C-Peptid lässt sich in einigen Untersuchungsintervallen signifikant nachweisen. Diese Zusammenhänge beruhen jedoch auf einer Scheinkorrelation, da beide die Variablen BMI-abhängig sind. Erfolgt die Korrelationberechnung um den BMI korrigiert, bleibt kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leptin und Insulin oder C-Peptid bestehen.

Mehrmals wurden höhere Leptinspiegel bei GDM-Schwangeren im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen, jedoch kann bei der alleinigen Betrachtung vorwiegend gesunder Schwangerer kein Zusammenhang zwischen Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels und der Leptinspiegel beobachtet werden. Denkbar sind aber weitere Mechanismen, die zu einer Leptinerhöhung bei GDM führen, oder welche Leptinspiegel bei Insulinresistenz erhöhen.

4.7.3 Leptin und Fettstoffwechsel

Regulationen des Fettstoffwechsels durch Leptin können über zwei Wege erfolgen: Der Fettstoffwechsel kann indirekt über das zentrale Nervensystem und sympathische Nerven oder über eine Schilddrüsenaktivierung erfolgen, aber auch direkt an den peripheren Zellen beeinflusst werden (Reidy et al.; 2000).

Reidy et al. (Reidy et al.; 2002) konnten bei Kaninchen einen lipolytischen Effekt mit Anstieg der Triglyceriden und freien Fettsäuren durch Leptin nachweisen. Eine weitere in-vitro-Studie (Wang et al.; 1999) konnte den direkten Einfluss vom Leptin auf ausgereifte Adipozyten belegen, und damit die direkte Wirkung auf peripheres Gewebe nachweisen, da zentrale Einflüsse hier ausgeschlossen waren. Inwieweit in-vitro-Studien oder Tierexperimente die Regulationsmechanismen beim Menschen erklären, bleibt noch offen.

Dass der Anstieg des Leptinspiegels im Verlauf der Schwangerschaft auch mit dem Ansteigen der Triglyceride, Cholesterin und dem HDL- und LDL-Cholesterin im Zusammenhang steht lässt sich mit unserer Studienpopulation in der Korrelationsanalyse nicht belegen, obwohl einige Tendenzen nachweisbar sind, die jedoch nicht statistisch signifikant werden. Möglicherweise ist unsere Studienpopulation zu klein, oder die Differenzen zwischen Minimal- und Maximalwerten bei Leptin- oder Blutfettspiegeln zu gering, als dass daraus statistisch stabile Korrelationen entstehen. Es wäre aber vorstellbar, dass Leptin physiologisch in der Schwangerschaft direkt oder indirekt Fett mobilisiert, damit dieses im Blut als Nahrung für den heranwachsenden Fetus zur Verfügung steht.

4.7.4 Leptin und fetales Wachstum

Inwieweit Leptin als ein plazentares Hormon Einfluss auf das fetale Wachstum haben könnte, soll im Nachfolgenden diskutiert werden. Einige Autoren konnten keine Korrelation zwischen mütterlichen und fetalen Leptinspiegeln nachweisen (Schubring et al.; 1997, Hassink et al.; 1997). Auch wurde kein Zusammenhang zwischen den mütterlichen Leptinspiegeln und dem Geburtsgewicht gefunden (Schubring et al.; 1997, Nanz 2004).

Interessanterweise korrelieren jedoch Leptinspiegel in Nabelvene und Nabelarterie und diese mit dem Geburtsgewicht, subkutanen Fettgewebe am Arm oder dem BMI der Neugeborenen (Schubring et al.; 1997, Hassink et al.; 1997). Somit scheint die mütterliche Leptinregulation von der des Fetus abgeschnitten zu sein. Der Fetus produziert sein eigenes Leptin in seinem Fettgewebe und bezieht plazentares Leptin. Die Konzentrationen in der Nabelarterie sind signifikant höher als in der Nabelvene, was für eine fetale Leptinsynthese spricht, die größer als die plazentare Sekretion ist. Fetales Leptin korreliert gut mit dem Geburtsgewicht und kann als Signal für die eigenen Fettreserven oder als Regulator für fetales Wachstum angesehen werden.

Leider fehlt unserer Studie der Aspekt der fetalen Leptinkonzentrationen. Die fehlende Korrelation zwischen maternalem Leptin und fetalem Wachstum lässt sich somit aber anhand anderer Studien genügend erklären.

Im Gegensatz dazu finden Cseh et al. (Cseh et al. 2002) signifikante negative Korrelationen zwischen dem mütterlichen Leptinspiegel und dem Kopfumfang bei 20 Neugeborenen gesunder Mütter. In der Vergleichsgruppe mit 30 Gestationsdiabetikerinnen lassen sich ebenfalls signifikante negative Korrelationen mit dem Kopfumfang, Länge und Körpergewicht ihrer Neugeborenen beobachten. Da in beiden Gruppen der Kopfumfang mit dem mütterlichen Leptinspiegel negativ korreliert, schlussfolgern die Autoren, dass Leptin eine regulierende Funktion beim fetalen Wachstum innehaben könnte. Da aber auch bei den GDM-Schwangeren das mütterliche C-Peptid negativ mit dem Kopfumfang, der Länge und dem Geburtsgewicht korreliert, könnte auch die Insulinresistenz an sich einen hemmenden Einfluss auf den Feten haben. Ob nun die Zytokine (Leptin und TNF- α) oder die Insulinresistenz einen Einfluss auf den Feten haben sollen, bleibt in dieser Untersuchung unklar, eine multivariate Analyse hätte diesen Punkt vielleicht klären können. Zumindest geben neuere Studien aber Hinweise darauf, dass auch Leptin über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems die Bildung von Knochen beeinflusst (Cock et al.; 2003). In einer weiteren Arbeit konnte ein hemmender Einfluss von Leptin auf die Knochenbildung über die hypothalamische Verschaltung bei Mäusen nachgewiesen werden (Ducy et al.; 2000). Ob dennoch der mütterliche Leptinspiegel, der ja wie in anderen Studien mehrmals nachgewiesen nicht mit dem fetalen Leptinspiegel korreliert, einen Einfluss auf das fetale Wachstum hat, bleibt fraglich. Vielmehr wird die Insulinresistenz Einfluss auf die fetale Entwicklung nehmen.

Eine andere Theorie verfolgten Vitoratos et al (Vitoratos et al., 2001). Sie untersuchten Frauen mit Gestationsdiabetes und gesunde Schwangere hinsichtlich ihres Leptinspiegels und dem Geburtsgewicht der Kinder. Wie schon erwähnt fand er in der GDM-Gruppe erhöhte Leptinspiegel, die mit Insulin korrelierten. Die Geburtsgewichte der Kinder beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Er stellt darüber die Hypothese auf, dass in einer hyperglykämischen Schwangerschaft erhöhte Leptinspiegel ebenfalls erhöhte Insulinkonzentrationen antagonisieren, um eine fetale Makrosomie zu verhindern. Diese Argumentation ist sehr mutig und bedarf eines genaueren Nachweises, in welcher Weise Leptin Insulin antagonisieren kann. Immerhin liegen Hinweise über einen bremsenden Effekt von Leptin auf die insulin-induzierte Lipogenese in den Fettzellen vor (Reidy et al.; 2000). Über diesen Weg wäre auch beim Feten eine Wachstumsregulierung denkbar, zumal Vitoratos mütterliche Leptin- und Insulinspiegel untersuchte und nicht die der Feten. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Frauen mit GDM durch entsprechende Diät oder Behandlung vor einer Makrosomie oder einer Frühgeburt geschützt wurden und daher kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Geburtsgewichts der beiden Gruppen zu beobachten war.

Wir konnten in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Serumleptinspiegel und dem fetalen Wachstum oder dem Geburtsgewicht herstellen. So spricht einiges dafür, dass fetales Wachstum nicht über mütterliche Leptinspiegel reguliert wird. Es überwiegen die Studien, die den mütterlichen Leptinkreislauf getrennt vom fetalen Leptinhaushalt betrachten. Eine direkte Beeinflussung des Kindeswachstums durch mütterliche Leptinspiegel scheint unwahrscheinlich.

4.8 Adiponectin

4.8.1 Adiponectinspiegel im Schwangerschaftsverlauf

Welche Bedeutung Adiponectin in der Schwangerschaft hat, ist ebenfalls noch nicht hinreichend geklärt. In unserem Schwangerenkollektiv fiel der Adiponectinspiegel bis zur 30. SSW signifikant ab. Bemerkenswert ist der geringe Abfall und die große Spannbreite innerhalb des Kollektivs. Einen Abfall der Serumspiegel mit zunehmender Schwangerschaft konnten auch Cseh et al. (Cseh et al.; 2004) nachweisen. Im Gegensatz zu unserer longitudinalen Studie wurden bei Cseh et al. Frauen mit unterschiedlich fortgeschrittener Schwangerschaft verglichen und nicht einzelne Frauen mehrmals in der Schwangerschaft untersucht. Cseh et al. fanden signifikant niedrigere Adiponectinwerte im zweiten und dritten Trimenon, verglichen mit dem Ersten.

4.8.2 Schwangerschaftshormone und Adiponectin

In vitro konnte eine Stimulation der Adipozyten durch eine Steigerung der Leptinsekretion nachgewiesen werden (Sivan et al., 1998). Vorstellbar wäre also auch, dass Schwangerschaftshormone in die Synthese und Sekretion von Adiponectin eingreifen. Diesen direkten Zusammenhang konnten wir anhand des Studienkollektivs jedoch nicht nachweisen. Möglicherweise ist die Schwankungsbreite der einzelnen Schwangerschaftshormone in einem Kollektiv vorwiegend gesunder Schwangerer zu gering, um einen Effekt auf den Adiponectinspiegel zu erkennen. Dennoch gibt es Hinweise, dass ein hormoneller Einfluss auf die Adiponectinsekretion existiert. In einer Studie von Matsubara et al. haben Frauen über 55 Jahre höhere Adiponectinspiegel als Frauen unter 40 Jahre oder zwischen 40 und 55 Jahren (Matsubara et al; 2002). Für die weitere Forschung könnte eine Untersuchung der Adiponectinsekretion der Adipozyten unter Beeimpfung mit Schwangerschafts- oder Sexualhormone ein neuer Ansatz sein.

4.8.3 Adiponectin und der Zusammenhang mit dem Kohlenhydratstoffwechsel und dem mütterlichen Gewicht

Es existieren mehrere Studien, die eine Abhängigkeit des Adiponectinspiegels von der Fettmasse und dem BMI beschreiben (Yildiz et al.; 2004, Ranheim et al.; 2004, Cseh et al.; 2004).

In der Korrelationsanalyse findet sich zwischen BMI und Adiponectin in unserem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang im Verlauf der Schwangerschaft. Der fehlende Nachweis in unserer Studie ist möglicherweise wieder ein Fallzahlproblem. Bei getrennter Betrachtung unseres Kollektivs nach dem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ in der 16. SSW (Die prägraviden Gewichtsangaben waren uns zu ungenau.) ist jedoch auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Adiponectinspiegel zu erkennen. Dies widerspricht den Ergebnissen von Ranheim et al. (Ranheim et al.; 2004), die Adiponectinspiegel schwangerer Frauen im dritten Trimenon untersuchten. Das Kollektiv von 51 Frauen wurde nach dem prägravidem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ eingeteilt. Dabei wiesen die schlankeren Frauen signifikant höhere Adiponectinspiegel auf. Außerdem konnte diese Studie zeigen, dass Frauen mit einem prägravidem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ unabhängig davon, ob sie an GDM erkrankt waren oder nicht, sowie schlanke Gestationsdiabetikerinnen signifikant niedrigere Adiponectinspiegel als schlanke Schwangere ohne Kohlenhydratintoleranz aufwiesen. Niedrige Adiponectinspiegel sind demnach mit Übergewicht und Gestationsdiabetes assoziiert, wobei bei erniedrigten Adiponectinspiegeln nicht zwingend ein Gestationsdiabetes entstehen muss.

Ranheim et al. schlussfolgern aus diesen Daten, dass übergewichtige normoglykämische Schwangere, als „Borderline-Diabetiker“ anzusehen sind, da sie zusätzlich signifikant höhere Insulin und C-Peptid-Spiegel verglichen mit der schlanken Kontrollgruppe aufweisen. In unserer Studie lässt auch die Einteilung nach normoglykämischen Frauen und Frauen mit GDM und IGT, keine niedrigeren Adiponectinlevel bei der IGT/GDM-Gruppe erkennen, als bei den normoglykämischen Frauen. Ganz im Gegenteil: In der 16. SSW haben die IGT/GDM-Frauen sogar signifikant höhere Adiponectinwerte. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft hat die IGT/GDM- Gruppe erstaunlicherweise höhere Adiponectinlevel als die gesunde Kontrollgruppe, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant wird. Diese Ergebnisse stehen ganz im Gegensatz zu den Studien, die bei Insulinresistenz und GDM niedrige Adiponectinlevel nachweisen konnten. Betrachtet man die Adiponectinlevel unserer einzigen GDM-Schwangeren, so liegen diese immerhin wie erwartet unterhalb der 25. Perzentilgrenze und sind konkordant zu anderen Studien. Erstaunlich hingegen ist, dass weiterhin alle zehn Frauen mit IGT keine Adiponectinwerte unterhalb des 25. Perzentil aufweisen. Offenbar macht sich eine nur eingeschränkte Glukosetoleranz noch nicht mit einer Erniedrigung des Adiponectinspiegel bemerkbar.

In einer umfangreichen Studie von Tschritter et al. (Tschritter et al.; 2003) konnten positive Korrelationen zwischen Adiponectinwerten und der Insulinsensitivität nachgewiesen werden. Negative Korrelationen finden sich auch hier wie erwartet, zwischen Adiponectin und dem BMI, sowie dem Fettanteil. Interessant an der Studie von Tschritter ist, dass die Insulinsensitivität auch nach Korrektur um BMI, Körperfett, Geschlecht signifikant positiv mit Adiponectin korreliert. Somit wird ein niedriger Adiponectinspiegel als BMI-unabhängiger Marker für Insulinresistenz postuliert. Diese Annahme konnte in einer weiteren Studie von Abbasi et al.(Abbasi et al.;2004) bestätigt werden, wo übergewichtige und normgewichtige insulinresistente Probanden gegenüber ihren übergewichtigen und normgewichtigen

Kontrollen niedrigere Adiponectinspiegel aufweisen. Signifikante Unterschiede des Adiponectinspiegels zwischen übergewichtigen und normgewichtigen Probanden bestehen in beiden Gruppen nicht. Gegensätzliche Ergebnisse beschreiben Martin et al. (Martin et al; 2005), die einen Zusammenhang zwischen Insulin und Adiponectin nur bei übergewichtigen Personen feststellen konnten. In angeführter Studie unterscheiden sich Adiponectinspiegel der schlanken Personen gegenüber der übergewichtigen Personen signifikant, jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen Insulin und Adiponectin bei den schlanken Personen festgestellt werden. Es gibt also Hinweise, dass Adiponectin nicht unabhängig vom Körpergewicht mit dem Kohlenhydratstoffwechsel interagiert. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Martin et al., dass die Assoziation zwischen Adiponectin und Kohlenhydratstoffwechsel nur bei Übergewichtigen zu finden ist, lassen sich die fehlenden Korrelationen in unserem vorwiegend schlanken Kollektiv erklären.

Dass aber auch Adiponectin im Zusammenhang mit der schwangerschaftsinduzierten Insulinresistenz steht, belegen ebenso Cseh et al. (Cseh et al.; 2004). Sie fanden negative Korrelationen der Adiponectinspiegel mit dem ansteigenden C-Peptid-Spiegeln und der C-Peptid-Blutzucker-Ratio bei GDM-Schwangeren und gesunden Schwangeren. Signifikant niedrigere Adiponectinlevel wiesen die von Cseh et al. untersuchten insulinbehandelten Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich zu den nichtdiabetischen Schwangeren auf.

Betrachtet man die Korrelationen zwischen Adiponectin und Insulin, sowie C-Peptid in unserer Untersuchung, lassen sich im Gegensatz zu Cseh et al. in unserer Studie keine Korrelationen nachweisen. Interessant ist dennoch, dass nur in der 16. SSW eine tendenzielle negative Korrelation zwischen Adiponectin und Insulin oder C-Peptid vorliegt, wie sie andere Studien beschreiben. Warum sich dieser Zusammenhang mit fortschreitender Schwangerschaft verliert, ist unklar.

Dass Hyperinsulinämie und Hypoadiponectinämie im Zusammenhang stehen, wurde in genannten Studien genügend belegt. Ob nun wiederum Adiponectin durch Insulin beeinflusst wird, oder ob Adiponectin in den Insulinhaushalt eingreift, bleibt strittig und ähnelt der Diskussion bei Leptin. Durch Insulingabe konnte eine verminderte Adiponectinsekretion (Möhlhlig et al; 2002) oder eine verminderte Genexpression von Adiponectin (Fassbauer et al; 2002) nachgewiesen werden. Die Mechanismen für diesen Abfall des Serumadiponectinspiegels sind jedoch noch weitgehend unklar.

Somit könnte ein Adiponectinabfall eine Begleiterscheinung der Hyperinsulinämie sein. Dies könnte auch den Adiponectinabfall im Wechselspiel mit ansteigenden Insulinspiegeln während der Schwangerschaft erklären, wengleich tendenzielle Korrelation zwischen Adiponectin und Insulin wie bereits erwähnt nur in der 16. SSW auftreten. Dass Adiponectin selbst Einfluss auf die Insulinsensitivität hat, ist jedoch ebenfalls in einigen Studien beschrieben.

Es gibt Hinweise, dass ein niedriger Adiponectinspiegel einer verminderten Insulinresistenz vorausgeht. Stefan et al. (Stefan et al.; 2002) konnten bei Menschen nachweisen, dass niedrige Adiponec-

tinspiegel nicht nur mit einer eingeschränkten Insulinsensitivität assoziiert sind, sondern dieser vorausgehen. Es ist anzunehmen, dass bei einem Mangel von Adiponectin und bei einer folgenden Insulinresistenz reaktiv mehr Insulin ausgeschüttet wird. Möglicherweise kann über diesen Weg auch der Zusammenhang zwischen verminderten Adiponectinspiegeln und Hyperinsulinämie erklärt werden.

In einer ähnlichen Studie konnten Berg et al. (Berg et al.; 2001) durch Adiponectininjektionen bei Mäusen einen signifikanten Glukoseabfall beobachten, der Insulinspiegel an sich veränderte sich jedoch nicht. Die Autoren schlussfolgern, dass Adiponectin die Wirkung des Insulins verbessert, die hepatische Glukoseproduktion gebremst und der Serumglukosespiegel vermindert wird.

Ein weiterer Beleg für die Wirkung von Adiponectin lieferten Yamauchi et al. (Yamauchi et al. 2001). Bei übergewichtigen Mäusen mit einer Insulinresistenz und Hypoadiponectämie konnte durch die Substitution von Adiponectin die Insulinresistenz vermindert werden.

Weitere Studien bei Menschen untermauern auch die genannten Experimente. In einer prospektiven Studie von Williams et al. (Williams et al.; 2004) wurde Adiponectin als neuer Marker für Gestationsdiabetes bewertet. Gestationsdiabetikerinnen (n = 41) wiesen gegenüber den Kontrollen (n = 70) signifikant niedrigere Adiponectinspiegel auf (4,4 vs. 8,1 µg/ml, p < 0,001). Von den Gestationsdiabetikerinnen hatten 73 % und von den Kontrollen nur 33 % Adiponectinwerte < 6,4 µg/ml. Schwangere mit niedrigen Adiponectinspiegeln (< 6,4 µg/ml) im ersten Trimester entwickelten 4,6 mal häufiger eine Glukoseintoleranz als Schwangere mit normalen Adiponectinspiegeln. Da auch hier der Abfall des Adiponectinspiegels der Diagnose GDM vorausgeht, könnte man schlussfolgern, dass Adiponectinmangel zur Insulinresistenz führt. In dieser Studie wurden jedoch keine Insulin- oder C-Peptid-Spiegel bestimmt, möglicherweise existierte neben der Hypoadiponectinämie bereits eine Hyperinsulinämie, welche den Abfall des Adiponectinspiegels verursacht hat.

Zusammenfassend kann man bei einer repräsentativen Anzahl von Probanden (Tschritter et al.; 2003) einen Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Adiponectin unabhängig vom BMI nachweisen. In Studien, die Schwangere und Adiponectinspiegel bezüglich ihrer Insulinresistenz untersuchten, konnten niedrige Adiponectinspiegel sowohl bei übergewichtigen diabetischen und nichtdiabetischen Schwangeren, aber auch bei schlanken diabetischen Schwangeren gefunden werden. Ebenso lassen sich negative Korrelationen zwischen Adiponectin und C-Peptid-Spiegeln sowie der C-Peptid-Blutzucker-Ratio nachweisen (Cseh et al.; 2004). Die Adiponectinwerte unseres vorwiegend gesunden untersuchten Kollektivs können jedoch die bereits beschriebenen Zusammenhänge bezüglich der Insulinresistenz oder BMI der erwähnten Studien nicht bestätigen.

Die vorliegenden Studien weisen zwar auf Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz verbunden mit Hyperinsulinämie und Adiponectinmangel hin, jedoch existieren keine konkreten Hinweise in welcher Richtung sich Adiponectin und Insulin beeinflussen. Vielmehr ist sowohl eine Verminderung von Adi-

ponectin durch Insulin (Möhlig et al; 2002, Fassbauer et al; 2002), als auch eine Insulinresistenz aufgrund eines Adiponectinmangels denkbar (Berg et al.; 2001, Stefan et al.; 2002, Yamauchi et al.2001).

4.8.4 Adiponectin und Fettstoffwechsel

Mehrmals wurde bereits auch der Zusammenhang zwischen dem Fettstoffwechsel und den Adiponectinspiegeln beschrieben. Baratta et al (Baratta et al; 2004) konnten negative Korrelationen zwischen Adiponectin und Triglyceriden und positive Korrelationen zwischen Adiponectin und HDL-Cholesterin bei 242 nicht schwangeren Probanden nachweisen. Außerdem untersuchten sie bei 92 Probanden das Verhalten des Adiponectinspiegels nach Gewichtsverlust bezüglich der Blutfettwerte und Insulinsensitivität. Interessanterweise korreliert nach der Gewichtsabnahme die Veränderung der Adiponectinspiegel mit der Änderung der Blutfettwerte, jedoch nicht mit einer Erhöhung der Insulinsensitivität. Sie schlussfolgern, dass Adiponectinspiegel direkt den Fettstoffwechsel beeinflussen unabhängig von dem Gewichtsverlust, BMI und der Insulinsensitivität der Probanden.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Matsubara et al. (Matsubara et al; 2002), die Blutfette und Adiponectinspiegel bei 352 Frauen jeden Alters untersucht hatten. In dieser Studie konnte ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Triglyceriden und Adiponectin, sowie eine positive Korrelation zwischen Adiponectin und HDL-Cholesterin nachgewiesen werden. Diese Korrelationen erhärten sich nach der Korrektur um den BMI oder der Fettmasse.

Weitere Studien belegen ebenfalls die negative Korrelation zwischen Adiponectin und Triglyceriden, sowie die positive Korrelation zwischen Adiponectin und HDL-Cholesterin bei Männern mit Typ 2 Diabetes mellitus (Schulze et al; 2004). Auch konnte die Stärke der Korrelationen in Abhängigkeit vom BMI von Martin et al. (Martin et al; 2005) nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine Verstärkung der Korrelationskoeffizienten je höher der BMI bei den Personen war.

In unserer Untersuchung konnte ebenfalls über den gesamten Schwangerschaftsverlauf eine signifikante negative Korrelation zwischen Adiponectin und den Triglyceriden beobachtet werden. Auch die HDL- Fraktion des Cholesterin korreliert tendenziell positiv, in der späten Schwangerschaft und 6 Wochen postpartum werden diese Korrelationen auch signifikant. Korrelationen zwischen Gesamt-Cholesterin oder LDL-Cholesterin und Adiponectin konnten wir nicht nachweisen. Somit kann man die bekannten Zusammenhänge auch auf den „metabolischen Ausnahmezustand Schwangerschaft“ übertragen, welche eine starke Erhöhung der Triglyceride mit sich bringt.

Über den Einfluss des Adiponectins auf die Fette wird in einem Review (Beltowski; 2003) beschrieben, dass Adiponectin Triglyceride beschleunigte Fettsäureoxidation im Muskel reduziert. Das könnte im Umkehrschluss bedeuten, dass niedrigere Adiponectinspiegel in der Schwangerschaft die Fettsäureoxidation im Muskel bremsen und somit vermehrt Triglyceride im Blut vorhanden sind, die dem Fetus über den plazentaren Austausch angeboten werden können. Dennoch bleibt ungeklärt, worüber

die Absenkung des Adiponectinspiegels in der Schwangerschaft reguliert wird, wenn denkbare Einflüsse wie Fettmasse, Schwangerschaftshormone und Insulin in unserer Untersuchung keine eindeutigen Zusammenhänge erkennen lassen.

4.8.5 Adiponectin und fetales Wachstum

Ähnlich der Ergebnisse bei Leptin, lassen sich keine Zusammenhänge zwischen den maternalen Adiponectinspiegeln und dem fetalen Wachstum oder dem Geburtsgewicht in unserer Studiengruppe nachweisen.

Die einzige signifikante Korrelation in unserem Kollektiv besteht zwischen dem Adiponectinspiegel der 16. SSW und dem Geburtsgewicht ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Dieser Zusammenhang verliert sich im Verlauf der Schwangerschaft. Auch Cseh et al. beschreibt (Cseh et al.; 2004) positive Korrelationen zwischen mütterlichen Adiponectinspiegeln und dem Geburtsgewicht von gesunden und GDM-Schwangeren. Diese Ergebnisse basieren jedoch nur auf einmaligen Adiponectinbestimmungen während der Schwangerschaft, die aber um das Gestationsalter korrigiert wurden, da auch Cseh et al. einen signifikanten Abfall von Adiponectin mit Zunahme der Trimester beobachten konnte. Die Blutproben der GDM-Schwangeren wurden im Mittel in der $27,35 \pm 6,15$ SSW, der gesunden Schwangeren in der $23,17 \pm 10,91$ SSW entnommen.

Es spricht jedoch einiges dagegen, dass das mütterliche Adiponectin einen Einfluss auf fetales Wachstum hat: Mehrere Studien finden keine Korrelationen zwischen den Adiponectinkonzentrationen im Nabelschnurblut und im mütterlichen Serum (Chan et al; 2004, Sivan et al; 2003). Die Konzentrationen von Adiponectin im Nabelschnurblut sind zwei- bis dreimal höher verglichen mit den mütterlichen Serumkonzentrationen (Chan et al; 2004, Lindsay et al; 2003, Sivan et al; 2003). Es ist denkbar, dass beim Fetus eigene Quellen und Regulationen die Höhe des Adiponectinspiegels beeinflussen. Über den Zusammenhang zwischen Adiponectin im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht oder dem Fettanteil des Neugeborenen gibt es unterschiedliche Ergebnisse: Lindsay et al. (Lindsay et al; 2003) untersuchten Adiponectinspiegel aus der Nabelschnur von diabetischen und nicht-diabetischen gesunden Schwangeren. Relationen zwischen der Höhe der Adiponectinspiegel und dem Gewicht oder Fettanteil zur Geburt konnten nicht beobachtet werden. Demgegenüber stehen Ergebnisse von Tsai et al. (Tsai et al; 2004), die positive Korrelationen zwischen Adiponectinspiegeln des Nabelschnurblutes und dem Geburtsgewicht, sowie der Summe der Hautfaltendicke bei Neugeborenen nachweisen konnten.

Da leider in unserer Studie keine Adiponectinkonzentration aus dem Nabelschnurblut bestimmt wurden, können die gegensätzlichen Beobachtungen bezüglich der Einflussnahme von fetalem Adiponectin auf das Geburtsgewicht nicht weiter geklärt werden. Dennoch kann man davon ausgehen, dass maternale Adiponectinspiegel keinen Einfluss auf fetales Wachstum haben. Dafür sprechen die fehlenden Korrelationen zwischen maternalem Adiponectin und Geburtsgewicht bzw. den Ultraschallmaßen

in unserer Studie sowie die fehlende Korrelation zwischen maternalen und umbilicalen Adiponec-tinspiegeln, die in durch anderen Arbeiten mehrmals beschrieben wurden.

4.9 TNF- α

TNF- α , das in der Schwangerschaft nicht nur von Adipozyten, sondern auch in der Plazenta produziert wird, ist in seiner Bedeutung für Schwangerschaft und Geburt, wie die anderen Hormone, noch nicht ausreichend erklärt. Mehrmals wurde TNF- α im Zusammenhang mit Insulinresistenz gebracht (Hotamisligil; 1995, Melczer et al.; 2003).

4.9.1 Zusammenhang zwischen TNF- α , dem Glukosestoffwechsel und dem mütterli-chen Gewicht

In vorangegangenen Studien wurden positive Korrelationen zwischen BMI und der TNF- α -Konzentration bei Schwangeren nachgewiesen (Kirwan et al; 2002, Winkler et al; 2002). Einen Zu-sammenhang zwischen der Höhe der TNF- α -Konzentrationen und dem Gewicht, der Fettmasse oder dem BMI können wir in unserer Studie auch in verschiedenen Schwangerschaftsabschnitten nicht feststellen. Vielmehr tendieren Probandinnen mit hohen TNF- α -Spiegeln > 75 .Perzentil zu einem ge-ringeren Gewicht und zu einer geringeren Fettmasse. In der 30. SSW wird dieser Unterschied sogar signifikant. Diese geradezu gegensätzlich Ergebnisse zu vorangegangen Studien, können möglicher-weise an unserer geringen Fallzahl liegen. Andererseits greift Winkler et al. (Winkler et al; 2002) bei seiner Untersuchung auf eine Gruppe von ebenfalls nur 35 gesunden Schwangeren zurück.

Ebenso können Winkler et al. höhere TNF- α -Konzentrationen bei Gestationsdiabetikerinnen gegen-über gesunden Schwangeren nachweisen. Diese Beobachtung können wir in unserer Untersuchung nicht bestätigen. TNF- α -Konzentrationen der normoglykämischen Frauen unterscheiden sich von den Schwangeren mit einer Kohlenhydratintoleranz (IGT/GDM) nicht signifikant. Auch können keine Korrelationen zwischen C-Peptid oder Insulin und TNF- α nachgewiesen werden, ganz im Gegensatz zu Winkler et al., der allein bei gesunden Schwangeren eine Korrelation ($r = 0,56$, $p = 0,009$) zwischen C-Peptid und TNF- α belegt.

Warum diese Zusammenhänge in unserer Studie nicht deutlich werden, ist fraglich. Möglicherweise liegen in unserem mittelgroßen Kollektiv TNF- α -Veränderungen vor anderem pathophysiologischen Hintergrund vor, wie z.B. Schwangerschaftshypertonus oder Infekte.

4.9.2 TNF- α und fetales Wachstum

Einen Zusammenhang zwischen dem fetalem Wachstum oder dem Geburtsgewicht und TNF- α konn-ten wir nicht nachweisen. Cseh et al. (Cseh et al. 2002) konnten eine negative Korrelation zwischen

TNF- α -Konzentrationen anthropometrischen Parametern der Neugeborenen von Gestationsdiabetikerinnen nachweisen und schlussfolgern, dass TNF- α neben anderen Zytokinen eine regelnde Funktion auf das fetale Wachstum ausüben. Inwieweit diese Ergebnisse auch auf ein vorwiegend gesundes Kollektiv übertragbar sind, bleibt offen. Andererseits können wir in unserer Studie auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Perzentilgruppen des längenbezogenen Geburtsgewichts und einem hohen oder normal-niedrigen TNF- α -Spiegel im Verlauf der Schwangerschaft feststellen.

4.9.3 TNF- α und Fettstoffwechsel

Es existieren wenig Arbeiten über einen Zusammenhang zwischen TNF- α und den Fettstoffwechselfparametern. In einem Übersichtsartikel verglichen Ng et al. (Ng et al; 2005) Adipozytokine und Fettstoffwechselfparameter, mit dem Ergebnis, dass TNF- α bei gesunden Männern, nicht mit Triglyceriden, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und dem Cholesterin korrelieren. Erstaunlicherweise existieren bei unseren Schwangeren in der 16. SSW signifikante Korrelationen zwischen TNF- α und dem Gesamt-Cholesterin, sowie dem HDL-Cholesterin. Da sich dieser Zusammenhang im weiteren Schwangerschaftsverlauf verliert, ist nicht davon auszugehen, dass TNF- α einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel in der Schwangerschaft hat.

4.10 Interaktion zwischen Leptin, Adiponectin und TNF- α

Der Zusammenhang der Adipozytokine untereinander wurde mehrmals untersucht. Yamaguchi et al. (Yamaguchi et al; 1998) konnten in vitro an Adipozyten, die Schwangeren entnommen wurden, eine Verminderung der Leptinproduktion nach TNF- α -Beimpfung nachweisen. Die Experimente wurden in vivo an Mäusen bestätigt. Yamaguchi schlussfolgert, dass Leptin durch TNF- α reguliert wird. Diese Vermutung können wir anhand unserer Daten jedoch nicht bestätigen, da Leptin zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft in Zusammenhang mit TNF- α steht.

Der Zusammenhang zwischen Adiponectin und TNF- α wurde in einem Review von Shimada et al. (Shimada et al; 2004) diskutiert. In vitro Experimente legen nahe, dass Adiponectin durch seine hemmende Wirkung auf Makrophagen, die Produktion von TNF- α vermindern. Eine Korrelation zwischen Adiponectin und TNF- α in der Schwangerschaft ist in unserem Kollektiv nicht nachweisbar, jedoch ist zu bedenken, dass TNF- α auch plazentaren Ursprungs ist, worauf Adiponectin möglicherweise keinen Einfluss hat.

Cseh et al. (Cseh et al.; 2004) konnten negative Korrelationen zwischen Adiponectin und TNF- α , sowie Leptin bei Gestationsdiabetikerinnen, gesunden Schwangeren und bei gesunden Nicht-Schwangeren nachweisen. Sie schlussfolgern, dass Leptin und TNF- α sich inhibitorisch auf eine Adiponectinsekretion auswirken. Andererseits ist zu bedenken, dass mehrere Studien einen Zusammenhang

der drei Zytokine mit dem BMI nachgewiesen haben. Möglicherweise existiert hier nur ein scheinbarer Zusammenhang der Zytokine über die Korrelation zur Fettmasse. Hier könnten multivariate Analysen mehr Klarheit bringen. Im Gegensatz zu Cseh et al. können wir keine negativen Korrelationen zwischen Adiponectin und TNF- α oder Leptin herstellen. Andererseits korreliert in unserer Untersuchung Leptin als einziges Zytokin mit dem BMI, jedoch Adiponectin und TNF- α nicht. Möglicherweise ergeben sich nur aufgrund der guten Korrelation zwischen Adiponectin und BMI bei Cseh et al. die Zusammenhänge auch zwischen den Adipozytokinen.