

5. Diskussion

Die fetale Makrosomie, ein übersteigertes intrauterines Wachstum des Feten, ist das klassische Zeichen der Fetopathia diabetica. Ihre Entstehung ist in den letzten Jahren in diversen Studien beleuchtet worden, die verschiedenen Faktoren wie Insulin, Glukose, Lipiden und auch Leptin eine gewisse Rolle in der komplexen Entwicklung der Makrosomie zusprechen. Diese Studie hat die Bedeutung und das Zusammenspiel der genannten Faktoren näher untersucht.

Gezeigt werden konnte eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Serumleptinkonzentration im Nabelschnurblut und verschiedenen neonatalen anthropometrischen Parametern wie dem Geburtsgewicht, dem BMI und dem Abdominalumfang. Auch in Bezug auf die postpartale kindliche Hautfaltendicke als Maß für das neonatale Fettgewebe ergab sich für die verschiedenen Lokalisationen ein signifikante Zusammenhang mit dem im Nabelschnurblut gemessenen Leptin, ebenso für die in der 39. SSW sonographisch ermittelten Maße für den fetalen Abdominalumfang und das subkutane Fettgewebe an Abdomen und Femur.

Insulin und Leptin, jeweils im Nabelschnurblut gemessen, stehen zueinander in signifikanter Korrelation. Kein signifikanter Zusammenhang konnte unsererseits nachgewiesen werden zwischen Nabelschnurleptin und den Nabelschnurfetten und –glukose. Auch im Vergleich des Nabelschnurleptins mit allen im maternalen Serum vor der Entbindung bestimmten Stoffwechselfparametern wie Leptin, Insulin, Glukose und den verschiedenen Fraktionen der Lipide ließ sich keine signifikante Korrelation finden.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang nicht nur zwischen der im Nabelschnurblut gemessenen Leptinkonzentration und dem Geburtsgewicht des Kindes, sondern auch dem BMI und dem Abdominalumfang des Neugeborenen gefunden werden. Wie eine Studie von Lepercq et al. zeigte, besteht auch zwischen dem Ponderal Index, der sich als Quotient aus dem Geburtsgewicht und der Länge des Neugeborenen berechnet, und dem Nabelschnurleptin ein Zusammenhang, der sich auch in dieser Untersuchung als signifikant erwies. Eine signifikante Assoziation zwischen der Konzentration des Nabelschnurleptins und der Konzentration von Leptin im maternalen Blut kurz vor Entbindung konnte in dieser Studie nicht belegt werden. Mehrere Studien konnten bestätigen, dass die im Nabelschnurblut gemessene Leptinkonzentration bei Neugeborenen sowohl diabetischer als auch nichtdiabetischer Mütter mit dem Geburtsgewicht des Kindes korreliert,

dass eine Korrelation mit der Leptinkonzentration im maternalen Blut jedoch fehlt (Tamura 1998). Dies weist darauf hin, dass der fetale Leptinmetabolismus unabhängig von dem der Mutter das fetale Gewicht und die Fettmasse reflektiert.

Die starke Korrelation zwischen Nabelschnurleptin und dem BMI des Kindes wird von Hauguel- de Mouzon in einer Studie aus dem Jahr 2001 als Hinweis darauf gewertet, dass das fetale Fettgewebe der Hauptsyntheseort des fetalen Leptins sei. Yura et al. hingegen fanden in den Nabelschnurvenen höhere Leptinkonzentrationen als in den Arterien und propagierten demnach das plazentare Leptin als den überwiegenden Anteil am gesamten fetalen Leptin. Linnemann konnte im Jahr 2000 mit dem Modell einer in- vitro perfundierten Plazenta jedoch nachweisen, dass der mit 98 % größte Teil des in der Plazenta synthetisierten Leptins in die mütterliche Zirkulation und nur ein sehr kleiner Teil auf die fetale Seite gelangt, was die These von Hauguel- de Mouzon stützt.

Der Einfluss des Körperfettes als Produktionsort von Leptin wurde in dieser Studie durch die Untersuchung weiterer indirekter Parameter näher betrachtet. Erwartungsgemäß ergaben sich bei LGA- Neugeborenen mit relativ höherem Körperfettanteil auch höhere zirkulierende Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut als bei AGA- Kindern.

Da die Hautfaltendicke des Kindes als indirektes Maß für den Körperfettanteil zu werten ist, war auch hier ein Zusammenhang zu vermuten. Die Messung der Dicke der Hautfalten wurde an vier verschiedenen Lokalisationen vorgenommen. Für jede dieser Lokalisationen ergab sich eine signifikante Korrelation mit der im Nabelschnurblut gemessenen Leptinkonzentration, die bei Mädchen zumeist stärker ausgeprägt war als bei Jungen. Schubring et al. beschrieben 1999 eine ähnlich starke Korrelation zwischen Nabelschnurleptin und der kindlichen Hautfaltendicke.

Als indirekte Parameter, die dem Untersucher bereits pränatal den Körperfettanteil des Feten anzeigen können, wurden in der 32. SSW sowie beim letzten Besuch der Schwangeren vor der Entbindung, der im Mittel bei $38,7 \pm 0,49$ SSW erfolgte, per Ultraschall jeweils der Abdominalumfang und die Dicke des subkutanen Fettgewebes am Abdomen sowie am Femur vermessen. Während sich bei Betrachtung der Ergebnisse aus der 32. SSW erwartungsgemäß keine Zusammenhänge erkennen ließen, waren die Ergebnisse der Korrelation der Messwerte aus der 39. SSW mit der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut signifikant. Vergleichbare Untersuchungen sind in der bis dato vorliegenden Literatur nicht beschrieben.

Bei Kindern diabetischer Mütter können im Blut der Nabelschnur höhere Leptinspiegel beobachtet werden als bei Kindern nichtdiabetischer Mütter (Gross 1998). Dies könnte den Einfluss der veränderten fetalen Insulinhomöostase auf den Leptin- Metabolismus reflektieren und legt nahe, dass der mütterliche Diabetes den Leptinhaushalt des Kindes beeinflusst. Die erhöhten Leptinspiegel beim Kind können einerseits auf den erhöhten maternalen Substrattransfer hinweisen, der zu einem erhöhten Geburtsgewicht und einer relativ höheren Fettmasse des Kindes führt, andererseits können sie das Resultat einer gesteigerten endogenen Insulinproduktion des Neugeborenen sein, welche sekundär durch die erhöhten maternalen und fetalen Glukosekonzentrationen hervorgerufen wird (Gross 1998). Demenstsprechend ergab sich in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen der im Nabelschnurblut gemessenen Leptin- und Insulinkonzentration.

Die im Vergleich mit Messungen im späteren Neugeborenenalter hohen Leptinlevel im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt könnten ein Sättigungssignal für das Neugeborene darstellen. Ein anschließendes plötzliches Abfallen der Leptinkonzentration im Blut des Neugeborenen nach der Geburt könnte ein wichtiger Stimulus in der Regulation des Appetitverhaltens des Säuglings sein (Schubring 1999).

Entgegen der Beobachtung bei Erwachsenen, dass Frauen im Mittel höhere Serumleptinwerte – und auch einen höheren prozentualen Körperfettanteil - aufweisen als Männer, konnte diese Studie eine geschlechtsspezifische Differenz der im Nabelschnurblut gemessenen Leptinkonzentrationen nicht nachweisen. Schubring et al. führen als mögliche Erklärung an, dass sich bei weiblichen und männlichen Neugeborenen der Körperfettanteil gleicht. Andere Studien wie die von Tome et al. berichten über signifikant höhere Leptinkonzentrationen bei Mädchen als bei Jungen. Ob die Leptinsynthese auch beim Feten durch Androgene gehemmt wird, wie Wabitsch es für das Erwachsenenalter beschreibt, bleibt bislang jedoch ungeklärt.

Wie bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen berichtet worden war, fand sich eine positive Korrelation auch zwischen dem in der Nabelschnur gemessenen Leptin und dem Plazentagewicht. Diese Studie konnte signifikante Korrelationen nicht nur zwischen der Leptinkonzentration in der Nabelschnur und dem Plazentagewicht, sondern auch zwischen Plazentagewicht und dem neonatalen BMI nachweisen. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Differenz des Plazentagewichtes zwischen AGA- und LGA- Neugeborenen.

Schubring schreibt Leptin eine mögliche Rolle als Regulator nicht nur des fetalen, sondern auch des plazentaren Gewichts zu. Eine vermehrte Produktion von Leptin, wie sie bei Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes beobachtet wird, kann somit potentiell eine Hypertrophie der Plazenta bedingen. So induziert die Bindung von Leptin an plazentare Rezeptoren einerseits die hCG- Synthese in den Zellen des Trophoblasten und fördert andererseits auch die mitotische Aktivität, die Aufnahme von Aminosäuren und somit die Synthese von plazentaren Matrixproteinen (Castellucci 2000).

Beim Erwachsenen finden sich bei Adipösen gegenüber der Normalpopulation dauerhaft erhöhte Insulinspiegel. Diese stimulieren die Expression von Leptin- mRNA im Fettgewebe, steigern die Sekretionsrate von Leptin und somit die zirkulierenden Leptinlevel (Kolaczynski 1996a). Inwieweit sich diese Vorgänge auf den fetalen bzw. neonatalen Organismus übertragen lassen, bei dem ein wenn auch kleiner Anteil des Leptins der Plazenta entstammt, ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht geklärt.

In dieser Studie ließen sich signifikante Unterschiede der Konzentration von Insulin im Nabelschnurblut zwischen AGA- und LGA- Kindern nicht nachweisen. Es ergab sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leptin und Insulin sowie auch zwischen Leptin und der Ratio, die sich als Quotient aus Insulin und Glukose berechnet. Dieses Verhältnis beschreibt den Grad der Sensibilität der Körperzellen, v.a. der Myozyten, auf das Hormon Insulin und ist somit als Maß für die Insulinresistenz zu verstehen.

Es wird angenommen, dass die bei Langzeit- Hyperinsulinämie auftretende Erhöhung der Leptinsekretion die Folge des trophischen Effektes von Insulin auf die Adipozyten ist, nicht aber einer direkten Wirkung auf die Expression des ob- Gens durch Steigerung des Glukosetransportes oder Hemmung der Lipolyse (Kolaczynski 1996a). Eine kurzfristige, akute Hyperinsulinämie, wie sie z.B. postprandial auftritt, führt hingegen nicht zu einer messbaren Erhöhung der Leptinsekretion durch die Adipozyten (Vidal 1996).

Segal et al. konnten zeigen, dass die eine Insulinresistenz begleitende Hyperinsulinämie beim Erwachsenen auch unabhängig von der vorhandenen Körperfettmasse mit erhöhten Serumleptinwerten einhergeht (Segal 1996). Die Frage, ob sich bereits bei Feten, die während der Schwangerschaft über einen begrenzten Zeitraum erhöhte Insulinspiegel aufweisen, eine Insulinresistenz entwickelt, ist in der bis dato vorliegenden Literatur jedoch nicht diskutiert worden.

Eine Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration in der Nabelschnur und den Werten von Cholesterin, Triglyceriden sowie HDL- und LDL- Cholesterin konnte in dieser Untersuchung nicht bewiesen werden. Auch bestand kein signifikanter Unterschied der genannten Werte zwischen normal- und übergewichtigen Kindern, wobei entgegen der Erwartung jedoch schwerere Kinder im Allgemeinen niedrigere Level aufwiesen als leichtere. Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung ist, dass Kinder mit niedrigerem Gewicht die von ihnen benötigte Energie zu einem höheren Anteil aus der Spaltung und Verwertung von Fetten beziehen, als dies bei Kindern mit höherem Gewicht der Fall ist.

Gegenstand der Betrachtung war in dieser Studie auch die Beziehung zwischen der Nabelschnurleptinkonzentration und verschiedenen maternalen Faktoren.

Von besonderem Interesse ist hierbei der Zusammenhang zwischen der neonatalen und der maternalen Leptinkonzentration im Blut. Auch diese Studie konnte keine signifikante Korrelation der beiden genannten Parameter aufdecken. U.a. Schubring et. al konnten 1997 während der Geburt signifikant höhere Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum als in der Nabelschnur nachweisen, ohne dass ein signifikanter Zusammenhang messbar gewesen wäre. Diese Erkenntnis impliziert, dass kein nennenswerter Anteil des in der Plazenta synthetisierten Leptins in den fetalen Organismus übertritt, mütterliches und fetales Leptin also unabhängig voneinander agieren.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Leptin in der Nabelschnur und maternalem Insulin und Glukose ließ sich hier nicht aufdecken. Des Weiteren standen auch die mütterlichen Lipidwerte nicht in signifikanter Beziehung zu dem Nabelschnurleptin.