

2. Einleitung

2.1 Gestationsdiabetes

2.1.1 Definition

Als Gestationsdiabetes (GDM) gilt jede erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Diese Definition schließt die Möglichkeit der Erstmanifestation eines Typ-1 oder Typ-2- Diabetes mellitus während der Schwangerschaft ebenso ein wie präkonzeptionell bestehende, aber bislang nicht diagnostizierte Fälle von Typ-2- Diabetes mellitus. Abhängig von untersuchter ethnischer Population, methodischem Vorgehen sowie verwendeter diagnostischer Kriterien sind die Angaben zur Häufigkeit des Auftretens des GDM sehr unterschiedlich. Die Angaben schwanken von $< 1\%$ bis zu 20% . Im Mittel kann von einer Inzidenz des GDM von $1 - 3\%$ aller Schwangerschaften ausgegangen werden (Damm 1998). Der Anteil des GDM an allen Schwangerschaften mit Diabetes beläuft sich auf 90% , die restlichen zehn Prozent betreffen Schwangere, die bereits präkonzeptionell an einem Diabetes mellitus erkrankt waren (Coustan 1995).

2.1.2 Physiologie der Glukosehomöostase während der Schwangerschaft

GDM ist pathogenetisch zurückzuführen auf eine Insulinresistenz v.a. im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft, die zu einem relativen Insulinmangel, also einem Ungleichgewicht zwischen der endogenen Produktion und dem Bedarf an Insulin, führen kann. Der erhöhte Bedarf an Insulin lässt sich erklären durch die physiologischerweise während der Schwangerschaft ansteigenden Konzentrationen von Insulinantagonisten im mütterlichen Organismus. Zu diesen zählt neben Kortison, Progesteron, Prolaktin und dem humanen Plazentalaktogen (hPL) auch das aus dem Fettgewebe und der Plazenta stammende Hormon Leptin.

Dem durch die Insulinresistenz hervorgerufenen erhöhten Blutglukosespiegel wird durch eine Mehrausschüttung von Insulin durch die β - Zellen des Pankreas entgegenzuwirken versucht. Erst wenn die Kapazität der β - Zellen erschöpft ist und eine Kompensation unmöglich wird, manifestiert sich der GDM.

2.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM

Mütterliche Faktoren, die die Entstehung eines GDM begünstigen, sind zu einem Teil der Anamnese zu entnehmen. Zu diesen zählen das Übergewicht (BMI präkonzeptionell $> 27 \text{ kg/m}^2$) sowie neben der familiären diabetischen Vorbelastung der Schwangeren v.a. durch Verwandte ersten Grades auch vorausgegangene Schwangerschaften mit GDM sowie die Geburt makrosomer Kinder ($> 90.$ Perzentile des dem Gestationsalter entsprechenden Geburtsgewichtes).

Auch ein Alter der Patientin von über 35 Jahren, habituelle Abortneigung, Kinder mit schweren kongenitalen Fehlbildungen oder Totgeburten sind als Risikofaktoren zu werten. Des Weiteren sind bestimmte ethnische Gruppen überdurchschnittlich häufig betroffen; zu diesen gehören u.a. Amerikaner mexikanischen Ursprungs, Schwarzafrikaner und Süd- sowie Ostasiaten.

Faktoren in der laufenden Schwangerschaft, die ein erster Hinweis auf die Entwicklung eines GDM sein können, sind eine Glukosurie, eine übermäßige Gewichtszunahme der Mutter sowie die sonografisch bestimmte fetale Makrosomie.

Die Wahrscheinlichkeit, nach einer Schwangerschaft mit einem GDM in einer weiteren Schwangerschaft erneut einen solchen zu entwickeln, wird in der Literatur zwischen 30 und 69 % angegeben. MacNeill fand an einem kanadischen Kollektiv eine Wiederholungsrate von 35,6 %. Als entscheidende Faktoren wurden hierbei das Geburtsgewicht des Kindes der vorausgegangenen Schwangerschaft mit GDM sowie das Ausgangsgewicht der Schwangeren vor der nachfolgenden Schwangerschaft angegeben (MacNeill 2001). Als prädiktive Faktoren für weitere Schwangerschaften mit GDM gelten auch eine frühe Diagnosestellung des GDM im ersten Trimenon der vorausgegangenen Schwangerschaft sowie die Notwendigkeit einer Insulintherapie in derselben (Major 1998).

2.1.4 Diagnose des GDM

Die Diagnostik des GDM basiert auf den Ergebnissen des standardisierten oralen Glukosetoleranztestes (oGTT), wobei die diagnostischen Kriterien jedoch international nicht einheitlich und mitunter schwer vergleichbar sind.

Entscheidend ist das Auftreten von mindestens zwei pathologischen Werten nach einer 75g-Glukosebelastung gemäß den Originaldaten von O’Sullivan. Diese galten ursprünglich jedoch für eine Belastung mit 100 g Glukose und die Messung in venösem Vollblut (O’Sullivan/Mahan 1964):

Tab. 2.1 GDM- Grenzwerte nach O’Sullivan/ Mahan		
Messzeitpunkt	Glukose	
	(mg/dl)	(mmol/l)
nüchtern	≥ 90	≥ 5,0
nach 1 h	≥ 165	≥ 9,2
nach 2 h	≥ 145	≥ 8,1
nach 3 h	≥ 125	≥ 7,0

Die von O’Sullivan 1964 entwickelten und etablierten Grenzwerte richteten sich allein nach dem maternalen Risiko, später im Leben einen Diabetes - meist vom Typ 2 - zu entwickeln. Für die kindliche perinatale Morbidität, die im Zentrum des Interesses des Geburtshelfers steht, ist die Sensitivität der Grenzwerte jedoch fraglich (Weiss 1998).

Die Originalwerte von 1964 werden heute in verschiedenen Umrechnungen und Anpassungen verwendet, abhängig von Messmethode und Material (Somogyi- Nelson- Methode im venösen Vollblut vs. Glukoseoxydase- bzw. Hexokinase- Methode im venösen Plasma/ Serum). Sich stützend auf Beobachtungen außerhalb der Schwangerschaft wurden für die Kriterien der National Diabetes Data Group (NDDG) für Glukosemessungen im Plasma bzw. Serum die Originalwerte O’Sullivans, die auf Messungen in venösem Vollblut basierten, um einen Faktor von + 13 % korrigiert. Eine Reduktion dieser Grenzwerte um 5 % ergab sich aus der Berücksichtigung der methodischen Unterschiede der neueren und als glukosespezifisch anzusehenden Glukoseoxydase- bzw. Hexokinase- Methode. Diese Grenzwerte wurden bis 1997 von der American Diabetes Association (ADA) verwendet. Nach 1997 fanden Ergebnisse von Carpenter und Coustan aus dem Jahr 1982 Beachtung, die die Hämodilution während der Schwangerschaft einbezogen und die bisher gültigen Schwellenwerte für Plasmaglukosebestimmungen wie folgt nach unten korrigierten (Carpenter et al. 1982):

Tab. 2.2 GDM- Grenzwerte nach Carpenter/ Coustan		
Messzeitpunkt	Glukose	
	(mg/dl)	(mmol/l)
nüchtern	≥ 95	≥ 5,3
nach 1 h	≥ 180	≥ 10,0
nach 2 h	≥ 155	≥ 8,6
nach 3 h	≥ 140	≥ 7,8

Hierbei handelt es sich um die derzeit am weitesten verbreitete Modifikation der Originalwerte von O'Sullivan.

Die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des GDM der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) aus dem Jahre 2001 übernahmen diese Grenzwerte:

Tab. 2.3 GDM- Grenzwerte DDG				
Messzeitpunkt	Glukose			
	kapilläres Vollblut		venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/ dl)	(mmol/l)
nüchtern	≥ 90	≥ 5,0	≥ 95	≥ 5,3
nach 1 h	≥ 180	≥ 10,0	≥ 180	≥ 10,0
nach 2 h	≥ 155	≥ 8,6	≥ 155	≥ 8,6

2.1.5 Screeningverfahren

In Deutschland ist in der Mutterschaftsvorsorge bislang kein generelles Screening auf GDM vorgesehen, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass eine nicht unerhebliche Anzahl von Fällen unerkannt bleibt. Diese liegt Untersuchungen von Coustan zufolge bei 50%.

Sowohl von der Deutschen Diabetesgesellschaft als auch von der American Diabetes Association wird ein generelles Screening bei allen Schwangeren befürwortet. Alternativ zur einzeitigen Untersuchung, bei der bei allen Schwangeren zwischen der vollendeten 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein 75g- oGTT durchgeführt wird, bietet sich das zweizeitige Vorgehen an. Bei diesem wird ebenfalls zwischen der vollendeten 24. und 28. Schwangerschaftswoche zunächst ein 50g- Glukose- Screening- Test durchgeführt, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75g- oGTT komplettiert wird (Deutsche Diabetesgesellschaft 2001).

Im Gegensatz zum 75g- oGTT kann der 50g- Glukose- Belastungstest unabhängig von der vorausgegangenen Nahrungszufuhr, also auch im nicht nüchternen Zustand, durchgeführt werden. Der Verdacht auf das Vorliegen eines GDM wird geäußert bei Blutglukosewerten, die eine Stunde nach dem Ende des Trinkens der Testlösung über 140 mg/ dl (7,8 mmol/ l) liegen, und muss in der Folge durch einen 75g- oGTT bestätigt oder aber entkräftet werden. Bei einem Wert ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/ l) ist ein Nüchternwert von > 90 mg/ dl (5, 0 mmol/ l) im kapillären Vollblut bzw. > 95 mg/ dl (5,3 mmol/l) im venösen Plasma ausreichend, um die Diagnose GDM ohne Durchführung eines oGTT zu stellen (DDG 2001).

Bei Schwangeren mit hohem Risiko für einen GDM, z.B. bei Adipositas, familiärer Belastung, vorausgegangenen Schwangerschaften mit GDM oder Z.n. Geburt eines makrosomen Kindes, sollte das Screening bereits in der Frühschwangerschaft durchgeführt und bei negativem Ausfall später wiederholt werden (DDG 2001).

Weiss hingegen propagiert die Diagnosestellung basierend auf einem 75g- oGTT aus Kapillarblut mit einem Einstundengrenzwert von 160 mg Glukose/ dl (8,9 mmol/ l) als Methode, um das Risiko für das Auftreten eines fetalen Hyperinsulinismus zu erkennen. Bei diabetischen Schwangerschaften korrelierten der fetale Hyperinsulinismus und das Geburtsgewicht des Kindes seinen Studien zufolge am besten mit den postprandialen 1h- Werten. Bei einem 1h- Wert über 160 mg/ dl konnte er bei 8 % der Feten erhöhte Insulinwerte im Fruchtwasser nachweisen (Weiss 1998).

2.1.6 Therapie

Ziel der Therapie des GDM ist die Vermeidung v.a. fetaler Komplikationen. Sie baut auf folgenden vier Säulen auf: Ernährungsumstellung, Bewegung, Blutzuckerselbstkontrolle und Insulinapplikation.

Normalgewichtige Gestationsdiabetikerinnen erhalten eine Ernährungsberatung und eine Kostverordnung mit einem Energiegehalt von 30 kcal/ kg Körpergewicht. Bei bestehendem Übergewicht (BMI > 27 kg/ m²) erfolgt eine Reduktion auf 25 kcal/ kg Körpergewicht.

Anhand von jeweils zwei wöchentlich durchgeführten Blutzuckertagesprofilen wird ermittelt, ob durch Diät allein bei der betroffenen Patientin das Einstellungsziel, die Normoglykämie, erreicht werden kann. Dies ist der Fall bei Einhaltung folgender Zielwerte im kapillären Vollblut (DDG 2001):

Tab. 2.4 Zielwerte Normoglykämie		
Messzeitpunkt	Glukose	
	(mg/dl)	(mmol/l)
nüchtern	< 90	< 5,0
1 h pp	< 140	< 7,8
2 h pp	< 120	< 6,7

Körperliche Aktivität wirkt sowohl durch den Verbrauch von Glukose als Substrat für die Energiegewinnung als auch durch die Verbesserung der Insulinsensitivität unterstützend auf die Senkung der Blutzuckerwerte.

Führen die genannten konservativen Maßnahmen nicht zu einem befriedigenden Ergebnis, ist die Indikation für eine medikamentöse Therapie, in erster Linie einer Insulintherapie, zu

stellen. Inzwischen sprechen umfangreiche Studiendaten auch einer oralen Therapie mit dem Biguanid Metformin, auch in Kombination mit einer Insulintherapie, eine Anwendungsberechtigung zu, die bislang jedoch keine Aufnahme in die aktuellen Leitlinien der DDG gefunden hat.

Bei grenzwertig erhöhten Blutzuckerwerten kann eine Insulintherapie in Erwägung gezogen werden, wenn der fetale Abdominalumfang im Ultraschall als Zeichen für das Vorliegen einer Makrosomie die 90. Perzentile nach Hadlock überschreitet (Buchanan/ Kjos 1994). Andererseits kann bei normalem fetalem Wachstum bei moderater Hyperglykämie der Mutter auf eine Insulintherapie verzichtet werden (Kjos 2001, Schaefer- Graf 2004).

2.1.7 Folgen für die Mutter

Im Vergleich mit einer Normalpopulation ist das Risiko für Harnwegsinfektionen bei

Gestationsdiabetikerinnen erhöht. Diese wiederum können zu vorzeitiger Wehentätigkeit und erhöhter Frühgeburtlichkeit führen. Weitere akute Komplikationen durch den GDM sind die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sowie die Präeklampsie und die Eklampsie. Das erhöhte Risiko kann hierbei zum Teil durch die zugrundeliegenden mütterlichen Risikofaktoren für GDM, wie höheres Alter und Adipositas, erklärt werden.

Auch kann eine erhöhte Rate an Sectiones und an vaginal- operativen Entbindungen beobachtet werden. Die Kaiserschnitttrate bei Schwangeren mit GDM wurde von Persson et al. als 1,6 mal so hoch wie in dem nichtdiabetischen Vergleichskollektiv angegeben (Persson et al. 1998).

Als Langzeitfolgen bekannt ist das Risiko, in der folgenden Schwangerschaft erneut einen GDM zu entwickeln; dieses belief sich in verschiedenen Studien auf 30 – 69 %, abhängig von verschiedenen prädiktiven Faktoren (siehe auch 2.1.3: Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM).

Auch das Risiko, frühzeitig an einem Diabetes mellitus - vorwiegend vom Typ 2 - zu erkranken, ist signifikant erhöht und beträgt innerhalb von zehn Jahren 40 bis 50 % (DDG 2001). Besonders gefährdet sind Frauen, die übergewichtig sind, bei denen während oder auch kurz nach der Schwangerschaft eine schwere Hyperglykämie bestand und bei denen die Diagnose GDM bereits vor der 24. SSW gestellt worden war (Kjos 1999).

Alle Frauen mit während der Schwangerschaft bestehender IGT oder GDM sollen sich erstmals sechs bis zwölf Wochen nach der Entbindung und in der Folge in maximal

zweijährlichen Abständen einem erneuten 75g oGTT unterziehen, um eine eventuell postpartal weiterhin bestehende oder wieder aufgetretene Störung der Glukosetoleranz frühzeitig aufdecken zu können und einer Behandlung zugänglich zu machen.

2.1.8 Folgen für das Kind

Die maternale Hyperglykämie führt über die transplazentare Substratzufuhr zu einer fetalen Hyperglykämie, die am fetalen Pankreas eine Hypertrophie und Hyperplasie der β - Zellen und in der Folge eine gesteigerte Insulinproduktion hervorruft („Pedersen- Hypothese“). Neben der direkten Wachstumsstimulation durch den fetalen Hyperinsulinismus kommt es zudem zu einer gesteigerten Akkumulation von Glykogen in der Leber sowie zu einer erhöhten Synthese von Triglyceriden in den Fettzellen und Umwandlung von Aminosäuren zu Proteinen, in deren Folge es zur „Insulinmast“ mit einem disproportionierten Wachstum der insulin sensitiven Gewebe wie Leber, Milz, Herzmuskel und subkutanem Fettgewebe kommt.

Zahlreiche der neonatalen Komplikationen lassen sich direkt oder indirekt mit der maternalen Hyperglykämie und dem konsekutiven fetalen Hyperinsulinismus in Verbindung bringen. Als Folge der mütterlichen Hyperglykämie kommt es zur vermehrten Entstehung von Sauerstoff-Radikalen. Als Konsequenz ist die Fehlbildungsrate erhöht, wobei das Risiko schwerer Fehlbildungen mit den mütterlichen Blutzuckerwerten steigt. Dies betrifft jedoch primär Schwangere mit einem vorbestehenden Typ 1- oder Typ 2- Diabetes mellitus. Bei Gestationsdiabetikerinnen hingegen ist lediglich bei einem bei Diagnosestellung hohen Nüchtern- Blutzuckerwert mit einer erhöhten Fehlbildungsrate zu rechnen.

Klassisches Zeichen der diabetischen Fetopathie ist die Makrosomie, deren Inzidenz wie bereits beschrieben bei diabetischen Schwangerschaften deutlich erhöht angegeben wird. Die Makrosomie kann unter der Geburt vermehrt zu Traumata mit Schulterdystokie, Klavikulafraktur und oberer Plexusparese führen. Gleichzeitig kann sie eine Protrahierung des Geburtsverlaufes bewirken, wodurch das Risiko für eine fetale Asphyxie ebenso wie für eine operative Entbindung steigt.

Wird bei der Definition der Makrosomie lediglich das Geburtsgewicht berücksichtigt, so wird unabhängig vom jeweiligen Gestationsalter der Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Entbindung ein Gewicht von 4000 g angenommen. Der im englischen Sprachraum gebräuchliche Begriff LGA (= large for gestational age) hingegen beschreibt ein

Geburtsgewicht, das oberhalb der an das Gestationsalter und das Geschlecht des Neugeborenen angepassten 90. Perzentile liegt, so dass falsch negative Befund bei Frühgeborenen vermieden werden können. Während das fetale Wachstum in der ersten Schwangerschaftshälfte weitgehend genetisch determiniert wird, entwickelt der Fetus in der zweiten Schwangerschaftshälfte ca. 95 % seines endgültigen Gewichtes auf der Grundlage der Substratumsetzung unter Einfluss von Hormonen wie Insulin und Insulin- ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF), die somit für die Entwicklung eines gesteigerten intrauterinen Wachstums eine zentrale Rolle spielen.

Postpartal bedarf die Hypoglykämie des Neugeborenen als direkte Folge des Hyperinsulinismus nach der Trennung der Glukosezufuhr durch die Mutter einer strengen Überwachung. Aufgrund der die Bildung von Surfactant in den Lungen antagonisierenden Wirkung von Insulin kann vermehrt ein Atemnotsyndrom beobachtet werden. Die Neugeborenen neigen weiterhin zu Polyzythämie, definiert als Hämatokritwert $\geq 65\%$ bzw. Hämoglobinwert $\geq 20\text{ g/dl}$, Hypocalciämie und Hypomagnesiämie sowie zu Hyperbilirubinämie infolge der Reifungsretardierung der enzymatischen Systeme der Leber. Auf lange Sicht erhöht ist das Risiko, bereits im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter eine Glukosetoleranzstörung oder eine Adipositas zu entwickeln (Persson 1998, Schaefer- Graf 2005).

2.2 Leptin

2.2.1 Allgemeines

Humanes Leptin ist ein 16 kDa schweres, nicht glykosyliertes Polypeptid. Es wurde Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts durch Zhang et al. identifiziert, als nach einer Genmutation gesucht wurde, die bei Mäusen zu Übergewicht führte (Zhang 1994).

Der Name Leptin entstammt dem Griechischen (leptós – dünn) und wurde gewählt aufgrund der Fähigkeit des Gen- Produktes, Fettspeicher zu vermindern. Ein anderer gebräuchlicher Name ist ob- Protein, also das Produkt des ob- Gens (ob = obese = übergewichtig).

Bei nichtschwangeren sowohl Menschen als auch Nagern wird Leptin fast ausschließlich in den Adipozyten des weißen Fettgewebes produziert und von diesen in die Zirkulation sezerniert. Das subkutane spielt im Vergleich zum viszeralen Fettgewebe dabei die Hauptrolle, da es 70 bis

80 % der Gesamtfettmasse des Körpers ausmacht. Die Sekretion erfolgt pulsatil und nach einem zirkadianen Rhythmus; die höchsten Werte können während der Nacht gemessen werden (Licino 1997).

Im Blut zirkuliert Leptin sowohl gebunden an Plasma- Proteine, darunter auch die lösliche Form des Leptin- Rezeptors, als auch in freier Form. Als Zeichen der Sättigung der Leptin- bindenden Proteine ist die freie Fraktion des Leptins bei Übergewichtigen erhöht (Houseknecht 1996).

Frauen weisen höhere Serum- Leptinkonzentrationen auf als Männer mit vergleichbarem BMI. Dies wird darauf zurückgeführt, dass Frauen erstens einen höheren Körperfettanteil aufweisen als Männer und zweitens das Verhältnis von subkutanem zu viszeralem Fettgewebe bei Frauen signifikant höher ist als bei Männern (Rosenbaum 1996).

2.2.2 Rolle von Leptin

Auf funktioneller Ebene ist Leptin am besten bekannt durch seine Rolle in der Regulierung von Appetit und Energieverbrauch. Es konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung hoher Dosen von Leptin an Nagetiere die aufgenommene Nahrungsmenge und die Fettspeicher des Körpers deutlich verminderte (Campfield 1996).

Beim Menschen besteht eine starke positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Leptin und dem vorhandenen Körperfett. Die Konzentration von Leptin im Serum spiegelt bei ausgeglichenem Verhältnis von Energieaufnahme und Energieabgabe die Menge an Triglyzeriden wieder, die im Körper als Fettgewebe gespeichert sind. Auch zwischen dem BMI (Body Mass Index: Körpergewicht / Körpergröße², Einheit: kg/ m²) als indirektem Maß für den prozentualen Körperfettanteil und der Serumkonzentration von Leptin konnte ein positiver Zusammenhang gezeigt werden (Considine 1996).

Ein wichtiger Faktor in der Regulation der Leptinproduktion scheint die Zellwandspannung der Fettzellen zu sein: Kleine Fettzellen exprimieren weniger ob- mRNA als große Fettzellen desselben Individuums (Hamilton 1995). Mit steigender Spannung, verursacht durch die intrazelluläre Akkumulation von Lipiden, steigt auch die Transkriptionsrate des ob- Gens an (Caro 1996a). Es wird davon ausgegangen, dass der Reiz für die Ausschüttung von Leptin in der Größenzunahme der Fettzellen infolge übermäßiger Nahrungszufuhr besteht (Considine 1996). Große Fettzellen signalisieren dabei, dass eine weitere Energiezufuhr auf kurze Sicht nicht nötig ist, und zirkulierendes Leptin als Appetitsuppressor (= Adipostat) überwindet die Blut- Hirn- Schranke mit Hilfe eines Transportsystems (Banks 1996) und vermittelt dies an

die Areale des Hypothalamus, die in die Regulation von Appetit und Energiebalance involviert sind (Elmquist 1997) . Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Leptin die Freisetzung von u.a. Neuropeptid Y herabsetzt und so dessen Konzentration im Hypothalamus vermindert; Neuropeptid Y stimuliert die Nahrungsaufnahme und setzt die Thermogenese herab (Stephens 1995).

Die Tatsache, dass die zirkulierenden Leptinspiegel nicht akut postprandial ansteigen, legt jedoch nahe, dass es sich bei Leptin nicht um ein typisches kurzfristiges Sättigungssignal handelt, das eine Beschränkung der weiteren Nahrungsaufnahme bewirkt (Considine 1996). Die Rolle von Leptin ließe sich eher beschreiben als ein langfristiger Sensor der Energiebalance des Körpers, indem es Aufnahme und Abgabe von Energie in ein Gleichgewicht zu bringen versucht (Caro 1996 a).

Leptin spielt somit eine wichtige Rolle in der Homöostase des Körpergewichtes, indem es die Energieabgabe – vermittelt über die Aktivität des sympathischen Nervensystems – stimuliert, den Appetit unterdrückt und somit das Körpergewicht vermindert. Es ist aber nur einer von vielen Faktoren sowohl im Hirn als auch in der Körperperipherie, die in Gewichtshaushalt und Energiemetabolismus involviert sind.

Die anfängliche Euphorie, mit der Entdeckung des „fettschmelzenden Hormons“ Leptin der Möglichkeit nahe gekommen zu sein, die menschliche Adipositas zu besiegen, verflieg mit der Feststellung, dass die bei der Mehrzahl der Adipösen bestehende Hyperleptinämie nicht zu dem erwarteten Effekt - Unterdrückung des Appetits und Senkung der aufgenommenen Nahrungsmenge - führte. Sie zeigten sich gegenüber dem endogen gebildeten Leptin resistent. Anders als bei Mäusen, bei denen sowohl eine fehlerhafte Produktion von Leptin als auch ein Leptin- Rezeptordefekt als verbreitete Ursachen für Übergewicht bekannt sind (Chen 1996), konnten beim Menschen nur bei einigen wenigen Individuen Mutationen des ob- Gens oder Rezeptorfehlfunktionen nachgewiesen werden (Clement 1996 und 1998, Montague 1997). Durch diese jedoch lässt sich nur ein kleines Segment der menschlichen Adipositas erklären. Ansätze für die Erklärung der Leptin- Resistenz bei Adipositas schreiben u.a. einem veränderten Transportmechanismus von Leptin an der Blut- Hirn- Schranke eine Bedeutung zu (Caro 1996 b).

Erhöhte Serumleptinspiegel sind zu erwarten als Antwort auf eine andauernde übermäßige Nahrungs- und Energiezufuhr und in der Folge bei Adipositas sowie nach der Applikation von Glukokortikoiden (Papaspyrou- Rao 1997) oder Insulin, das einen trophischen Effekt auf die

Adipozyten ausübt (Dagogo- Jack 1996). Die Effekte des Insulins auf das Leptin- System werden dabei über die Fraktion des freien Leptins vermittelt (Lewandowski 2001). Hohe Insulinkonzentrationen interferieren zudem mit der Signaltransduktion des Leptins in den Insulin- sezernierenden Zellen des Pankreas. Die Hyperinsulinämie kann eine Leptinresistenz verursachen oder verstärken, indem sie auf molekularer Ebene die physiologischerweise als Antwort auf eine Hyperleptinämie auftretende Erhöhung der Insulinsekretionsrate aufhebt (Kellerer 2001).

Anhand von Untersuchungen an Typ- 2- Diabetikern konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Insulin höhere Leptinkonzentrationen im Blut mit sich bringt als ein Therapie mit oralen Antidiabetika (Widjaja 1997). Diese Ergebnisse lassen sich vereinbaren mit den Beobachtungen, dass hohe Insulinkonzentrationen die Produktion von Leptin durch die Adipozyten stimulieren können (Kolaczynski 1996a). Widjaja belegte weiterhin, dass Typ- 2- Diabetiker mit erhöhten Leptinkonzentrationen im Blut auch erhöhte Insulinkonzentrationen im Nüchternzustand aufwiesen, und zwar unabhängig von der gewählten Therapieform und dem BMI (Widjaja 1997).

Erniedrigte Leptinwerte beobachtete man u.a. in Zeiten des Fastens, z.B. auch bei Anorexia nervosa, sowie bei Insulinmangelzuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 (Kolaczynski 1996 b).

Eine Reduktion des Körpergewichtes um 10 % war assoziiert mit einer 50 prozentigen Senkung der Serumkonzentration von Leptin (Considine 1996).

Leptin hat auch Funktionen unabhängig von der Regulation der Energiebalance inne. So konnte gezeigt werden, dass die Applikation von rekombinantem Leptin bei Mäusen, die selbst kein Leptin produzieren konnten und die infertil waren, zu einer zentralen Aktivierung der Achse Hypothalamus- Hypophyse- Gonaden führte und die Infertilität behob (Chehab 1996). Auch die Auslösung der Pubertät beim Menschen scheint unter Mitwirkung von Leptin zu geschehen (Mantzoros 1997).

Des Weiteren spielt Leptin eine Rolle im Rahmen der Hämatopoese (Sivan 1997).

2.2.3 Leptin in der Schwangerschaft

Erhöhte zirkulierende Serumleptinkonzentrationen während der Schwangerschaft sind neben der Zunahme von Körpergewicht und Körperfettanteil sowohl bei der Mutter als auch beim

Fetus zurückzuführen auf eine plazentaeigene Synthese durch die Zellen des Trophoblasten – v.a. des Synzytiotrophoblasten – sowie des Amnionepithels (Señaris/ Masuzaki 1997). Dabei steigt der Anteil der freien Form des Leptins auf den doppelten Wert an, und es kommt zu Veränderungen der Konzentrationen der Leptin- bindenden Proteine. Die Zunahme des Leptins ist damit wesentlich höher, als es gemäß der durchschnittlichen Zunahme an Fettgewebe während der Schwangerschaft, die nach King auf 25 bis 30 % zu schätzen ist (King 1994), zu erwarten wäre (Lewandowski 1999). Des Weiteren lässt sich beobachten, dass der Anstieg der Leptinkonzentration dem Anstieg des BMI zum Ende des zweiten Trimenons hin vorausgeht, wodurch die These gestützt wird, dass die Plazenta während der Schwangerschaft zum primären Ort der Leptinsynthese wird. 95% des plazentaren Leptins werden in den mütterlichen Organismus sezerniert. Ein Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Leptinlevel und der fetalen Fettmasse zum Geburtstermin hin lässt sich nicht beweisen, was impliziert, dass mütterliches Leptin die plazentare Schranke nicht zu einem nennenswerten Anteil passiert (Smith 2003). Im Gegensatz zu dem durch das weiße Fettgewebe produzierten Leptin scheint das in der Plazenta synthetisierte Leptin nicht durch Insulin beeinflusst zu werden (Sivan 1998).

Im ersten Schwangerschaftsdrittel zeigten sich im Vergleich mit einer nichtschwangeren Kontrollgruppe signifikant erhöhte Leptinserumkonzentrationen, die ihr Maximum beim Übergang zum zweiten Trimenon erreichten und zur Entbindung hin zwar leicht abfielen, aber dennoch auf hohem Niveau blieben (Kautzky- Willer 2001). Die stark erhöhten zirkulierenden Leptinkonzentrationen legten die Vermutung nahe, dass der Energieumsatz im Laufe der Schwangerschaft zu Gunsten des Feten zunehmen soll (Highman 1997). Es kommt zu einer verstärkten Mobilisation mütterlicher Fettspeicher und somit zu einem erhöhten Substratangebot an den Feten (Okereke 2004). Während der Geburt war die Leptinkonzentration im maternalen Serum signifikant höher als die im Nabelschnurblut. Eine Korrelation zwischen diesen beiden bestand nicht (Schubring 1997). Bereits 24 Stunden nach der Geburt der Plazenta wurden maternale Leptinserumwerte gemessen, die unterhalb derer des ersten Trimenons lagen (Masuzaki 1997). Leptin agiert während der Schwangerschaft also unabhängig vom Körpergewicht als ein humorales Signal der Plazenta auf Mutter und Fetus.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen außerhalb der Schwangerschaft konnte ein Zusammenhang zwischen dem maternalen BMI und der Leptinkonzentration im Serum

während der Schwangerschaft nicht belegt werden (Masuzaki 1997). Untersuchungen von Schubring zufolge sinkt die Korrelation zwischen dem Leptinspiegel und dem BMI der Schwangeren mit der Dauer der Schwangerschaft mit nurmehr geringer Korrelation zum Zeitpunkt der Geburt (Schubring 1998). Zu erklären ist dies dadurch, dass der BMI während der Schwangerschaft ein nur ungenaues Maß für die Fettspeicher des Körpers darstellt, da er neben den Gewichten von Fetus, Plazenta und Fruchtwasser auch die mütterliche Volumenexpansion unbeachtet lässt (Lewandowski 1998).

In vitro konnte ein stimulierender Effekt von Östrogen und hCG auf das Fettgewebe gezeigt werden, der zu einer gesteigerten Synthese von Leptin führte. Progesteron und hPL hingegen übten diesen Effekt nicht aus. Im klinischen Versuch jedoch konnte eine signifikante Korrelation nur zwischen Leptin und Kortison, nicht aber zwischen Leptin und den oben genannten Hormonen beobachtet werden (Sivan 1998).

Wie bei Typ- 2- Diabetikern konnten auch bei Gestationsdiabetikerinnen höhere Serumleptinspiegel gemessen werden als bei Frauen mit normaler Glukosetoleranz, und zwar sowohl während der Schwangerschaft als auch nach Beendigung derselben (Schubring 1997). Auch die Konzentration des löslichen Leptin- Rezeptors war in diabetischen gegenüber normalen Schwangerschaften erhöht und positiv korreliert mit dem Insulin- Bedarf innerhalb von 24 Stunden (Lewandowski 1999).

Bedenkt man, dass der lösliche Leptinrezeptor mit hoher Affinität an Leptin bindet und sein Vorhandensein die Bindung von Leptin an Membranrezeptoren und somit die Entfaltung der Wirkung von Leptin unterbinden kann, könnte dies von Bedeutung sein für die Entwicklung der Leptin- Resistenz bei Diabetikern (Liu 1997).