

Aus der Klinik für Geburtsmedizin CVK
der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Adipozytokine Leptin, Adiponectin und TNF- α während
der Schwangerschaft und deren Zusammenhang mit dem
Kohlenhydratstoffwechsel, Fettstoffwechsel und Body-
Mass-Index (BMI)
Eine prospektive Studie an 32 Schwangeren**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von
Claudia Ritterath
aus Dresden

Gutachter: 1. Priv-Doz. Dr. med. K.-J. Bühling
 2. Prof. Dr. K. Hecher
 3. Prof. Dr. H. Hopp

Datum der Promotion: 11.10.2006

Für meine Eltern.

Abstract

Hintergrund und Fragestellung: Eine zunehmende Insulinresistenz und Veränderungen im Fettstoffwechsel mit Fortschreiten der Schwangerschaft sind bekannt. Leptin und TNF-alpha werden nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in der Plazenta produziert. Adiponectin dagegen wird nur im Fettgewebe gebildet. Wir untersuchten in einer longitudinalen Studie gesunde schwangere Frauen, um die Veränderungen des Leptins, Adiponectins und TNF-alpha bezogen auf den Kohlehydratstoffwechsel, Fettstoffwechsel und dem BMI zu beurteilen.

Material und Methoden: In unsere Studie wurden 32 Schwangere vor der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten einen tragbaren Blutzuckersensor CGMS® (Mini-medMedtronic®) für 72 h in der 16., 22., 30. und 36. SSW und 6 Wochen nach der Entbindung. In jedem Schwangerschaftsabschnitt wurde ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers, C-Peptid, Insulin und Leptin, Adiponectin und TNF-alpha durchgeführt. Die Körperzusammensetzung wurde mittels Body Impedanz Analysis (BIA) (Data Input GmbH, Frankfurt, Germany) bestimmt.

Ergebnisse: Leptin steigt bis zur 30.SSW signifikant an und fällt nach der Schwangerschaft wieder ab. Adiponectin fällt ebenfalls bis zur 30.SSW ab. Für TNF-alpha können wir keine signifikanten Veränderungen im Plasmaspiegel im Verlauf feststellen. Der Leptinanstieg ist nur BMI-abhängig und steht nicht im Zusammenhang mit der Insulinresistenz oder dem veränderten Fettstoffwechsel in der Schwangerschaft. Adiponectin hingegen korreliert invers mit den zunehmenden Triglyceriden unabhängig vom BMI und der Stärke der Insulinresistenz. Die TNF-alpha-Konzentrationen stehen nicht im Zusammenhang mit BMI, Insulinresistenz oder Fettstoffwechselveränderungen.

pregnancy, carbohydrate metabolism, lipometabolism, leptin, adiponectin, TNF-alpha

Abstract

Background and aim: Insulin resistance and changes in lipometabolism is known to be raised with progress of pregnancy. Leptin and TNF-alpha, which is not only produced in fat mass, but also in the maternal placenta, raises during pregnancy. Adiponectin is only produced in fat mass. We investigated healthy pregnant women during pregnancy in a longitudinal survey and evaluated the changes in leptin, adiponectin und TNF-alpha concentration concerning carbohydrate metabolism, lipometabolism and BMI.

Material and methods: Our study included 32 pregnant women before the 16th gestation week. The patients received a CGMS® (MinimedMedtronic®) in the 16th, 22nd, 30th and in the 36th gestation week and 6 weeks after delivery up to 72 hours. At each visit we carried out an oral glucose tolerance test (OGGT), measured fasting blood glucose, c-peptide, insulin and leptin, adiponectin, TNF-alpha and determined the body composition with the body impedance analysis (BIA) (Data Input GmbH, Frankfurt, Germany).

Results: From 16th to 30th gestational week, leptin rose statistically significantly and finally decreased 6 weeks postpartum. Adiponectin decreased until 30th gestational week. There are no significant changes in TNF-alpha-levels in the course of pregnancy. Leptin raises only dependant on BMI and is not associated with insulin resistance or changes in lipometabolism. Adiponectin correlated inversely with triglyceride independly from BMI or strength of insulin resistance. The levels of TNF-alpha are not in relationship with BMI, insulin resistance or lipometabolism.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Physiologie der Schwangerschaft	11
1.1.1	Plazenta als endokrine Drüse	11
1.2	Hormone	12
1.2.1	Progesteron	12
1.2.2	17-beta-Östradiol (E2)	12
1.2.3	Prolaktin	12
1.2.4	Humanes Plazentalaktogen	13
1.3	Leptin	13
1.4	Adiponectin	14
1.5	Tumornekrosefaktor (TNF)- α	14
1.6	Insulin und C-Peptid	14
1.7	Einfluss der Hormone auf den Stoffwechsel	16
1.7.1	Kohlenhydratstoffwechsel allgemein	16
1.7.2	Kohlenhydratstoffwechsel in der Schwangerschaft	16
1.7.3	Auswirkungen auf das Kind	17
1.7.4	Fettstoffwechsel	17
1.8	Schwangerschaftshormone und deren Wirkung auf den Stoffwechsel	18
1.9	Wirkung von Leptin auf den Stoffwechsel	19
1.10	Einfluss von Adiponectin auf den Stoffwechsel	19
1.11	TNF- α und der mütterliche Stoffwechsel	20
1.12	Einfluss der Hormone auf fetales Wachstum	21
1.12.1	Einfluss der Schwangerschaftshormone auf das fetale Wachstum	21
1.12.2	Leptin und seine Wirkung auf das fetale Wachstum	21
1.12.3	C-Peptid und Insulin und deren Wirkung auf das fetale Wachstum	21
1.13	Gewichtszunahme der Mutter	22
1.14	Fragestellung dieser Arbeit	22
2	Probandinnen, Material und Methoden	25
2.1	Probandenkollektiv	25
2.2	Zeitlicher Ablauf der Studie	25
2.3	Erhebung von Probandinnendaten	26
2.3.1	Alter	26
2.3.2	Gewicht, Gewichtszuwachs, Größe und BMI	26
2.3.3	Nationalität	26
2.3.4	Geburtsanamnese	26

2.3.5	Schwangerschaftsdauer	26
2.3.6	Geburtsmodus	26
2.3.7	Kindliche Daten	26
2.3.8	Durchführung des oGTT	26
2.4	Bestimmung der Laborparameter	27
2.4.1	Glukosebestimmung aus dem mütterlichen Kapillarblut	27
2.4.2	Bestimmung des Blutzuckertagesprofils (BTZP) durch die Probandin	27
2.4.3	Hormonbestimmungen	27
2.4.4	Bestimmung der Blutfette	28
2.5	Bestimmung der Körperzusammensetzung	29
2.5.1	Body-Impedance-Analysis (BIA)	29
2.6	Statistik	30
2.6.1	Software	30
2.6.2	Statistische Tests	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Probandinnendaten	31
3.2	Geburt	31
3.3	Kindliche Daten	31
3.4	Longitudinale Betrachtung der Schwangerschaftshormone, Insulin, C-Peptid, Leptin, TNF- α und Adiponectin	32
3.5	Veränderungen von mütterlichem Gewicht, BMI und Fettmasse	39
3.6	Zunehmende Glukoseintoleranz in der Schwangerschaft	40
3.7	Auswertung des oralen Glukosetoleranztests	40
3.8	Vergleich der Gruppen nach NGT und GDM/ IGT	41
3.9	Veränderungen des Fettstoffwechsels im Verlauf der Schwangerschaft	43
3.10	Einfluss der Schwangerschaftshormone auf den mütterlichen Leptinspiegel	44
3.11	Zusammenhang zwischen Schwangerschaftshormonen und Kohlenhydratstoffwechsel	44
3.12	Zusammenhang zwischen Schwangerschaftshormonen und Fettstoffwechsel	45
3.13	Zusammenhang zwischen Körpermaßen (BMI, Gewicht, Fettmasse), Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel	45
3.14	Zusammenhang zwischen Leptin, Glukosestoffwechsel und der mütterlichen Gewichtsentwicklung	46
3.15	Zusammenhang zwischen Leptin und Fettstoffwechsel	54
3.16	Einfluss von Leptin auf fetales Wachstum	56
3.17	Einfluss der Schwangerschaftshormone auf Adiponectin	56

3.18	Zusammenhang zwischen Adiponectin, Glukosestoffwechsel und der mütterlichen Gewichtsentwicklung	56
3.18.1	Adiponectin, Gewicht, Fettmasse und BMI	56
3.18.2	Adiponectin und Blutglukose	57
3.18.3	Adiponectin, Insulin und C-Peptid	57
3.19	Zusammenhang zwischen mütterlichem Adiponectin und fetalem Wachstum	59
3.20	Zusammenhang zwischen Adiponectin und Fettstoffwechsel	60
3.21	Zusammenhang zwischen TNF- α , Glukosestoffwechsel und der mütterlichen Gewichtsentwicklung	61
3.22	Zusammenhang zwischen mütterlichem TNF- α und fetalem Wachstum	64
3.23	Zusammenhang zwischen TNF- α und Fettstoffwechsel	64
3.24	Interaktionen zwischen den Adipozytokinen	64
4	Diskussion	65
4.1	Einführung und Fragestellung	65
4.2	Probandinnendaten	65
4.3	Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztest	66
4.4	Schwangerschaftshormone und Kohlenhydratstoffwechsel	67
4.5	Schwangerschaftshormone und Fettstoffwechsel	67
4.6	BMI, Gewicht und Fettmasse und deren Zusammenhang mit Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel	68
4.7	Leptin	68
4.7.1	Leptinanstieg während der Schwangerschaft	68
4.7.2	Leptin, Kohlenhydratstoffwechsel und Wechselwirkungen mit dem Gewicht	71
4.7.3	Leptin und Fettstoffwechsel	74
4.7.4	Leptin und fetales Wachstum	74
4.8	Adiponectin	76
4.8.1	Adiponectinspiegel im Schwangerschaftsverlauf	76
4.8.2	Schwangerschaftshormone und Adiponectin	76
4.8.3	Adiponectin und der Zusammenhang mit dem Kohlenhydratstoffwechsel und dem mütterlichen Gewicht	76
4.8.4	Adiponectin und Fettstoffwechsel	80
4.8.5	Adiponectin und fetales Wachstum	81
4.9	TNF- α	82
4.9.1	Zusammenhang zwischen TNF- α , dem Glukosestoffwechsel und dem mütterlichen Gewicht	82
4.9.2	TNF- α und fetales Wachstum	82

4.9.3	TNF- α und Fettstoffwechsel	83
4.10	Interaktion zwischen Leptin, Adiponectin und TNF- α	83
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	85
	Abkürzungsverzeichnis	91
	Literatur	93
	Danksagung	103
	Lebenslauf	105
	Eidesstattliche Erklärung	107

Abkürzungsverzeichnis

ACH	Acetylcholin
AS	Aminosäuren
BMI	Body-Mass-Index
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDL	High density lipoprotein
HPL	Humanes Placenta Lactogen
IGT	Eingeschränkte (impaired) Glukosetoleranz
IQA	Interquartilsabstand
LDL	Low density lipoprotein
LGA	Large for gestational age
MGH	Milder Gestationsdiabetes
N	Fallzahl
NGT	Normale Glukosetoleranz
oGGT	Oraler Glukosetoleranztest
pp	postpartum
SD	Standardabweichung
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen danken, dass ich die Arbeit in der Schwangerenberatung der Klinik für Geburtsmedizin durchführen konnte.

Als nächstes möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Kai J. Bühling für die ausdauernde Betreuung und stets prompte und konstruktive Kritik bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Kollegin Tina Siegmund für die zuverlässige Zusammenarbeit während der Datenerhebung, sowie an Frau Ursula Stein für die Unterstützung bei der Durchführung des oralen Glukosetoleranztests und aufmunternden Worte im Labor der Schwangerenberatung.

Außerdem danke ich aufrichtig den zahlreichen Mitarbeitern der Schwangerenberatung und des gynäkologisch- endokrinologischen Labors unter Dr. Thomas Heinze, ohne die der Ablauf der Studie nicht so reibungslos geblieben wäre und die Arbeit nicht in solchem Umfang existieren würde.

Meinen Freunden, insbesondere Carmen Holz, danke ich für das unermüdliche Korrekturlesen, Kritik und den stets optimistischen Zuspruch.

Für die Lösung aller kleinen und großen Computerprobleme, für die Geduld und aufmunternden Worte danke ich von ganzen Herzen Alexander Lange.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Claudia Ritterath, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Adipozytokine Leptin, Adiponectin und TNF- α während der Schwangerschaft und deren Zusammenhang mit dem Kohlenhydratstoffwechsel, Fettstoffwechsel und Body-mass-index (BMI)“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 23.03.2006