

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Einleitung

In der Schwangerschaft vollziehen sich Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer Insulinresistenz sowie eines Anstieges der Blutfettwerte. Inwieweit diese Veränderungen durch Schwangerschaftshormone beeinflusst werden ist nicht hinreichend geklärt. In den letzten Jahren wurde die Aufmerksamkeit vermehrt auf mögliche Mediatoren wie Adipozytokine gerichtet, die den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beeinflussen sollen. Adipozytokine sind bioaktive Peptide, die im Fettgewebe gebildet werden. Dazu zählen unter anderem Leptin, Adiponectin und TNF- α .

Leptin steigt proportional zur Fettmasse an und soll zentral die Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität und damit ein gleichbleibendes Körpergewicht regulieren. Leptin wird jedoch bei Schwangeren nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in der Plazenta gebildet. Die Funktion der plazentaren Leptinsekretion ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Einflussnahme durch Leptin in der Schwangerschaft auf den mütterlichen Stoffwechsel und den Feten wurde in verschiedenen Studien untersucht, die aber widersprüchliche Ergebnisse brachten.

Adiponectin wird ebenfalls im Fettgewebe gebildet. Im Gegensatz zu anderen Adipozytokinen sind Adiponectinkonzentrationen bei einer höheren Fettmasse, Hyperlipidämie und Insulinresistenz, sowie vaskulären Erkrankungen erniedrigt.

TNF- α wird nicht nur im Fett, sondern auch anderen Geweben und ähnlich wie Leptin in der Plazenta gebildet. Während TNF- α -Erhöhungen neben entzündlichen Erkrankungen auch bei der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet wurden, ist ein möglicher Zusammenhang mit der schwangerschaftsinduzierten Insulinresistenz oder einem Gestationsdiabetes denkbar geworden.

In unserer Untersuchung sollten die Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel im Verlauf der Schwangerschaft erfasst und im Zusammenhang mit den Schwangerschaftshormonen und den Adipozytokinen beurteilt werden.

Methodik

In der vorliegenden prospektiven Verlaufsstudie wurden 32 Schwangere eingeschlossen, die vier mal in der Schwangerschaft (16., 22., 30. und 36. SSW) und sechs Wochen nach Geburt zu Blutentnahmen und Untersuchungen in die Schwangerenberatung des Universitätsklinikums Charité Campus Virchow Klinikum einbestellt wurden. Dabei wurde vorerst nüchtern eine Blutentnahme (zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Triglyceride, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HPL, Progesteron, Prolaktin, Östradiol, Leptin, Adiponectin, TNF- α) durchgeführt. Im Anschluss erfolgten ein oraler Glukosetoleranztest und die Anlage eines Blutzuckersensors (CGMS®, MinimedMedtronic®), der

über 72 Stunden kontinuierlich alle 5 Minuten den Blutzuckerspiegel bestimmte. Dieser Sensor wurde sieben mal täglich mit herkömmlichen Blutzuckersticks geeicht. Des Weiteren erfolgte in unserer Abteilung eine Ultraschalluntersuchung zur Erfassung der biometrischen Daten des Feten und eine Körperzusammensetzungsmessung (Body-Impedanz-Analyse).

Ergebnisse und Diskussion

Schwangerschaftshormone und Stoffwechselveränderungen

Ein Einfluss der Schwangerschaftshormone auf die Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels lässt sich anhand unserer Studie nicht nachweisen, aber auch nicht vollständig ausschließen. Im Verlauf der Schwangerschaft wurden nur vereinzelt sowohl positive als auch negative Korrelationen mit Insulin, C-Peptid und den Blutzuckerwerten gefunden. Vielmehr vermuten wir als Ursache für die zunehmende Insulinresistenz in der Schwangerschaft ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren, da sonst auch bei dieser Fallzahl ein größerer Zusammenhang zu erwarten wäre. Auch beim Fettstoffwechsel können die Schwangerschaftshormone nicht als alleinige Ursache für die deutlichen Veränderungen im Verlauf der Schwangerschaft sein, da nur sporadisch signifikante Korrelationen auftreten.

Ein guter Zusammenhang lässt sich jedoch zwischen dem mütterlichen BMI bzw. deren Gewicht und dem C-Peptid oder auch dem Mittelwert der Blutzuckersticks im gesamten Verlauf der Schwangerschaft darstellen, jedoch nicht zu den Ergebnissen des oGTT oder den Blutfettwerten.

Leptin, Stoffwechsel und BMI

Die Leptinspiegel steigen in der Schwangerschaft bis zur 30. SSW signifikant an, der Unterschied zur 36. SSW ist nicht signifikant. Postpartal findet ein deutlicher Leptinabfall statt. Dabei korreliert Leptin in jedem Untersuchungsintervall mit dem mütterlichen BMI, Gewicht oder auch der gemessenen Fettmasse. Leptin, das häufiger als Marker für eine Insulinresistenz beschrieben wurde, korreliert jedoch nur in der 22. und 30. SSW mit C-Peptid und in der 22. SSW und 6 Wochen postpartum mit Insulin.

Durch eine partielle Korrelation wurde bestätigt, dass dieser Zusammenhang durch die BMI-abhängige Korrelation zum Kohlenhydratstoffwechsel bedingt ist. Nach der Korrektur um den BMI bleiben keine Korrelationen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Leptin bestehen.

Leptin wird während der Schwangerschaft auch von der Plazenta sezerniert. Dafür spricht auch der starke Leptinabfall nach der Geburt, der nicht mit dem Rückgang des Gewichtes zu erklären ist. Da der Leptinanstieg jedoch während der gesamten Schwangerschaft so stark an die mütterliche Gewichtsveränderung gekoppelt ist, ist dennoch eine Interaktion zwischen dem mütterlichen Gewicht und der plazentaren Leptinsekretion zu vermuten. In weiteren Studien sollte ein Augenmerk auf die

Differenzierung zwischen plazentarem und adipozytärem Leptin gelegt werden, um die Funktion und Regulation des plazentaren Leptins weiter zu untersuchen.

Adiponectin, Stoffwechsel und BMI

Einen Adiponectinabfall während der Schwangerschaft können wir, wie andere Autoren zuvor, bestätigen, jedoch können wir negative Korrelation mit zunehmender Fettmasse, Gewicht oder BMI nicht nachweisen. Die zunehmende Insulinresistenz während der Schwangerschaft korreliert in unserem Kollektiv nicht mit dem Abfall der Adiponectinkonzentration. Auch bei dem Vergleich der normoglykämischen Schwangeren und den Schwangeren mit IGT und GDM sind keine niedrigeren Adiponectinwerte bei den Frauen mit gestörter Glukosetoleranz zu beobachten. Lediglich eine einzelne Schwangere, die in unserer Studie einen Gestationsdiabetes entwickelt hat, weist durchgehend niedrige Adiponectinspiegel unter dem 25. Perzentil auf.

Über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft können wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen abfallenden Adiponectinspiegeln und den ansteigenden Triglyceriden beobachten. Ebenso lassen sich positive Korrelationen zwischen Adiponectin und HDL-Cholesterin in der späten Schwangerschaft nachweisen, die in der frühen Schwangerschaft auch schon eine Tendenz zur Korrelation zeigen. Möglicherweise würde hier eine größere Fallzahl auch im ersten und zweiten Untersuchungsintervall signifikante Korrelationen zeigen. Mehrere Autoren haben schon die negative Korrelation zwischen Adiponectin und Triglyceriden und die positive Korrelationen zwischen Adiponectin und HDL-Cholesterin bei Nichtschwangeren beschrieben, während LDL-Cholesterin keinen Zusammenhang mit Adiponectin aufweist.

Somit konnten wir nachweisen, dass die bekannten Zusammenhänge zwischen Adiponectin und Fettstoffwechsel auch unter den Veränderungen der Schwangerschaft bestehen bleiben.

Wir nehmen an, dass der Abfall der Adiponectinkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft an die Veränderungen im Fettstoffwechsel gekoppelt ist. Möglicherweise greift die verminderte Adiponectinkonzentration in die Regulation der zirkulierenden Fette ein, um eine optimale Versorgung des Feten zu gewährleisten.

Andererseits können wir ohne eine wirkliche Vergleichsgruppe von Gestationsdiabetikerinnen nicht beurteilen, ob niedrige Adiponectinspiegel nicht zusätzlich und von der Fettstoffwechselveränderung unabhängig mit einem Gestationsdiabetes assoziiert sind.

Der Abfall der Adiponectinkonzentrationen in der Schwangerschaft steht demnach enger mit den Veränderungen im Fettstoffwechsel in Verbindung als mit Anstieg der Insulinresistenz oder der Gewichtszunahme im Verlauf der Schwangerschaft.

Weitere Studien sollten die Interaktionen zwischen gleichzeitigem Auftreten von verändertem Fettstoffwechsel und verändertem Kohlenhydratstoffwechsel im Zusammenhang mit Adiponectin näher betrachten.

TNF- α

TNF- α -Konzentrationen werden in der Schwangerschaft mehrmals im Zusammenhang mit Insulinresistenz und Gewichtszunahme in Verbindung gebracht. Diese Zusammenhänge können wir anhand unserer Daten nicht bestätigen.

TNF- α , welchem mit zunehmender Forschung mehr und mehr physiologische und pathophysiologische Effekte und Interaktionen zugeschrieben werden, hat möglicherweise einen Anteil an der mit zunehmender Schwangerschaft ansteigenden Insulinresistenz oder auch an der Entwicklung eines Gestationsdiabetes. Andererseits ist davon auszugehen, dass durch die Vielseitigkeit der Wirkung des Zytokins auch die Spezifität einer TNF- α -Erhöhung im Serum abnimmt.

Schlussfolgerung

Die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Schwangerschaft stehen am engsten mit dem mütterlichen Gewicht oder BMI im Zusammenhang. Der Einfluss von Schwangerschaftshormonen auf die zunehmende Insulinresistenz kann nicht bestätigt, jedoch auch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auch Leptin korreliert nur zu einigen Untersuchungszeitpunkten BMI-abhängig mit Insulin und C-Peptid und zeigt nach der Korrektur um den BMI keinen Zusammenhang mit der ansteigenden Insulinresistenz. Ebenfalls zeigen Adiponectin und TNF- α keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Kohlenhydratstoffwechsel. Scheinbar werden die untersuchten Adipozytokine als Mediatoren für ansteigende Insulinresistenz bei gesunden Schwangeren überbewertet, jedoch kann der Einfluss auf die Entwicklung eines Gestationsdiabetes fallzahlbedingt nicht beurteilt werden.

Fettstoffwechselveränderungen stehen in unserem Kollektiv nicht im Zusammenhang mit dem Körpergewicht. Triglyceride korrelieren negativ mit Adiponectin, über welchem Mechanismus dieser Zusammenhang besteht, ist jedoch noch nicht ganz klar. Ein Zusammenhang der Schwangerschaftshormone mit dem Fettstoffwechsel, insbesondere Progesteron mit dem HDL-Cholesterinanteil konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

Die Bedeutung von Leptin in der Schwangerschaft ist unklar. Da Leptin, wie in anderen Studien bewiesen, auch plazentar sezerniert wird, ist fraglich, warum ein so guter Zusammenhang zwischen BMI und Leptin besteht. Es ist somit anzunehmen, dass andere Mediatoren die Höhe der adipozytären und plazentaren Leptinsekretion abhängig vom Körpergewicht beeinflussen. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Adiponectinmangel, welcher häufig mit Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörungen in Verbindung gebracht wurde, scheint bei gesunden Schwangeren lediglich mit den Veränderungen der Triglyceride im Zusammenhang zu stehen. Möglicherweise ist dies ein Hinweis, dass Adiponectin enger mit dem Fettstoffwechseleränderungen im Zusammenhang steht als mit der Insulinresistenz und sich eine Insulinresistenz erst sekundär an die bestehende Fettstoffwechselstörung anschließt.

Wodurch der Adiponectinmangel in der Schwangerschaft ausgelöst wird und wie dieser sich auf die Höhe der Triglyceride auswirkt ist noch ungeklärt. Gleichzeitig müsste untersucht werden, ob andererseits ein Anstieg der Triglyceride einen Adiponectinmangel hervorruft.