

Aus dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie II.
Molekulare Zellbiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktorin Prof. Dr. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

Korrelation von Parametern des Lipoproteinstoffwechsels mit der intrauterinen Entwicklung der Feten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von
Angelika Scharf
Aus Hamburg

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

Der Universität Hamburg am 10.11.2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuß , der/die Vorsitzende : Frau Prof. Dr.Dr. U. Beisiegel

Prüfungsausschuß , 2. Gutachter/in: Prof. Dr. K. Hecher

Prüfungsausschuß , 3. Gutachter/in: PD. Dr. J. Heeren

1. Ziel der Arbeit	Seite 4
2. Einleitung	Seite 5
2.1 Bedeutung der pränatalen und klinischen Diagnostik	Seite 6
2.1.1 Klinische Ziele der Pränataldiagnostik	Seite 6
2.1.2 Pränataldiagnostische Untersuchungsmethoden	Seite 7
2.2 Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft	Seite 11
2.3 Metabolische Charakteristika während der Schwangerschaft	Seite 13
2.4 Bedeutung der Adipozytokine für die Entstehung der GDM	Seite 15
3. Material und Methoden	Seite 18
3.1 Klinische Untersuchungen	Seite 18
3.1.1 Sonographische Diagnostik	Seite 19
3.1.2 Gefäßversorgung der uteroplazentaren-fetalen Einheit	Seite
21	
3.1.3 Oraler Glucosetoleranztest	Seite 23
3.2 Biochemische Untersuchungen	Seite 23
3.2.1 Bestimmung der Lipide	Seite 23
3.2.2 Bestimmung von Adiponektin	Seite 27

4.	Ergebnisse	Seite 28
4.1	Klinische Daten der Schwangeren in Korrelation zum Glucose- und Lipidstoffwechsel im Verlauf der Schwangerschaft	Seite 28
4.2	Bedeutung von Adiponektin für die Konzentration maternalen Stoffwechselfparametern	Seite 34
4.3	Korrelation der maternalen Stoffwechselfparameter mit den Ultraschalldiagnostikparametern	Seite 37
5.	Diskussion	Seite 39
5.1	Glucose- und Lipidstoffwechsel in der Schwangerschaft	Seite 39
5.2	Bedeutung von Adiponektin für den Stoffwechsel während der Schwangerschaft	Seite 42
5.3	Zusammenhang des maternalen Stoffwechsels mit der Fetenentwicklung	Seite 44
6.	Zusammenfassung	Seite 47
7.	Literatur	Seite 48
8.	Lebenslauf	Seite 54
9.	Danksagung	Seite 56
10.	Erklärung	Seite 57

1. Ziel der Arbeit

Bei etwa fünf bis zehn Prozent der Schwangeren muss in Deutschland mit einem Gestationsdiabetes gerechnet werden. Aktuelle Arbeiten lassen vermuten, dass verschiedene Fettgewebshormone, die für den Lipoproteinstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen, einen entscheidenden Einfluss auf die Insulinsensitivität in der Schwangerschaft haben. Zu diesen Faktoren gehört insbesondere Adiponektin. Es gibt jedoch bisher keine Daten, die die Bedeutung des Adiponektin bzw. Parameter des Lipoproteinstoffwechsels für die Entstehung einer gestörten Insulinsensitivität bzw. eines Gestationsdiabetes im Verlauf der Schwangerschaft im Zusammenhang mit der Entwicklung der Feten untersuchen.

Ziel dieses Projektes ist es, metabolische bzw. hormonelle Parameter im Plasma von schwangeren Probandinnen mit dem Entwicklungsstatus der Feten zu korrelieren. Für diese Studie sollten ca. 80 Probandinnen in der 11-15 Schwangerschaftswoche (SSW) und in der 18-24 SSW untersucht werden. In der 24. SSW soll bei allen Probandinnen ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden, um die Insulinsensitivität bzw. einen möglichen Gestationsdiabetes zu erkennen. Weitere Untersuchungen sollen eine allgemeine Anamnese, die Erhebung von Ultraschallmaßen bei den Feten, maternale Lipoproteinparameter und Adiponektinkonzentrationen im Plasma umfassen. Zur Korrelation aller Parameter werden die Daten mit Hilfe der Multivarianzanalyse statistisch ausgewertet. Mit diesem Ansatz sollen frühe Marker eines Gestationsdiabetes bestimmt werden, um Mutter und Kind vor den Folgen eines Gestationsdiabetes zu schützen.

2. Einleitung

Ungefähr 5-6 % der Bevölkerung in Deutschland leiden an einem manifesten Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), umgangssprachlich auch Altersdiabetes genannt. Nach neuesten Studien kann davon ausgegangen werden, dass bei mehr als 40% der über 55-jährigen eine gestörte Glucosetoleranzstörung besteht (Bobbert et al., 2005). Adipositas und Insulinresistenz sind nicht nur wichtige Faktoren in der Pathogenese des T2DM, sondern sind auch mit weiteren metabolischen bzw. vaskulären Störungen wie Fettstoffwechselstörungen (Hyper- bzw. Dyslipoproteinämie und Hypertonus assoziiert. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die durch Übergewicht vermehrten und hypertrophierten Fettzellen entscheidend zur Entwicklung von Glucosestoffwechselstörungen beitragen. Es werden unter diesen Umständen vermehrt freie Fettsäuren und verschiedene Proteine mit endokriner Funktion, so genannte Adipozytokine, ausgeschüttet. So konnte u.a. gezeigt werden, dass die Adipozytokine Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) eine Insulinresistenz induzieren können (Retnakaran et al., 2005). Im Gegensatz dazu wird das ausschließlich in Fettzellen synthetisierte Adiponektin von hypertrophierten Adipozyten vermindert hergestellt. Die daraus resultierenden erniedrigten Adiponektin-Plasmaspiegel bei adipösen Patienten wirken sich negativ auf das metabolische Profil des entsprechenden Patienten aus, da Adiponektin u.a. die Verbrennung von Fettsäuren in Leber und Herzmuskel fördert, Entzündungsreaktionen in der Gefäßwand abmildert und die Insulinsensitivität erhöht. Nicht nur der T2DM sondern auch die Prävalenz des Gestationsdiabetes (GDM) hat stark zugenommen. Bei etwa fünf bis zehn Prozent der Schwangeren muss in Deutschland mit einem Gestationsdiabetes gerechnet werden (Crowther et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit sollte die Bedeutung von Adiponektin durch Korrelation mit verschiedenen maternalen Stoffwechselfparametern sowie mittels Ultraschalldiagnostik bestimmten Parametern der Feten für die Entstehung des Gestationsdiabetes untersucht werden. Bislang gibt es nur wenige Studien, die maternale Adiponektinwerte zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft in Korrelation zum BMI, Insulinresistenz, Parametern des Lipoproteinstoffwechsels, den maternalen Gefäßwiderständen und den Ultraschallmaßen des Kindes bestimmt haben. In den folgenden Kapiteln der Einleitung wird die Bedeutung und Methodik der pränatalen Diagnostik, die metabolischen Charakteristika während der Schwangerschaft sowie der Gestationsdiabetes erläutert.

2.1 Bedeutung der pränatalen und klinischen Diagnostik

Screeninguntersuchungen in der Schwangerschaft sind essentieller Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Von den verschiedenen Verfahren, die einer Schwangeren heute angeboten werden, kommt dem Ultraschallscreening das breiteste diagnostische Spektrum zu. Mit keinem anderen Mittel lassen sich so viele Auffälligkeiten im Verlauf der gesamten Schwangerschaft nachweisen wie mit der Ultraschalluntersuchung.

Bereits 1979 wurden in der BRD als erstem Land der Welt zwei Ultraschalluntersuchungen in die Mutterschaftsvorsorge aufgenommen. Ziel der ersten Ultraschalluntersuchung war die Festlegung des Schwangerschaftsalters und des Geburtstermins, der Nachweis einer Mehrlingsgravidität und das Erkennen einer fetalen Fehlbildung. Bei der 2. Ultraschalluntersuchung (32-36 SSW) wurde das Wachstum des Feten wie auch spät auftretende Fehlbildungen oder Plazentaauffälligkeiten /Fruchtwasser beurteilt. Mit der Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien (1. April 1995) wurde eine dritte Ultraschalluntersuchung in die Mutterschaftsvorsorge integriert und die Zeiträume der einzelnen Untersuchungen verändert. Mit diesem sogenannten 10-20-30 SSW sollte die Basis dafür geschaffen werden, Auffälligkeiten früher und gezielter zu erkennen.

2.1.1 Klinische Ziele der Pränataldiagnostik

In den letzten Jahren ist sowohl das Angebot an Pränataldiagnostik als auch die Nachfrage auf Seiten der werdenden Eltern stetig angestiegen. Die Pränataldiagnostik scheint inzwischen ein fester Bestandteil der Schwangerenvorsorge zu sein. Dabei gerät oft aus dem Blick, dass der Pränataldiagnostik immer auch schwerwiegende Entscheidungskonflikte folgen können, etwa wenn Eltern den Abbruch einer erwünschten Schwangerschaft aufgrund eines Befundes in Erwägung ziehen. Pränataldiagnostik ist ein Oberbegriff für Untersuchungen der Schwangeren und des ungeborenen Kindes zur Feststellung von Chromosomenabweichungen, vererbten Stoffwechsel- und Muskelerkrankungen und Fehlbildungen des Kindes. Zu den Verfahren der Pränataldiagnostik gehören bestimmte Ultraschalluntersuchungen die Nackentransparenzmessung, das First-Semester-Serum-Screening, die Amniocentese, die Chorionzottenbiopsie und die Nabelschnurpunktion.

Zeitgleich mit der rasanten technologischen Entwicklung im Bereich der Pränataldiagnostik etablierten sich die verschiedenen Verfahren in der Schwangerenvorsorge Während vor 30

Einleitung

Jahren nur ein sehr kleiner Teil der Schwangeren pränataldiagnostische Untersuchungen durchführen ließ, setzen sich heute fast alle Frauen während der Schwangerschaft mit den unterschiedlichen Angeboten an vorgeburtlicher Diagnostik auseinander. So ist z. B. der Anteil der Schwangeren, der invasive Untersuchungsmethoden in Anspruch nimmt, seit Einführung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen 1976 kontinuierlich gestiegen. Die Ausweitung invasiver Diagnosemethoden auf einen immer größeren Anteil der Schwangeren ist jedoch durch das Fehlgeburtsrisiko eine Grenze gesetzt: Das Risiko einer durch den Eingriff ausgelösten Fehlgeburt ist insbesondere bei jüngeren Schwangeren größer als die Wahrscheinlichkeit ein Kind mit Chromosomenanomalien zu entdecken (Tabor et al., 1986). Als Alternative ohne Fehlgeburtsrisiko haben sich deshalb gerade in den letzten Jahren nicht invasive Untersuchungsmethoden fortwährend stärker etabliert. Insbesondere die Ultraschalltechnik wurde leistungsfähiger und ermöglicht oft in Kombination mit Blutanalysen immer genauere Abschätzungen des Risikos für gesundheitliche Beeinträchtigungen des Ungeborenen. Das führte dazu, dass nicht invasive Untersuchungsmethoden auch in den Arztpraxen häufiger angeboten werden.

2.1.2 Pränataldiagnostische Untersuchungsmethoden

Vor etwa 50 Jahren wurde der Ultraschall in die medizinische Diagnostik eingeführt. Seine vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten, die mittlerweile hohe diagnostische Aussagekraft der Bildergebnisse, die Wirtschaftlichkeit und die Gefahrlosigkeit für den Patienten bei beliebiger Wiederholbarkeit der Untersuchungen hat dem Ultraschall eine herausragende Stellung unter den bildgebenden diagnostischen Verfahren verschafft.

Zur Erzeugung von Ultraschallwellen für die medizinische Diagnostik nutzt man den im Jahre 1880 durch die Geschwister Curie entdeckten piezoelektrischen Effekt. Ende der 40 Jahre wurde in den USA das Ultraschall-Reflexionsprinzip bei Untersuchungen biologischer Objekte genutzt. Die Darstellung anatomischer Details gelang Howry und Bliss 1950 durch die Entwicklung der B-Bild-Technologie (Kock, 1974; Kuttroff, 1988). Nahezu alle in der medizinischen Diagnostik eingesetzten Ultraschalltechniken basieren auf dem so genannten Echo-Impuls-Verfahren. Dazu wird an die Piezokristalle der Schallsonde ein kurzer elektrischer Impuls angelegt, der vom Piezokristall in einen Ultraschallimpuls umgewandelt wird. Durch die enorme Entwicklung der Ultraschalltechnologie innerhalb der letzten Jahre stehen heute verschiedene Ultraschallverfahren zur Verfügung, die je nach Schwangerschaftsalter und Fragestellung eingesetzt werden können. Hierzu zählen die im

Folgenden näher erläuterten Verfahren der abdominalen und transvaginalen 2D-Real-Time-Technik, das M-Mode-Verfahren, die Doppler-/Farbdoppler-/Powerdopplersonographie und die 3D/4D-Sonographie (Merz et al., 2002).

2 D-real-Time –Technik (B-Mode)

In der geburtshilflichen Diagnostik können verschiedene Abdominalschallköpfe wie der Linear-, Curved-Array-oder Sektorschallkopf eingesetzt werden. Beim Sektorschallkopf müssen nur kleine Bewegungen vorgenommen werden um eine andere Schallebene zu erhalten. Als Standardfrequenz eignen sich 3,5-5 MHz (Merz et al., 2002). Mit diesem Verfahren wird insbesondere die zweidimensionale Darstellung möglich.

M-Mode-Verfahren

Im M-Mode-Verfahren (motion mode) wird im Gegensatz zur B-Bild Darstellung der Schallstrahl nicht bewegt sondern fixiert über dem zu untersuchenden Gewebe positioniert. Da der Abbildungsmaßstab und die Skalierung der Zeitachse bekannt sind, lassen sich Bewegungen, Geschwindigkeiten und Beschleunigungen exakt vermessen. Die M-Mode Technik findet aus diesem Grund große Bedeutung in der Echocardiographie z. B. bei der Bewegung der Herzklappen (Sohn et al., 1999).

Dopplersonographie

Nach seinem Entdecker, dem österreichischen Physiker Christian Doppler benannter Effekt, der die Frequenzverschiebung (Dopplershift) zwischen einer bewegten Schallquelle und einem Empfänger beschreibt. Zu den ersten Arbeiten zur Farbdopplersonographie gehörten ab Mitte der achtziger Jahre die Arbeiten von de Vore und Gembruch (De Vore, 1985; Gembruch, 1988). Die Farbdopplersonographie wird zur Visualisierung der Hämodynamik und damit zur Diagnostik von Herzfehlern genutzt. Auf diese Weise lassen sich blutführende Systeme darstellen, wobei man die Ausrichtung des fließenden Blutes bewertet. In der folgenden Abbildung 1 ist die Farbdarstellung des Gefäßverlaufs der Arteria uterina mit Dopplerspektrum und in der Abbildung 2 ein Beispiel für die fetale Dopplersonographie dargestellt.

Einleitung

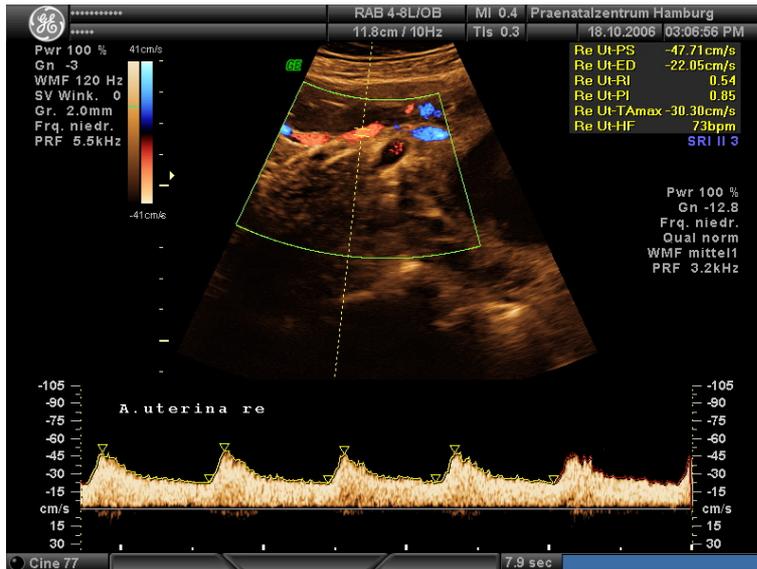


Abbildung 1. Farbdarstellung des Gefäßverlaufs der Arteria uterina mit Dopplerspektrum

Bei der Spektraldopplertechnik werden die *continuous-wave*-Doppler und der *pulsed-wave*-Doppler zusammengefasst, so dass die unterschiedlichen Blutflussgeschwindigkeiten dargestellt werden können. Beim PW-Doppler wird nur ein kurzer Ultraschallimpuls gesendet, da die Ultraschallgeschwindigkeit bekannt ist, kann eine genaue örtliche Zuordnung der Signale durch Ermittlung der Laufzeit erfolgen. Durch die Dauer der Laufzeit wird eine bestimmte Messstrecke definiert. Diese Messstrecke entspricht in der Regel dem Gefäßdurchmesser und wird als Sample volume oder Dopplerfenster bezeichnet. (Sohn et al., 1999)

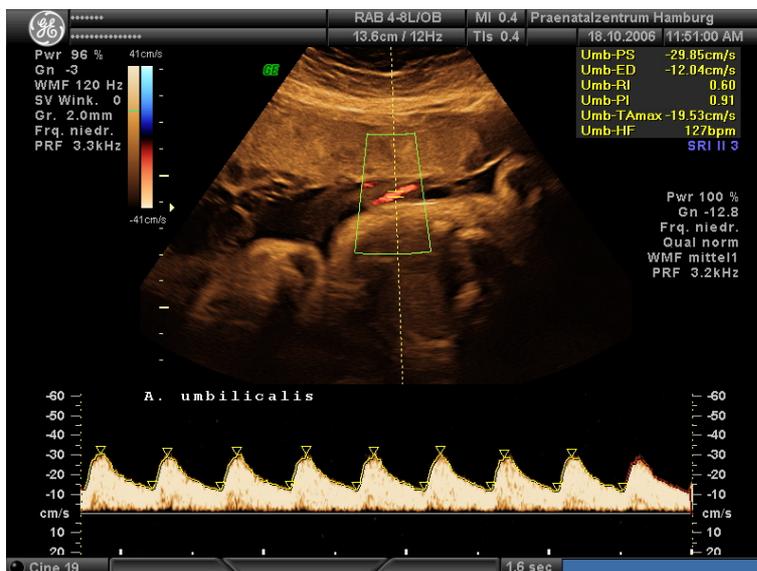


Abbildung 2: Fetale Dopplersonographie (Darstellung der A. umbilicalis mit dazugehörigem normalen Dopplerspektrum)

Bei der Dopplersonographie werden die Dopplersignale nicht nur als Frequenzspektrum, sondern auch als farbkodierte Bildpunkte positions- und größenkorrekt direkt in ein simultan gewonnenes Ultraschallschnittbild eingeblendet. Alle sample volumes, in denen eine auf den Schallkopf zufließende Strömung herrscht, werden im Ultraschallschnittbild in Form eines roten Bildpunkts dargestellt, alle sample volumes, in denen eine entgegengesetzte, sich vom Schallkopf entfernende Strömung gemessen wird, kommen aus dem Bildschirm blau zur Darstellung. (Bommer und Miller, 1982; Mc Dicken et al., 1981)

Einleitung

Mit der fetalen Dopplersonographie ist es somit möglich, die Fließgeschwindigkeit im fetalen Herzen zu bestimmen. Dies wurde in dieser Studie genutzt, um maternale Stoffwechselfparameter mit eventuell vorliegenden Fehlfunktionen des Herzens zu korrelieren.

Die Mutterschaftsrichtlinien legen drei Ultraschalluntersuchungen fest. Abhängig vom Untersuchungszeitpunkt werden wie im Folgenden dargelegt unterschiedliche Schwerpunkte bei den biometrischen Messungen gelegt:

1. Trimenon (8-14SSW)

Ziele dieser ersten Screeninguntersuchung sind die Feststellung einer intakten uterinen Schwangerschaft, die Überprüfung des Gestationsalters (mit Hilfe der Scheitel-Steiß-Länge), der Nachweis von Mehrlingschwangerschaften und das Erkennen von embryonalen Entwicklungsstörungen.

In den letzten Jahren hat sich der sonographische Nachweis einer Nackentransparenz (nuchal translucency) am Ende des ersten Trimesters als wichtiges Hinweiszeichen für die Erkennung von Chromosomenstörung (insbesondere Trisomie 21) oder auch ein schweres Herzvitium herauskristalisiert (Merz et al., 2002).

2.und 3.Trimenon

Im mittleren Schwangerschaftstrimenon findet das zweite (19.-22.SSW) und im dritten Trimenon das letzte (29.-32SSW) obligatorische Ultraschallscreening statt. Die Schwerpunkte der 2. Untersuchung liegen in der Überprüfung der fetalen Entwicklung, der Suche nach fetalen Fehlbildungen, der Abschätzung der Fruchtwassermenge sowie der Beurteilung der Plazentastruktur- und lokalisation. Ebenso wird zu diesem Zeitpunkt eine potentielle intrauterine Wachstumsretardierung infolge einer chronischen nutritiven Plazentainsuffizienz oder die Entwicklung einer fetalen Makrosomie festgestellt. Beide Wachstumsstörungen werden anhand der fetalen Ultraschallbiometrie gestellt und sind für das weitere klinische Management von entscheidender Bedeutung. Eine Wachstumsretardierung ist dann anzunehmen, wenn sich die Abdomenwerte unter der 5. Perzentile der Normkurve bewegen. Eine Makrosomie, verursacht z. B. durch den Gestationsdiabetes, liegt vor, wenn die bei der Abdominometrie erhobenen Werte oberhalb der 95. Perzentile liegen (Merz und Wellek, 1996). Beim Diabetes mellitus führt die maternale Hyperglykämie zu einer kompensatorischen Hypertrophie des fetalen Inselapparates mit gesteigerter Insulinproduktion, die eine Vermehrung des subkutanen Fettgewebes und eine Vergrößerung der inneren Organe (Herz, Leber, Milz) zur Folge

hat. (Stevenson et al., 1982; Whitelaw, 1977). In unserer Studie wurde die Dicke des subkutanen Fettgewebes in der Mitte der unteren Extremität (Femur) während des 2. Trimesters gemessen. Eine weitere Möglichkeit die fetale Makrosomie zu bestimmen, ist die Messung des weichen subkutanen Fettgewebes am Oberarm (Humerus) im 3. Trimenon (Langer, 2005).

2.2 Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft

Der Gestationsdiabetes (GDM) ist als Glucosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, definiert. Er wird mittels einer nüchternen oralen 75-g-Glucose-Belastung bei in den Vortagen normaler Kostaufnahme diagnostiziert. Grenzwerte für den nüchternen Blutzucker (BZ) sind 100mg/dl, der 1-Stunden-Grenzwert liegt bei 180 mg/dl, der 2-Stunden –Wert bei 155mg/dl. Werden zwei dieser Werte überschritten, so ist ein Gestationsdiabetes bewiesen und eine Intervention ist erforderlich.

Demgegenüber steht der Begriff der gestörten Glucosetoleranz/prädiabetischen Stoffwechsellaage, ab der heute in sehr vielen Kliniken bereits eine Intervention erfolgt. Die Grundlagen beruhen auf Untersuchungen von Weiss, der im Fruchtwasser von Feten bereits eine Hyperinsulinämie bei prädiabetischen Müttern nachwies. Hier betragen die Grenzwerte 90mg/dl nüchtern, 160mg/dl nach einer Stunde und 140mg/dl nach zwei Stunden (Schauf et al., 2005). Die Ursache des Gestationsdiabetes liegt im erhöhten Insulinbedarf ab der 20. Schwangerschaftswoche. Vor der 20 SSW sinkt der Insulinbedarf durch die Wirkung des humanen Chorion-Gonadotropins (HCG), danach wird die Produktion von humanem Plazentalaktogen HPL in der Plazenta verstärkt. Das HPL führt zu einer erhöhten Insulinresistenz des maternalen Organismus und damit zu einem erhöhten Insulinbedarf. Ist das maternale Pankreas nicht in der Lage dem erhöhten Insulinbedarf gerecht zu werden, so resultiert hieraus eine diabetische Stoffwechsellaage. Auch auf Grund der zunehmenden Adipositas bei jüngeren Patientinnen und des reichhaltigen Angebots der niedermolekularen Kohlenhydrate ist eine Zunahme der diabetischen Stoffwechsellaage bei Frauen in der Schwangerschaft zu verzeichnen. In einer klinischen Studie von T. Clausen et al, 2005, zeigte sich eine enge Korrelation zwischen Lipiden, Glucose und Insulin zum maternalen BMI während der Schwangerschaft.

Der Gestationsdiabetes ist eine Ursache für ein hohes Geburtsgewicht (Naylor et al., 1996). Der Effekt des Gestationsdiabetes auf das hohe Geburtsgewicht ist statistisch nicht signifikant mit dem maternalen BMI. Im Vergleich zu Patientinnen mit einem Gestationsdiabetes, ist bei

Einleitung

einer Population mit einem generell höheren maternalen BMI ein höheres Geburtsgewicht zu finden (Clausen et al., 2005). In früheren Studien zeigte sich eine signifikante positive lineare Korrelation bei Menschen mit einem Typ II Diabetes und ihrem BMI (Tsai et al., 2005). Der Gestationsdiabetes wird als eine ganz frühe Manifestation des Typ II Diabetes klassifiziert. Ein Blutzuckerscreening zur Identifikation des GDM vor der 22 SSW ist nur in speziellen Fällen als sinnvoll anzusehen, nämlich dann, wenn schon vor der Schwangerschaft eine diabetische Stoffwechsellage bestanden hat. Ein Hinweis auf eine solche Konstellation kann der Nachweis von Glucose im Urin sein. Bei bestimmten Risikofaktoren sollte schon unbedingt vor der 20 SSW ein Screening durchgeführt werden. Zu diesen Risikopatientinnen gehören laut Schauf et al. Gestationsdiabetes, Adipositas, ältere Patientinnen, Diabetes mellitus in der Familie, bereits makrosom geborene Kinder, sonographischer Verdacht (Makrosomie oder Polyhydramnion) Mehrlingsschwangerschaften (Schauf et., 2005).

Ab der 22. SSW soll bei jeder Schwangeren eine Untersuchung auf GDM durchgeführt werden. Dazu bieten sich zwei Möglichkeiten an:

1. bei allen Schwangeren erfolgt eine einzeitige Untersuchung mit einem 75-g OGTT zwischen der 24-28 SSW oder
2. Es wird bei allen Schwangeren zwischen der 24-28 SSW zunächst ein Screening-Test mit 50g Glucose durchgeführt, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75-g OGTT komplettiert werden muss (zweizeitige Untersuchung)

Akute Folgen für die Schwangere mit GDM sind ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie/Eklampsie (Schneider et al., 2003). Bei der Geburt stehen eine erhöhte Rate an Sectiones und vaginal-operative Entbindungen an. Als Langzeitfolgen für die Mutter nach den Schwangerschaften ist ein erhöhtes Risiko von 50% für ein erneutes Auftreten einer Glucosetoleranzstörung in der nächsten Schwangerschaft. Interessanterweise haben Frauen mit GDM nach 10 Jahre ein 40-50% erhöhtes Risiko einen manifesten Diabetes mellitus vom TypII zu entwickeln (Kjos und Buchanan, 1999).

Gestationsdiabetes kann auch für das ungeborene Kind verschiedene pathophysiologische Konsequenzen haben. So führt das erhöhte transplazentare Glucoseangebot der Mutter zu einer verstärkten Insulinproduktion des Feten (Rosen et al., 1994). Durch den fetalen Hyperinsulinismus kommt zu einer gesteigerten Rate an Makrosomien, die oft zu einer

Schulterdystokie führen können. Weiter findet man gehäuft Hypoglykämien, Hypokalzämie, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie und Atemnotsyndrom (Schäfer-Graf und Vetter, 2002).

2.3 Metabolische Charakteristika während der Schwangerschaft

Makrosomie oder neonatales Übergewicht ist eine häufige Komplikation bei übergewichtigen Schwangeren. Ebenso beeinflusst der genetische Hintergrund das fetale Wachstum und auch die intrauterine Umgebung inklusive der fetalen und mütterlichen Hormonprofile haben einen Effekt auf das Geburtsgewicht (Langer, 2005).

Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, relative Insulinresistenz und Hyperlipidämie sind die wichtigsten metabolischen Störfaktoren für die Entwicklung von Übergewicht (Kaaja et al., 1995). Ähnliche metabolische Veränderungen sind auch bei einer normalen Schwangerschaft zu beobachten, besonders bei übergewichtigen Schwangeren. Übergewicht in der Schwangerschaft führt oft zu einer fetalen Makrosomie. Übergewicht und die oft daraus resultierende Insulinresistenz führt bei Frauen und Männern zu einem abnormen Lipoproteinhaushalt einhergehend mit einer Erhöhung der Triglyceride und einer Verminderung der high density-lipoproteine (HDL)-Cholesterols (Chahil und Ginsberg, 2006; Kahn et al., 2006). Was bedeutet dieser Zusammenhang nun für die fetale Makrosomie? Ist das Übergewicht der Schwangeren mit verändertem Lipidprofil verantwortlich auch für ein verändertes Lipidprofil bei makrosomen Kindern? Eine Inzidenz von makrosomen Kindern bei der Geburt war signifikant höher bei Müttern mit einer Hypertriglyceridämie als bei Müttern mit normalen Triglyceridwerten. In der Studie von Michio Kitajima et al 2001 konnte eine Hypertriglyceridämie zwischen der 24.-32. SSW als signifikanter Marker bei der Voraussage eines makrosomen Kindes um den Entbindungszeitpunkt genommen werden, unabhängig von dem maternalen Glucosespiegel während der Schwangerschaft und der Gewichtszunahme und dem Ausgangs-BMI (Kitajima et al., 2001). Die gemessene Hypertriglyceridämie in der Mitte der Schwangerschaft einhergehend mit einer Makrosomie der Feten war besonders deutlich bei Schwangeren mit einem positiven Diabetes Screening. Interessant ist, dass die maternalen Triglyceride nicht die Plazentaschranke passieren können. Eine Hypothese ist die, das plazentare Lipoprotein Lipasen die maternalen Triglyceride hydrolysieren und in freie Fettsäuren spalten, die dann von den Feten aufgenommen werden. Die zunehmende Insulinresistenz während der späten Schwangerschaft würde den Zusammenhang zwischen den maternalen Triglyceridspiegeln und dem fetalen Wachstum erklären. In einer Studie von (Merzouk et al., 2000) zeigten übergewichtige Schwangere (n= 98) einen höheren Triglyceridspiegel im 1. und 2. Trimenon als normalgewichtige

Einleitung

Schwangere und auch signifikant höhere Plasmaspiegel von VLDL, LDL, Gesamtcholesterin und Apolipoproteinen sowohl in der frühen als auch in der späten Schwangerschaft. Allerdings kommt es auch bei normalgewichtigen Schwangeren zu einer Erhöhung der gesamten Lipidkonzentration, der Serumlipide, der Apolipoprotein und aller Lipoproteine. In dieser Studie zeigte sich, dass eine fetale Makrosomie mit einem verändertem Lipidprofil nur bei übergewichtigen Schwangeren mit ebenfalls verändertem Lipidprofil einhergeht. Bei normalgewichtigen Schwangeren, bei denen es auch zu einer fetalen Makrosomie kommen kann, wurde kein verändertes Lipidprofil nachgewiesen. Eine wichtige Bedeutung kommt dabei den Triglyceriden bei der Entstehung eines GDM zu. In einigen Studien konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceriden in der frühen Schwangerschaft mit der Entwicklung eines Gestationsdiabetes gezeigt werden (Enquobahrie et al., 2005).

Während es anscheinend keine Korrelation mit den anderen Lipiden beim GDM gab Frauen mit einer TG-Konzentration > 137mg/dl hatten ein 3,5fach erhöhtes Risiko einen GDM zu entwickeln. Das Risiko eines GDM war statistisch nicht signifikant bei einer Erhöhung des totalen Cholesterols, des HDL-Cholesterols und des LDL-Cholesterols (Daniel et al., 2005).

Die Daten dieser Studie sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

	niedrig	normal	erhöht
Cholesterol	< 175	175-206	> 207
Normal	278	289	284
GDM	11	20	16
LDL	< 86	86-109	> 110
Normal	283	279	288
GDM	11	19	17
HDL	<63	63-73	>74
Normal	282	279	297
GDM	21	12	14
Triglyceride	< 96	96-136	>137
Normal	279	284	288
GDM	4	18	25

Tabelle 1. Lipoproteinparameter bei Schwangeren mit und ohne GDM

In der 13. SSW wurde in dieser Studie von Daniel et al. bei Schwangeren, die keinen (Normal) bzw. einen Gestationsdiabetes (GDM) entwickelt haben, die Konzentration verschiedener Lipoproteine untersucht. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass einzig erhöhte Triglyceridwerte mit dem Auftreten des GDM assoziiert waren (Daniel et al., 2005).

Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von Montelongo et al. keine Assoziation bei Frauen mit GDM im 1.2. und 3. Trimenon bei den Lipoprotein-Konzentrationen gefunden werden (Montelongo et al., 1992). In neueren Untersuchungen wurde die Entwicklung des GDM nicht nur im Zusammenhang mit Lipoprotein-Konzentrationen sondern vermehrt auch mit den sogenannten Adipozytokinen bestimmt. Die Funktion von Adipozytokinen und deren potentielle Bedeutung für die Entstehung des GDM wird im folgenden Kapitel beschrieben.

2.4 Bedeutung der Adipozytokine für die Entstehung des GDM

Das Fettgewebe spielt eine aktive Rolle bei der metabolischen Homöostase und Pathogenese bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus TypII, Dyslipidämie und der Atherosklerose. Die Adipocyten dienen nicht nur der Speicherung von Fett, sondern synthetisieren auch eine ganze Reihe von Hormonen, die sogenannten Adipozytokine. So wird den Adipozytokinen u.a. Adiponektin, Visfatin, RBP4, Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor alpha (TNF α) und Leptin synthetisiert, die alle physiologisch eine wichtige Funktion und pathophysiologisch bei verschiedenen metabolischen Erkrankungen erhöht oder erniedrigt vorliegen. Der Gestationsdiabetes spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus vom Typ II und bedeutet eine frühzeitige Manifestation dieser Erkrankung (Scherbaum et al., 2003). Während der Schwangerschaft werden in der fetoplazentaren Einheit Hormone stimuliert wie das Human-Choriongonadotropin (HCG) und das Human-Palzena -lactogen (HPL), die die Lipolyse aus dem maternalen Fettgewebe steigern. Der zunehmende Verlust der Insulinsensivität spielt eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der Entstehung des GDM, so dass im Folgenden die Adipozytokine IL-6 und TNF α sowie insbesondere Adiponektin näher vorgestellt werden.

Der Faktor TNF α ist ein wichtiges Element in der Entzündungskaskade und spielt bei der Entstehung der Adipositas und der Insulinresistenz eine Rolle (Winkler et al., 2002). In einer Studie von M. Kinalskis et al, konnte gezeigt werden, das Schwangere mit einem Gestationsdiabetes im Vergleich zu normal Schwangeren einen erniedrigten Adiponektinspiegel und erhöhten TNF α -Spiegel im Plasma hatten TNF α korrelierte signifikant dabei stark mit dem BMI bei den Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes während der TNF α bei den NGT mit dem Triglyzeridlevel korreliert. TNF α geht mit einer erhöhten Insulinresistenz einher, indem es den Glucosetransport in die Zellmembran und das Insulinsignal dafür überlagert (Kinalski et al., 2005).

Einleitung

Biologisch aktives TNF α wird ebenfalls vom Schwangerschaftsgewebe synthetisiert und abgegeben. Im Fettgewebe verhindern Adiponektin und TNF α gegenseitig ihre Entstehung und das Adiponektin neutralisiert den proinflammatorischen Effekt von TNF α . IL-6 wird bei Adipositas vermehrt sezerniert und ruft Insulinresistenz in Geweben wie Leber, Muskulatur und Fett hervor. Hormone wie Insulin, TNF α , IL-6, Katecholamine und Wachstumshormon, welche die Insulinempfindlichkeit vermindern, stimulieren die IL-6-Produktion.

Ein wichtiges Adipozytokin ist das Adiponektin, welches protektive Eigenschaften bei der KHK, beim Diabetes Typ II und der Adipositas hat. Das Adiponektin ist ein relativ neu entdecktes Protein des Fettgewebes, kann Entzündungen hemmen und reagiert empfindlich auf Insulin. Adiponektin ist ein Protein, das ausschließlich von weißem Fettgewebe produziert wird. Es findet sich in relativ hohen Konzentrationen (2-30 mg/L) in der systemischen Zirkulation. Adiponektin besteht aus einer globulären Domäne am carboxyterminalen und einer kollagenähnlichen Domäne am aminoterminalen Ende. Im Plasma liegt es als Trimer, Hexamer oder als hochmolekulares Oligomer vor, wobei die einzelnen Multimere unterschiedliche intrazelluläre Signalwege aktivieren und damit auch unterschiedliche Effekte auf den Stoffwechsel ausüben können. Vor allem die hochmolekularen Formen der Adiponektin-Oligomere sind mit positiven Effekten auf den Glucose- und Fettstoffwechsel assoziiert. Bei einer Gewichtsreduktion kommt es zu einer Veränderung der Adiponektin-Oligomer-Zusammensetzung (Bobbert et al 2005). Die Mechanismen, durch welche Adiponektin seine Effekte vermittelt, sind zum großen Teil noch nicht verstanden. Adiponektin wirkt in seiner physiologischen Rolle als sogenannter „Insulinsensitizer“ wobei eine pathophysiologische Bedeutung bei metabolischen Störungen innehat (Hotta et al., 2000). Hohe Plasma Adiponektin-Spiegel sind direkt mit einem niedrigen Diabetesrisiko verbunden. In weiteren Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) niedrigere Serumspiegel aufweisen als Kontrollpersonen. In der bereits oben erwähnten Studie zeigten Diabetiker mit einer KHK ebenfalls niedrigere Adiponektinkonzentrationen (Hotta et al., 2000). Bei Patienten mit angiographisch gesicherter, stabiler KHK konnte eine starke inverse Assoziation zwischen Adiponektinserumspiegeln und dem Risiko einer KHK beobachtet werden (Pischon et al., 2004). Nach Adjustierung für HDL-Cholesterin (HDL-C) wurde die Beziehung allerdings grenzwertig nicht signifikant, was für einen Zusammenhang zwischen Adiponektin und HDL-Cholesterin spricht. In einer weiteren Arbeit wurde gezeigt, dass der Adiponektinspiegel mit sinkendem BMI anstieg und unmittelbar mit dem HDL-Cholesterinspiegel und dem Maß der körperlichen Aktivität verbunden war. Darüber hinaus wurde ein inverser Zusammenhang zwischen

Einleitung

Adiponektinspiegel und Triglyceriden, Nicht HDL-Cholesterin , Apolipoprotein B-100, C-reaktivem Protein , Fibrinogen und löslichem E-Selectin festgestellt (Okamoto et al., 2006).

Auch weitere Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen der Hypoadiponectinämie mit Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Übergewicht und Typ II Diabetes festgestellt, wobei die Bedeutung von Adiponektin für die Entstehung des GDM noch nicht ausreichend untersucht worden.

Mit dieser Fragestellung beschäftigt sich die Studie von Po-Jung Tsai et al , in der Lipoproteinwerte und die Konzentration von Adiponektin im Zusammenhang mit GDM untersucht wurde (Po-Jung Tsai et al., 2005). In der folgenden Tabelle 2 sind die Adiponektinspiegel und die Lipoproteinwerte dieser Studie zusammengefasst.

	Normal (219)	GDM (34)
Adiponektin (µg/ml)	9,7	8,3
Gesamtcholesterin (mMol)	6,8	6,4
Triglyceride (mMol)	2,7	2,9
LDL-Ccholesterin (mMol)	3,0	2,7
HDL-Cholesterin (mMol)	1,6	1,6

Tabelle 2. Lipoproteinparameter und Adiponektinspiegel bei Schwangeren mit und ohne GDM

In der 28.SSWWoche wurde in dieser Studie von Daniel et al. bei Schwangeren, die keinen (Normal) bzw. einen Gestationsdiabetes (GDM) entwickelt haben, die Konzentration verschiedener Lipoproteine untersucht. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass niedrige Adiponektinspiegel mit dem Auftreten des GDM assoziiert waren. Die Triglyzeridwerte sind ebenfalls tendenziell bei Schwangeren mit GDM erhöht (Po-Jung Tsai et al., 2005).

Bei Schwangeren mit GDM wurde eine signifikant niedrigere Konzentration von Adiponektin im Plasma bei Übergewichtigen und bei Schwangeren mit GDM gemessen. Der BMI, das mütterliche Alter und die freien Fettsäuren waren beim GDM wesentlich höher. Nach dieser Studie korreliert das Adiponektin bei den NGT negativ mit dem BMI und den Triglyceriden und positiv mit dem HDL-Cholesterol. Die übergewichtigen Schwangeren mit einem BMI > 27kg/m² hatten einen signifikant niedrigeren Adiponektinspiegel in der Schwangerschaftsmittle.

3. Material und Methoden

Für die geplante Studie wurden 82 schwangere Probandinnen in der 11-15 Schwangerschaftswoche (SSW) und in der 18-24 SSW in der Praxisgemeinschaft für pränatale Diagnostik und Humangenetik (Altonaer Straße 61, 20357 Hamburg) untersucht. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg lag zu Beginn dieser Studie vor.

In der 24. SSW wurde bei allen Probandinnen bei den niedergelassenen Frauenärzten(Innen) ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, um einen möglichen Gestationsdiabetes zu erkennen. Das Ergebnis dieser Untersuchung wurde bei den Kollegen(Innen) telefonisch erfragt. Die Untersuchungen in der Gemeinschaftspraxis umfassen eine allgemeine Anamnese, die Erhebung von Ultraschallmaßen bei den Feten und eine Blutabnahme bei den nüchternen Probandinnen. Die allgemeine Anamnese beinhaltet die Bestimmung des Body Mass Indexes (BMI) und des Blutdruckes. Das Alter, Vorliegen eines Nikotinabusus und eine mögliche familiäre Belastung für den Diabetes mellitus Typ II werden erfragt. Bei den Feten wurden verschiedene Ultraschallmaße wie biparietaler und frontookzipitaler Durchmesser zur Bestimmung des Kopfumfanges, abdominaler und Transversaldurchmesser des Brustkorbes zur Bestimmung des Abdomenumfanges, die Länge des Femurs, Dicke des subkutanen Fettgewebes beim Feten und Dopplerbefunde zur Einschätzung der Sauerstoffversorgung des Feten. Aus diesen Daten wurde u.a. das Gewicht der Feten berechnet.

Bei beiden Untersuchungen wurden Plasma und Serum von den Probandinnen entnommen und folgende biochemische Parameter wurden im Institut für Biochemie und Molekularbiologie II: Molekulare Zellbiologie von mir bestimmt: Lipoproteinparameter (Triazylglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, die Konzentration von VLDL und LDL wurden aus diesen Parametern berechnet). Die Konzentration von Adiponektin zu den verschiedenen Zeitpunkten wurde mit kommerziell erhältlichen ELISA bestimmt. Zur Korrelation aller Parameter wurden die Daten mit Hilfe der Multivarianzanalyse statistisch ausgewertet. Die klinischen sowie biochemischen Methoden werden in den folgenden Kapiteln genauer beschrieben.

3.1 Klinische Untersuchungen

Da wir eine Spezialpraxis sind und nur pränatale Diagnostik durchführen, wurde die normale Schwangerenbetreuung nicht von uns durchgeführt. Die Patientinnen wurden vorher telefonisch über diese Studie informiert und gebeten, wenn Sie an der Studie teilnehmen

möchten nüchtern zu dem Termin zu erscheinen. Alle Probandinnen mussten zunächst eine Einverständniserklärung unterschreiben (Anhang 1). Vor der Ultraschalluntersuchung und der Blutentnahme wurde eine Anamnese erhoben, bei der Fragen zum Diabetes, zum Alter, BMI und Nikotinabusus ermittelt wurden. Alle Patientinnen, die bereits vorher schon einen präexistenten Diabetes vom Typ I oder auch schon einen bestehenden Gestationsdiabetes zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso auch Probandinnen, die nicht nüchtern zum Termin erschienen sind. Es gab insgesamt 2 Untersuchungstermine, an denen jeweils eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde, um Ultraschallmaße beim Kind und biochemische Parameter zu ermitteln.

Die 1. Untersuchung erfolgte zwischen der 11-15. SSW und die 2. Untersuchung zwischen der 18.-24.SSW. Bei den jeweiligen Gynäkologen erfolgte dann zwischen der 20.-24. SSW der orale Glucosebelastungstest mit 75g Glucose. Der orale Glucosebelastungstest erfolgte bei einigen Probandinnen auch mit 50g Glucose. Bei dem OGTT mit 50g müssen die Schwangeren nicht nüchtern sein und es wird nur ein Glucosewert bestimmt und der ist pathologisch, wenn der Wert im kapillären Vollblut nach 1 Stunde über 140 mg/dl bzw. 7,7mmol/l liegt. Um einheitliche Aussagen machen zu können, wurden für die Auswertung der Studie nur die Patientinnen genommen, die einen 75g Gluocetest hatten durchführen lassen.

3.1.1 Sonographische Diagnostik

Es erfolgte zuerst das Erstellen der anamnestischen Daten und die Berechnung des Körpermassenindex (Body Mass Index: BMI). Der BMI ist der Quotient aus Gewicht in Kilogramm und Körperlänge in Meter zum Quadrat. Bei der sonographischen Diagnostik wurden folgende Biometrie-Parameter des Kindes gemessen. Zur Basisbiometrie, die bei den Screeninguntersuchungen im I und II Trimenon zur Anwendung gekommen sind, gehören die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Parameter.

Organ	Messparameter
Kopf	Biparietaler Durchmesser (BPD) Frontookzipitalr durchmesser (FOD) Kopfumfang (KU)
Abdomen	Abdominaler Transversaldurchmesser (ATD) Abdominaler Sagitaldurchmesser (ASD) Abdomenumfang (AU)
Extremitäten	Femurlänge (FL)

Tabelle 3. Messparameter bei der Basisbiometrie

Die exakte biometrische Erfassung und Dokumentation von fetalen Meßparametern im I, II und III Trimenon sind unabdingbare Voraussetzungen für die Beurteilung des fetalen Wachstums. Für die Studie wurden die Meßdaten im I und II Trimenon ermittelt. Die in der Tabelle genannten Messparameter werden in cm bestimmt. Die aus diesen Daten abgeleitete Gewichtsabschätzung erfolgte nach der Hadlock-Formel ($G = 1,5622 - 001080 \times KU + 0,04680 \times AU + 0,171 \times FL + 0,00034 \times KU - 0,003685 \times AU \times FL$ (cmkg)).

Neben der Bestätigung einer regelrechten Fetalentwicklung lassen sich durch den Vergleich der erhobenen Messdaten mit bekannten Normkurven frühzeitig Abweichungen des fetalen Wachstums erkennen. Wachstumsstörungen (Retardierung und Makrosomie wie sie auch beim Gestationsdiabetes vorkommen können) wie auch verschiedene Fehlbildungen (z.B. Hydrocephalus) können konkret erfasst werden. Die biometrische Datenerfassung erfolgte sonographisch, die dann mittels spezieller Computerprogramme ausgewertet wurde. Die Computerprogramme ermöglichen einen direkten Vergleich mit entsprechenden Normkurven und eine direkte Verlaufsbeobachtung durch das gleichzeitige Anzeigen früherer Messdaten, so dass eine Wachstumsstörung leichter erkannt wird. Ober- und Untergrenzen von Normkurven wurden in Form von Perzentilkurven angegeben. Bei den Perzentilkurven werden als Obergrenze meist die 95%- und als Untergrenze die 5% Werte angegeben..

Beim Diabetes mellitus führt die maternale Hyperglykämie zu einer kompensatorischen Hypertrophie des fetalen Inselapparates mit gesteigerter Insulinproduktion, die eine Vermehrung des subkutanen Fettgewebes und eine Vergrößerung der inneren Organe zur Folge hat. Bei einer diabetischen Makrosomie kommt es zu einer Zunahme des subcutanen Gewebes im Kopfbereich und bei den Extremitäten. In dieser Studie wurde deshalb das subkutane Fettgewebe im Bereich der Mitte des Femurs wie in Abbildung 3 gemessen.



Abbildung 3. Messung des subkutanen Fettgewebes in der 21 SSW am Femur.

3.1.2 Gefäßversorgung der uteroplazenta-fetalen Einheit

Alle in diese Arbeit aufgenommenen Untersuchungen werden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Für die transabdominale Sonographie wurde der Schallkopf des Farbdopplergerätes im unteren lateralen Quadranten des Abdomens platziert, um die A. uterina darzustellen, die dem Aa. iliacae internae entstammen und sich im Myometrium in kleinere uterine Äste aufteilen.

Material und Methoden

Die Untersuchung erfolgte im Farbdoppler, da sich die Blutflüsse durch die Farbkodierung besser darstellen lassen (Abb. 4).

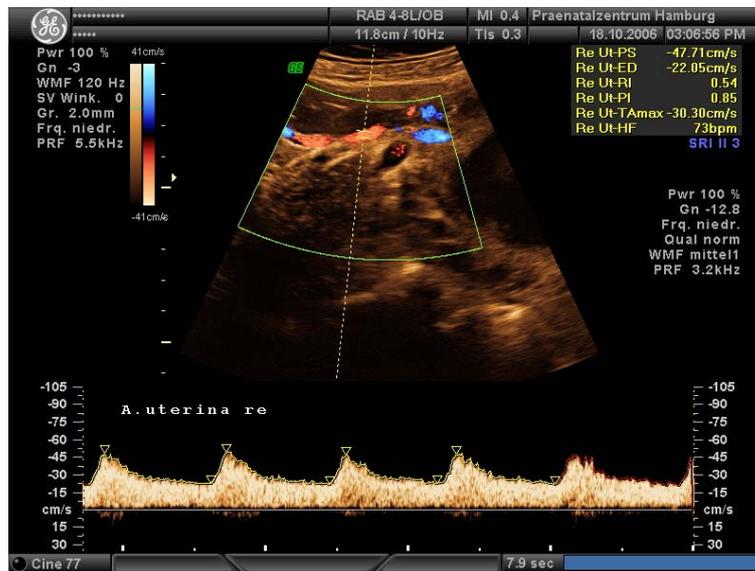


Abb. 4. Exemplarische dopplersonographische Messung der Aa. Uterinae

Im Strömungsprofil ist ein mäßig steiler Anstieg in der Systole und ein kontinuierlicher Abfall zur Enddiastole zu sehen. Die so gemessenen Frequenzverschiebungen werden sowohl quantitativ über den Resistance Index (RI) als auch qualitativ (Notch) ausgewertet. Für die quantitative Auswertung werden die maximale Blutflussgeschwindigkeit während der Systole, am Ende der Diastole und die über einen Herzzyklus gemittelte maximale Blutflussgeschwindigkeit bestimmt.

In dem in Abbildung 4 gezeigten Beispiel wurde bei der 2. Untersuchung der Resistance-Index (RI) und das Notching bestimmt. Erhöhte Widerstandsparameter, wie ein hoher Resistance-Index oder das Auftreten von bestimmten Kurvencharakteristika, wie das Notching zeigen ein Schwangerschaftsrisiko an. Als Notch (Kerbe) wird eine frühdiaastolische Einkerbung bezeichnet. Die Störung in der 2. Schwangerschaftshälfte liegt vermutlich in einer mangelnden Trophoblasteninvasion. Der Nachweis des Notchings gilt in etwa 70% der Fälle als wichtiger Hinweis für die Entstehung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie. Pathologische Strömungsverhältnisse auf der maternalen Seite der Plazenta bewirken nicht automatisch pathologisch veränderte Strömungsverhältnisse auf der kindlichen Seite. Allerdings bei langanhaltender, mangelhafter plazentarer Versorgung kommt es zu einer fetalen Wachstumsretardierung, die dann auch zu pathologischen Dopplerparametern in den Aa. umbilicalis oder den fetalen Gefäßen führen können. Zusätzlich wurde die periphere fetale Gefäßversorgung in der A. umbilicalis untersucht. Erst wenn die peripheren Gefäße pathologische Befunde aufweisen, wurden auch die zentralen Gefäße beim Feten untersucht. Im Strömungsprofil zeigt sich eine mäßig steile Systole die kontinuierlich bis zur relativ hohen Diastole abfällt. Es zeigt sich ein sägezahnartiges Dopplerprofil. In der A. umbilicalis

fallen die Widerstandsparameter physiologischerweise zwischen der 20 und 40 SSW leicht ab, dies führt zu einer leichten Erhöhung der Diastole. Ein Resistance- Index unter 70 % ist normal. Der Nachweis einer reduzierten bis fehlenden Diastole (Null-Fluß) gilt als Ausdruck einer pathologischen Widerstandserhöhung.

3.1.3. Oraler Glucosetoleranztest

Der orale Glucosetoleranztest (OGTT) wurde bei insgesamt 69 Schwangeren durchgeführt. Davon wurde der OGTT mit 75g Glucose bei 62 Schwangeren durchgeführt und bei 7 Schwangeren der 50g Glucosetest. 7 Schwangere kamen nicht zur 2. Ultraschalluntersuchung und bei einer Patientin stellte sich eine Chromosomenstörung die Trisomie 9 heraus und es kam zur Abruption. Bei 1 Patientin kam es vor der 20 SSW zum intrauterinem Fruchttod. Weitere 5 Patientinnen kamen zur 2. Ultraschalluntersuchung, aber es wurde in der Frauenarztpraxis kein OGTT mehr durchgeführt. Das Ergebnis der jeweiligen OGTT wurde telefonisch oder auch per Fax bei den einzelnen Praxen erfragt. Es wurden die Glucosewerte vor und eine 1 Stunde nach OGTT bestimmt und für die Auswertung genutzt.

3.2. Biochemische Untersuchungen

Bei allen 82-Schwangeren erfolgte eine Blutentnahme bei der 1. Ultraschalluntersuchung. Die 2. Blutentnahme bei der 2. Ultraschalluntersuchung konnte nur bei 75 Schwangeren durchgeführt werden, da 7 Patientinnen nicht zur 2. Ultraschalluntersuchung erschienen. Es wurden jeweils eine weiße Serummonovette mit 10 ml und eine rotes EDTA-Röhrchen mit 10 ml abgenommen. Nach der Blutentnahme wurde das Blut innerhalb der nächsten 30 Minuten zentrifugiert und anschließend in eine Kühlbox mit Trockeneis bei -80°C Grad tiefgefroren. Die Messungen der Lipide und der Adiponectinspiegel wurden im Institut für Biochemie und Molekularbiologie II: Molekulare Zellbiologie im UKE durchgeführt.

3.2.1. Bestimmung der Lipide

Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel sind eng miteinander verknüpft. Der Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer sekundären Hyperlipoproteinämie; andererseits liegt bei primären Lipidstoffwechselstörungen oft auch eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsel vor. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass der Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel maßgeblich durch Fettgewebshormone wie Adiponektin reguliert werden. In dieser Studie wurde zusätzlich zu den bereits extern bestimmten Glucosewerten die Plasmalipidwerte (Triglyzeride, Cholesterin, HDL, LDL) sowie die

Konzentration von Adiponektin im Nüchternserum untersucht. Diese Faktoren konnten bei 82 Schwangeren im I. Trimenon und bei 75 Schwangeren im II. Trimenon bestimmt werden.

Zur Erkennung eines gestörten Lipoproteinstoffwechsels wird in der Klinik ein Lipidstatus erhoben. Dabei werden photometrisch das Gesamtcholesterin und die Triglyzeride gemessen. Darüber hinaus besteht ein besonderes Interesse, die Menge des LDL-Cholesterins zu kennen. Da eine direkte Bestimmung des LDL-Cholesterins nur nach einer sehr aufwendigen Dichtegradientenzentrifugation möglich ist, werden das Gesamtcholesterin, die Triglyzeride und das HDL-Cholesterin bestimmt und das LDL-Cholesterin dann aus diesen Werten mit Hilfe der Friedewald-Formel errechnet.

Bestimmung der Triglyceride

Triglyceride sind die wichtigsten Energieträger der Nahrung und dienen gleichzeitig als Hauptenergiespeicher. Sie bestehen aus dem dreiwertigen Alkohol Glycerin und verschiedenen Fettsäuren in Form von Estern. Wenn drei Fettsäuren mit Glycerol verestert sind, spricht man von einem Triacylglycerol (triglycerid). Die Fettsäuren eines Triglycerids können sich in Zahl der Doppelbindungen und Kettenlänge unterscheiden.

Sie bestimmen die Cholesterinwerte photometrisch mit Hilfe von enzymatischen Tests. Die Bestimmung erfolgt über den Glycerinanteil der Triglyzeride und daher müssen die Triglyzeride zunächst enzymatisch durch eine Triglyzeridhydrolase (Lipase) gespalten werden. Das Glycerin wird dann mit der Glycerinkinase (GK) und ATP aktiviert zu Glycerin-3-Phosphat und ADP. Mit Hilfe von Glycerinphosphatoxidase (GPO) entsteht dann Dihydroxyacetonphosphat und H_2O_2 , welches in einer Peroxidase-abhängigen Reaktion reduziert und dabei 4-Aminophenazon zu einem roten Farbstoff oxidiert wird. Das Reaktionsschema ist in der folgenden Abbildung 5 dargestellt.

1. Triglyzerid + 3 H₂O $\xrightarrow{\text{Lipase}}$ 3 Fettsäuren + Glycerin
2. Glycerin $\xrightarrow{\text{Glycerokinase}}$ Glycerin-3-phosphat + ADP
3. Glycerin-3-phosphat + ADP $\xrightarrow[\text{Oxidase}]{\text{Glycerinphosphat-}}$ Dehydroacetonphosphat + H₂O₂
4. H₂O₂ + Farbstoff (weiss) $\xrightarrow{\text{Peroxidase}}$ Farbstoff (rot) + H₂O

Abb 5. Messprinzip der enzymatischen Reaktion zur Triglyzerid-Bestimmung

Alle Proben einschließlich des Leerwertes werden nach Zugabe von 1 ml Reagenzlösung 5 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Die Extinktion des entstehenden Farbstoffes wird bei der Wellenlänge 546 nm gemessen. Diese Nachweisreaktion ist einfach, schnell durchführbar und sehr spezifisch. Als Hypertriglyzeridämie werden Werte über 200 mg/dl im Nüchternplasma angesehen.

Die zu untersuchenden Proben wurden mit einem Diluter zu jeweils 10µl und 1000µl Triglyzerid GPO-PAP Reaktionsgemisch in Doppelbestimmung gemischt und 5 Minuten bei 37 Grad inkubiert. Als Qualitätskontrolle wurde Precipath und Precinorm ebenfalls in Doppelbestimmung mitgeführt.

Bei jeder Bestimmung wurde ein Calibrator zur Ermittlung des Berechnungsfaktors mit gemessen. Die Messung erfolgte am Eppendorf-Photometer 6118 bei einer Wellenlänge von 546 nm. Der Konzentrationsfaktor der aus dem Quotienten des Calibratorsollwertes, der je nach Charge differierte und dem delta Extinktion des Calibrators errechnet wurde, konnte am Photometer eingestellt werden. Das Gerät gab den Messwert in mg/dl aus.

Bestimmung des Cholesterins

Lipoprotein-assoziiertes Cholesterin liegt zu ca 70 % verestert vor. Die Veresterung erfolgt intravaskulär mit dem Enzym Lecithin-Cholesterin-acetyltransferase (LCAT) und in geringem Umfang intrazellulär durch die Acetyl-CoA-Cholesterin-Acetyltransferase (ACAT). Die LCAT wird ihrerseits durch die Apolipoproteine A und C aktiviert, die Bestandteile der Lipoproteine HDL, der Chylomikronen und der VLDL sind. Um Cholesterin somit quantitativ zu bestimmen, werden die Ester für die Bestimmung gemäß der in Abb. 5 gezeigten Reaktionsgleichung zunächst mit der Cholesterinesterase gespalten. Das Cholesterin wird anschließend durch eine Cholesterinoxidase unter Sauerstoffverbrauch zu Δ⁴-Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Das gebildete Wasserstoffperoxid wird in einer Peroxidase-abhängigen Reaktion zu Wasser reduziert. Bei dieser Reaktion wird 4-Aminophenazon wie schon bei der oben beschriebenen Reaktion zur Bestimmung der Triglyzeride zu einem roten Farbstoff [4-(p-Benzochinon-monoimino)-phenazon] oxidiert. Dieser Farbstoff kann bei 546 nm im Photometer gemessen.

1. Cholesterinester + H₂O $\xrightarrow{\text{Esterase}}$ Fettsäure + Cholesterin
2. Cholesterin + O₂ $\xrightarrow{\text{Oxidase}}$ Δ⁴-Cholestenon + H₂O₂
3. H₂O₂ + Farbstoff (weiss) $\xrightarrow{\text{Peroxidase}}$ Farbstoff (rot) + H₂O

Abb 5. Messprinzip der enzymatischen Reaktion zur Cholesterin-Bestimmung

Alle Proben einschließlich des Leerwertes werden nach Zugabe von 1 ml Reagenzlösung 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Extinktion des entstehenden Farbstoffes wird bei der Wellenlänge 546 nm gemessen. Als Hypercholesterinämie werden Werte über 200 mg/dl im Nüchternplasma angesehen.

Mit dem Pipettendiluter 5213 wurden 10µl der Probe und 1000µl Cholesterinreaktionsgemisch in Doppelbestimmungen gemischt für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Qualitätskontrolle liefen Precinorm und Precipath in jeder Untersuchungsreihe als definierter Standard mit. Im Anschluss erfolgte die Messung am Eppendorf-Photometer 6118 bei einer Wellenlänge von 546 nm.

Bestimmung des HDL-Cholesterin

Um das HDL-Cholesterin zu bestimmen, werden die ApoB-haltigen Lipoproteine zunächst ausgefällt. Dazu wurden 200µl Plasma sowie der mitgeführten Qualitätskontrollen Precipath und Precinorm mit 500µl Phosphorwolframsäure als Fällungreagenz versetzt. Nach kräftigem Mischen wird der Ansatz 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend 2 Minuten bei 12000U/min zentrifugiert. Jeweils in Doppelbestimmung wurden 100µl des resultierenden Überstands und 1000µl Cholesterinreaktionsgemisch am Pipettendiluter zusammen pipettiert. Nach erneuter Inkubation für 10 Minuten bei Raumtemperatur erfolgte die Messung am Eppendorf-Photometer 6118 bei einer Wellenlänge von 546nm. Der Berechnungsfaktor 375 wurde direkt eingestellt und die ermittelten Werte entsprachen der Konzentration in mg/dl.

Bestimmung des LDL-Cholesterin

LDL entstehen beim intravasalen Abbau der VLDL bzw. IDL. Sie haben mit 45% den größten Gehalt an Cholesterin. Die LDL-Cholesterin können mit Hilfe der Friedewald-Formel aus den Triglyceriden, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin berechnet werden. Die Formel lautet:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{VLDL-Cholesterin} - \text{HDL-Cholesterin}$$

Da das VLDL- Cholesterin nicht direkt bestimmt wird, muss es ebenfalls errechnet werden. Dazu legt man die Erfahrung zugrunde, dass das VLDL Cholesterin etwa 1/5 des Triglyzeridwertes entspricht.

3.2.2. Bestimmung von Adiponektin

Für die Messung von Adiponektin wurde ein kommerzieller Sandwich-ELISA verwendet (DuoSet human Adiponectin, R&D Systems). Um Adiponektin im Serum zu bestimmen, wurden die Serumproben standardmäßig 1:200 mit 50%igen fetalen Kälberserum verdünnt. Zunächst wurde der Standard mit 500 µL aqua bidest. rekonstituiert und mit Probenverdünnungspuffer seriell verdünnt. Der Messbereich der Standardkonzentration lag zwischen zwischen 0 – 80 ng/ml. Nachdem die Mikrotiterplatte fünfmal gewaschen wurde, sind 100 µL Standard bzw. Probe pro Well aufgetragen worden. Sämtliche Schritte erfolgten bei Raumtemperatur. Nach einer Stunde Inkubation unter Schütteln wurde die Platte fünfmal gewaschen und mit 100 µL vorverdünntem Anti-Adiponectin-Antikörper bestückt. Nach einer weiteren Stunde Inkubation unter Schütteln wurde die Platte wieder gewaschen und der ELISA konnte nun mit Tetramethylbenzidin für 10-20 Minuten im Dunkeln entwickelt werden. Nachdem die Farbreaktion mit 50 µL Stopplösung angehalten wurde, konnte die Extinktion bei 450 nm gemessen werden. Die Bestimmung der Konzentrationen erfolgte anhand von Doppelwerten. Die Adiponektin Serumwerte liegen beim zwischen Menschen liegt bei 3-30µg/ml.

4. Ergebnisse

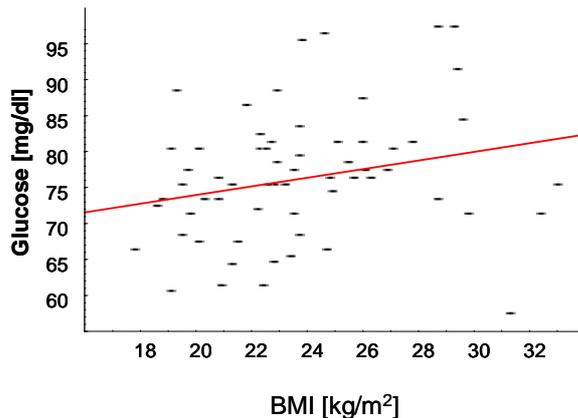
Von den insgesamt 82 in die Studie eingeschlossenen Schwangeren konnten für die Auswertung letztlich 62 Schwangere aufgenommen werden, da aus verschiedenen Gründen nur bei diesen Schwangeren alle Parameter bestimmt werden konnten.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse dieser Studie sind in drei Abschnitte unterteilt: Im ersten Schritt steht die beschreibende statistische Analyse der Stoffwechselfparameter bei den 62 Schwangeren im Vordergrund. Den Anfang bildet die Beschreibung der Charakteristika unter Berücksichtigung des BMI (Body Mass Index) und der Insulinresistenz nach OGTT. Ebenso wird der Zusammenhang zwischen dem BMI und den einzelnen Lipiden mittels Korrelationsanalysen beschrieben. Die verschiedenen maternalen Stoffwechselfparameter werden ebenfalls zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Schwangerschaft dargestellt, um mögliche Veränderungen des Stoffwechsels zu detektieren, die mit der Entstehung der Insulinresistenz einhergehen. Im zweiten Teil der Ergebnisse werden die laborchemischen Analysen der einzelnen Lipide und ihr Zusammenhang zum Adiponektin als dem zentralen Thema der Untersuchungen dargestellt. Der dritte Teil der Ergebnisse zeigt die Korrelationsanalysen zwischen maternalen Stoffwechselfparametern und den Ultraschalldiagnostikparametern.

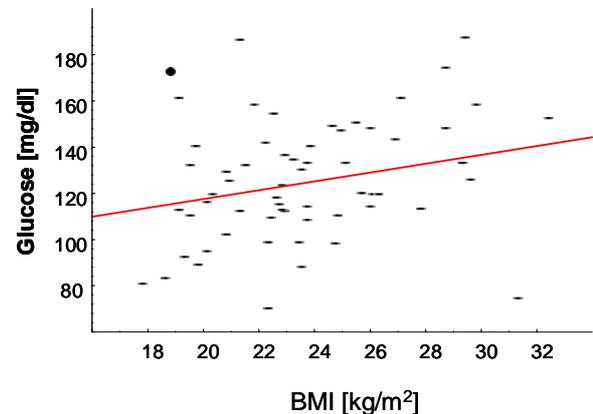
4.1 Klinische Daten der Schwangeren in Korrelation zum Glucose- und Lipidstoffwechsel im Verlauf der Schwangerschaft

Der BMI (Body Mass Index) wurde bei den 62 Schwangeren berechnet, um ein eventuell vorliegendes Übergewicht zu messen. Dieser Wert wurde bei allen Studienteilnehmerinnen mit den klassischen Parametern des Glucose- und Lipidstoffwechsel korreliert. Um eine mögliche Glucoseintoleranz bzw. Insulinresistenz im Zusammenhang mit dem BMI festzustellen, wurde der BMI bei den Schwangeren mit den Glucosekonzentration vor (nüchtern) und 60 min nach einem OGTT korreliert (Abb. 6).

A. Korrelation BMI / Glukose



B. Korrelation BMI / Glukose nach OGTT

**Abb. 6 Glucosetoleranz in Abhängigkeit vom Body Mass Index**

In der 11. – 15. SSW wurde bei allen Schwangeren der BMI bestimmt und in der 24. SSW ein OGTT durchgeführt. Es ist die Korrelationsanalyse zwischen BMI und dem Nüchternwert (A; $r = 0,2423$; $p = 0,0578$) bzw. dem Glucosewert eine Stunde nach OGTT (B; $r = 0,2627$; $p = 0,0391$) dargestellt. Es ist ein schwach signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem BMI und dem 60 Minuten Glucosewert nach OGTT festzustellen.

Die Korrelation zwischen dem BMI und den Glucosewerten vor und 60 Minuten nach OGTT zeigen keine signifikanten Unterschiede. Bei den 62 Schwangeren ist ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhtem BMI und dem Glucosewert nach OGTT festzustellen. Allerdings wurde auch bei Schwangeren mit einem normal-niedrigen BMI (zwischen 18 und 22) eine reduzierte Glucosetoleranz detektiert.

Um Veränderungen im Lipidstoffwechsel während der Schwangerschaft zu detektieren, wurde im 1. und im 2. Trimenon bei den Schwangeren nüchtern Blutplasma gewonnen und die klassischen Lipidparameter bestimmt. Die Korrelationen der verschiedenen Lipidwerte mit dem BMI sind in Abb. 7 dargestellt.

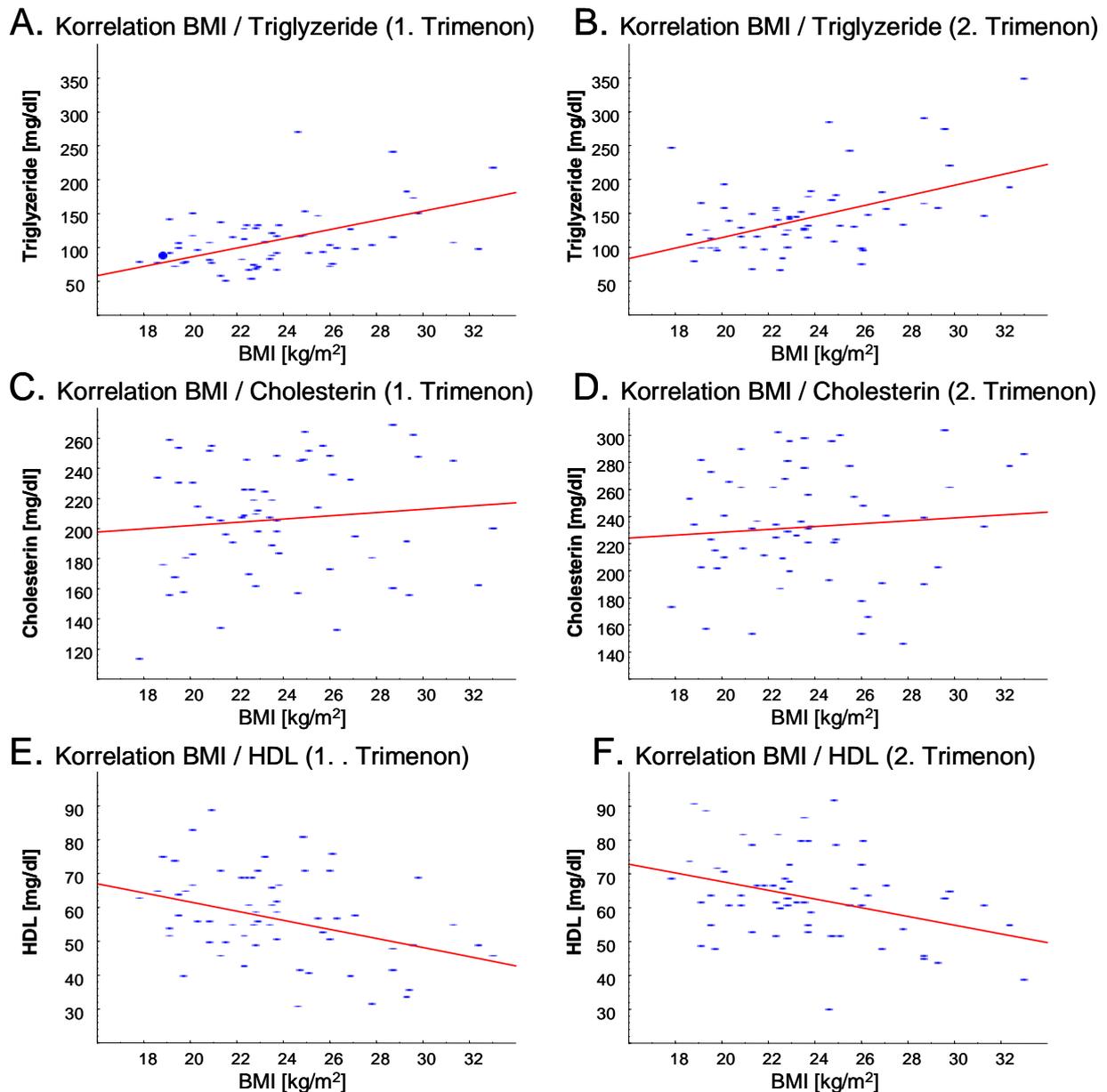


Abb. 7 Lipidkonzentration in Abhängigkeit vom Body Mass Index

In der 11. – 15. SSW (1. Trimenon) wurde bei allen Schwangeren der BMI und die Lipidparameter (A, C, E) bzw. die Lipidparameter in der 18. – 24. SSW (2. Trimenon) im Plasma der Schwangeren bestimmt. Es ist die Korrelationsanalyse zwischen BMI und den Triglyzeriden im 1. Trimenon (A; $r = 0,4487$; $p = 0,0003$) und im 2. Trimenon (B, $r = 0,4845$; $p = 0,00008$), die Korrelationsanalyse zwischen BMI und den Cholesterinwerten im 1. Trimenon (C; $r = 0,1047$; $p = 0,4181$) und im 2. Trimenon (D, $r = 0,0906$; $p = 0,4873$) und den HDL-Cholesterinwerten im 1. Trimenon (E; $r = -0,3780$; $p = 0,0025$) und im 2. Trimenon (F, $r = -0,3579$; $p = 0,0046$) dargestellt. Es ist ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem BMI und den Triglyzeriden zu beiden Zeitpunkten und zwischen dem BMI und den HDL-Cholesterinwerten festzustellen. Eine Assoziation zwischen BMI und Cholesterinwerten war nicht erkennbar.

Ergebnisse

Eine deutliche Signifikanz zeigte die Konzentration der Triglyceride in Abhängigkeit vom BMI sowohl im 1. Trimenon als auch im 2. Trimenon (A, B). Die Cholesterinkonzentrationen zeigten keine eindeutige Signifikanz zum BMI sowohl in der frühen Schwangerschaft als auch in der späten Schwangerschaft (C, D). Die Messungen des HDL-Cholesterols in Korrelation zum BMI ergaben eine deutliche negative Signifikanz sowohl in der frühen Schwangerschaft wie auch in der späten Schwangerschaft (E, F).

Da insbesondere bei Insulinresistenz erhöhte Triglyceridkonzentrationen oft mit niedrigen HDL-Werten korrelieren, wurde ebenfalls eine Korrelationsanalyse zwischen HDL und Triglyceriden im 1. Trimenon und im 2. Trimenon durchgeführt (Abb. 8).

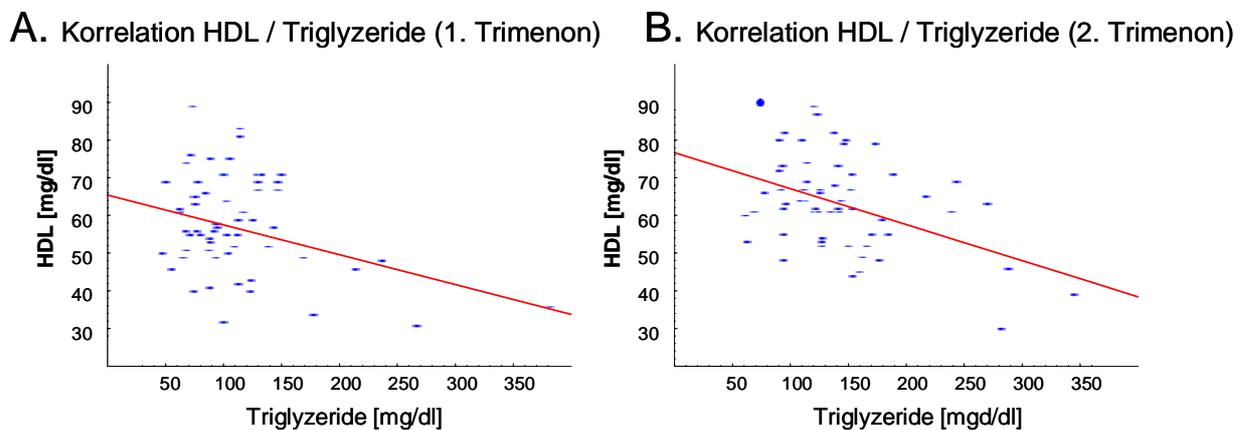


Abb. 8 HDL-Cholesterin in Abhängigkeit von Triglyzeriden

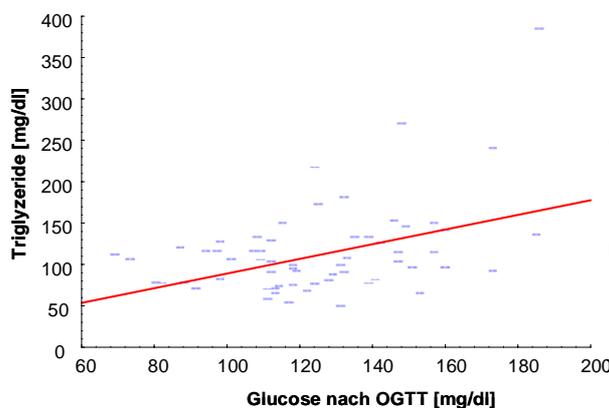
Es ist die Korrelationsanalyse zwischen HDL und den Triglyzeriden im 1. Trimenon (A; $r = -0,3370$; $p = 0,0074$) und im 2. Trimenon (B; $r = -0,4236$; $p = 0,0007$) durchgeführt worden. Es ist eine signifikante negative Korrelation zwischen HDL und den Triglyzeriden zu beiden Zeitpunkten festzustellen.

In dieser Studie konnte eine signifikante, negative Korrelation zwischen HDL und Triglyzeriden im Plasma der Schwangeren im 1. und im 2. Trimenon festgestellt werden.

Ergebnisse

Eine Hauptfragestellung dieser Arbeit war, ob veränderte Lipidwerte zu Beginn der Schwangerschaft mit der Entstehung der Glucoseintoleranz nach OGTT zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft assoziiert sind. Zu diesem Zweck wurden Korrelationsanalysen zwischen den im 1. und 2. Trimenon bestimmten Lipidwerten mit den Glucosewerten 60 Minuten nach OGTT als Maß der Insulinresistenz durchgeführt (Abb. 9).

A. Korrelation OGTT / Triglyzeride (1. Trimenon)



B. Korrelation OGTT / Triglyzeride (2. Trimenon)

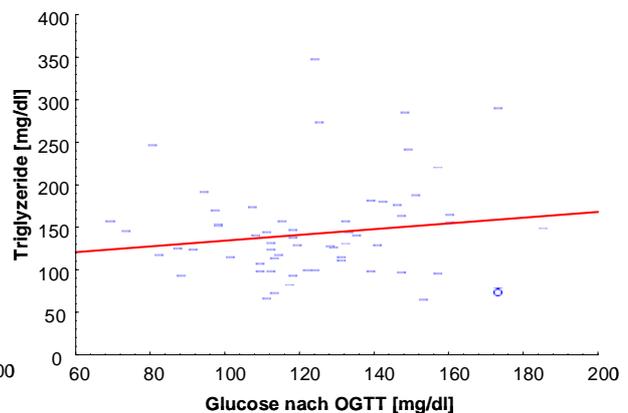


Abb. 9 Glucosewerte nach OGTT in Abhängigkeit von Triglyzeriden

Es ist die Korrelationsanalyse zwischen Glucosewerten 60 Minuten nach OGTT und den Triglyzeriden im 1. Trimenon (A; $r = 0,4249$; $p = 0,0006$) und im 2. Trimenon (B, $r = 0,1510$; $p = 0,2452$) durchgeführt worden. Es ist eine signifikante positive Korrelation zwischen Glucosewerten und den Triglyzeriden im 1. Trimenon festzustellen, die jedoch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nicht mehr vorhanden ist.

Die Korrelation der Triglyzeride im 1. Trimenon korreliert signifikant mit den Glucosewerten nach OGTT. Diese positive Assoziation geht im weiteren Verlauf der Schwangerschaft verloren. Diese Assoziation deutet daraufhin, dass im frühen Stadium der Schwangerschaft erhöhte Triglyzeridwerte mit der Entstehung der Insulinresistenz im Zusammenhang stehen oder dass erhöhte Triglyzeridwerte zu Beginn der Schwangerschaft ein Marker für die Entstehung der Insulinresistenz darstellen könnten. Da zu einem späteren Zeitpunkt diese Korrelation keinen Bestand mehr hat, kann davon ausgegangen werden, dass es zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Entkopplung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel kommt. Sowohl die Korrelation zwischen HDL und Glucose als auch zwischen Cholesterin und Glucose zeigten keinen signifikanten Zusammenhang (Daten nicht gezeigt).

Ergebnisse

Um die individuellen Veränderungen im Lipidstoffwechsel während der Schwangerschaft zu analysieren, wurden für die folgenden statistischen Auswertungen die individuellen Verläufe der Schwangeren in der Kalkulation berücksichtigt (Abb. 10).

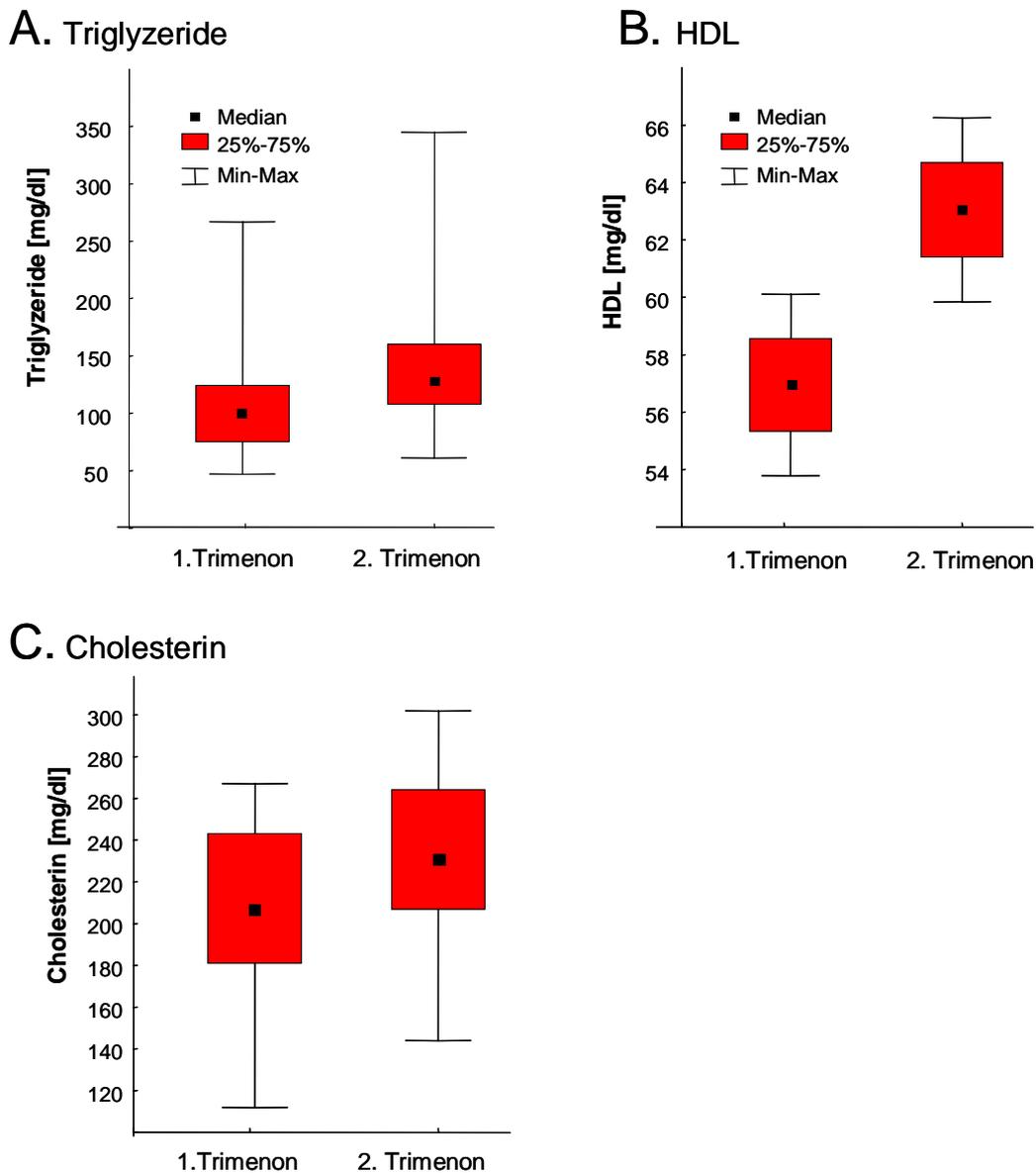


Abb. 10 Veränderung der Lipidparameter vom 1. zum 2. Trimenon

Es sind die im Plasma Medianwerte der Triglyzeride (A; 106 mg/dl im 1. Trimenon; 142 mg/dl im 2. Trimenon), HDL (B; 56,9 mg/dl im 1. Trimenon; 63 mg/dl im 2. Trimenon) und Cholesterin (C; 202 mg/dl im 1. Trimenon; 232 mg/dl im 2. Trimenon) gezeigt. Es ist statistische Auswertung für gepaarte Stichproben durchgeführt worden. Während der Schwangerschaft kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Triglyzeride ($p < 0,000001$), der HDL ($p < 0,000001$) und des Gesamtcholesterins ($p < 0,000002$).

In der Abbildung 10 ist eine deutliche Veränderung der Lipoproteinparameter im Plasma während der Schwangerschaft zu beobachten. Interessanterweise ist eine gleichzeitige

Erhöhung von Triglyzeriden und HDL-Cholesterin zu beobachten. Bei Nicht-Schwangeren besteht ein inverser Zusammenhang zwischen diesen beiden Parameter. Zusammenfassend zeigen diese Daten somit, dass zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft es zu einer entkoppelten Regulation des Lipid- und Glucosestoffwechsels kommt.

4.2 Bedeutung von Adiponektin für die Konzentration maternaler Stoffwechselfparameter

Obwohl die Assoziation zwischen Adiponektin und verschiedenen Erkrankungen kontrovers diskutiert wird, haben viele Studien gezeigt, dass eine zu geringe Konzentration an Plasma Adiponektin sehr eng verknüpft ist, mit Erkrankungen ,die oft mit Übergewicht einhergehen, wie z.B. Diabetes mellitus Typ II, Bluthochdruck, Dyslipidämien und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen.. In den unter 4.1 dargestellten Ergebnissen wird deutlich, dass sich die Lipoproteinparameter im Plasma im Verlauf der Schwangerschaft erheblich verändern. In dieser Studie sollte geklärt werden, ob sich auch die Adiponektinwerte während der Schwangerschaft verändern und somit ursächlich an den Veränderungen des Stoffwechsels beteiligt sein könnten.

In der Abbildung 11 ist zunächst die Korrelation der im ELISA-gemessenen Adiponektin-Konzentration im 1. Trimenon und 2. Trimenon gezeigt.

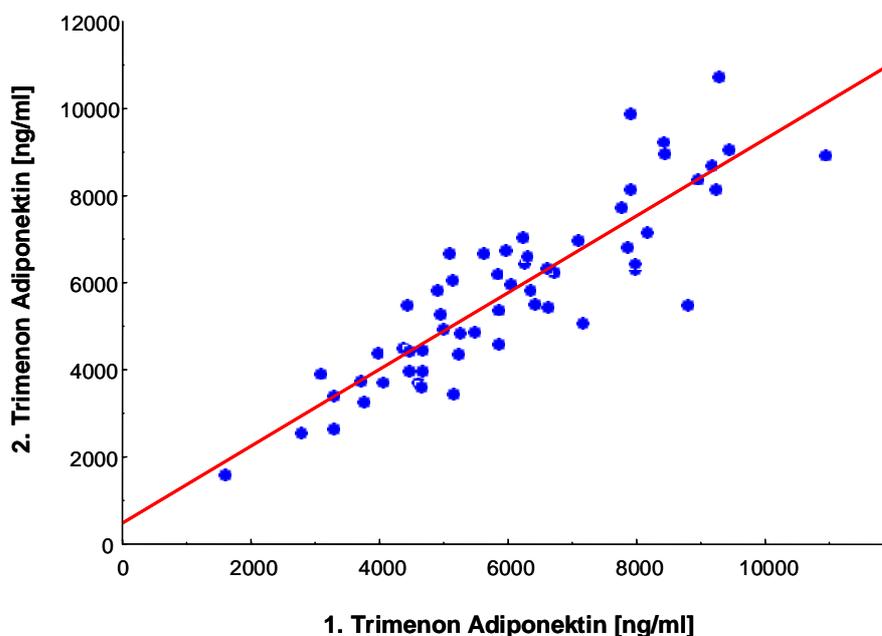


Abb. 11 Korrelation der Adiponektin-Konzentration im 1. zum 2. Trimenon

Die Adiponektin-Konzentration wurde bei 62 schwangereren Studienteilnehmerinnen im 1. Trimenon und 2. Trimenon bestimmt. Es zeigt sich, dass die zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft bestimmten Adiponektin-Konzentrationen stark miteinander korrelieren ($r=0,88$, $p < 0,000001$).

Ergebnisse

In der Abbildung 11 ist ein positiver Zusammenhang der Adiponektin-Konzentration im 1. und 2. Trimenon zu erkennen. Die statistische Analyse für gepaarte Stichproben hat keine signifikante Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Schwangerschaft ergeben (Medianwerte: 1. Trimenon 6047 $\mu\text{g/ml}$; 2. Trimenon 5813 $\mu\text{g/ml}$; Daten sind nicht dargestellt). In der vorliegenden Studie kann somit davon ausgegangen werden, dass veränderte Adiponektin-Konzentrationen die Veränderungen der Lipidparameter während der Schwangerschaft verursachen könnten.

Um die Adiponektin-Konzentration in Zusammenhang mit den Lipidparametern zu betrachten, wurde die Korrelation bei 62 Schwangeren zwischen Adiponektin und den BMI bzw. den einzelnen Lipiden untersucht (Abb. 12).

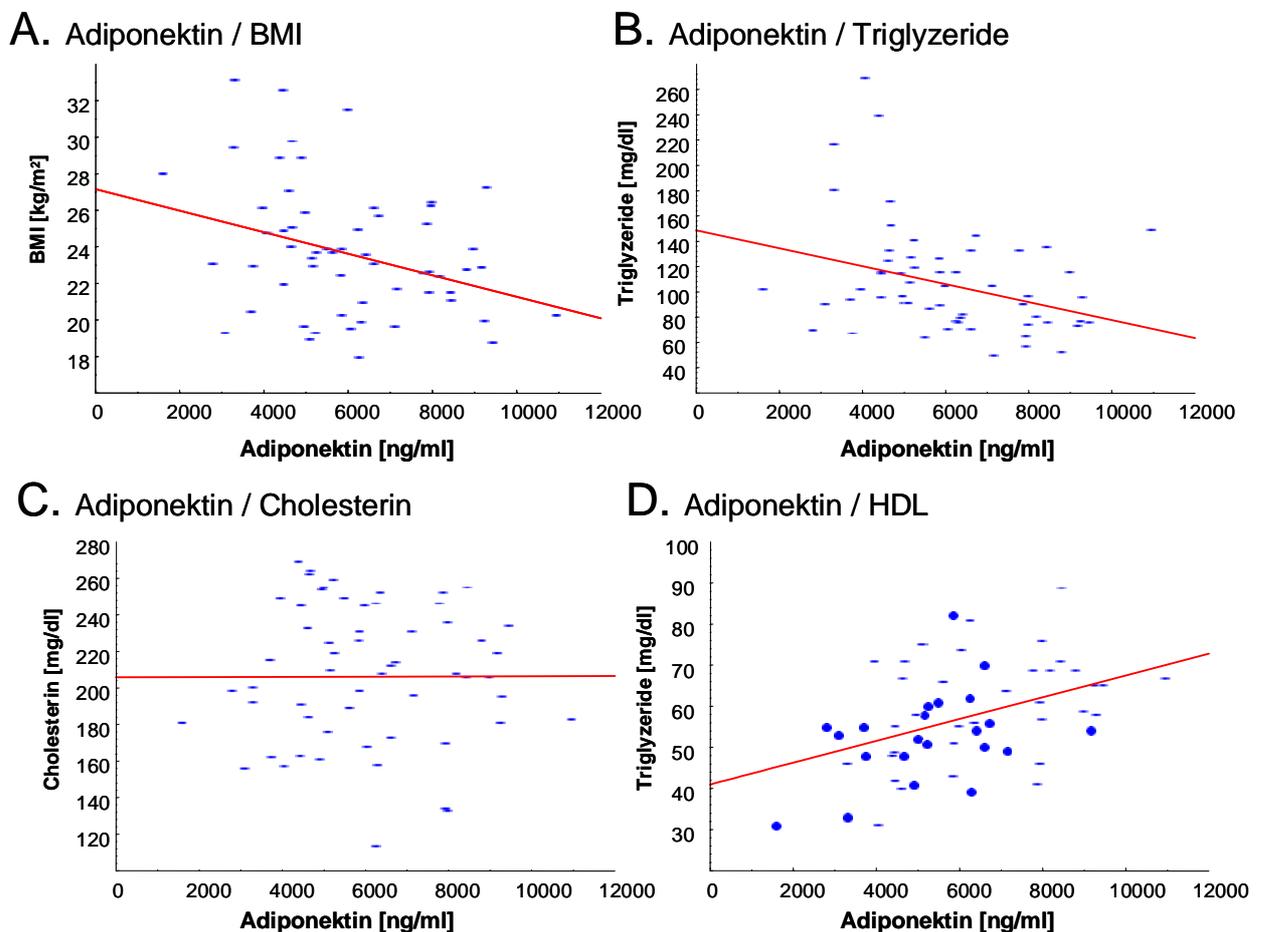


Abb. 12 Korrelation der Adiponektin-mit BMI und Lipidparametern im 1. Trimenon

Es ist die Korrelationsanalyse zwischen Adiponektin und BMI und den Triglyzeriden (A; $r = -0,3287$; $p = 0,0118$), Adiponektin und Triglyzeriden (B; $r = -0,3259$; $p = 0,0125$), Adiponektin und Cholesterin (C; $r = 0,0027$; $p = 0,9840$) sowie Adiponektin HDL-Cholesterin (D; $r = 0,4094$; $p = 0,0014$) im 1. Trimenon dargestellt. Es ist ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Adiponektin beim BMI und den Triglyzeriden sowie eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und HDL-Cholesterin festzustellen. Eine Assoziation zwischen Adiponektin und Cholesterinwerten ist nicht vorhanden.

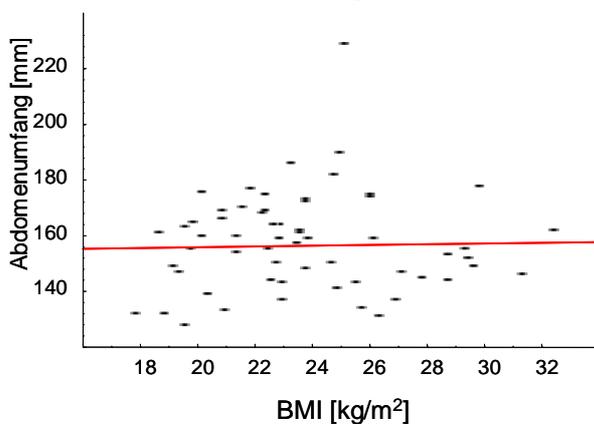
Ergebnisse

In der Abbildung 12 ist zu sehen, dass Adiponektin mit BMI, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin korreliert. Es zeigte sich keine Korrelation mit dem Plasma Cholesterin. Die nicht dargestellten Korrelationsanalysen mit den Glucosewerten vor und nach OGTT zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang. Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse somit, dass niedrige Adiponektinspiegel auch bei Schwangeren mit erhöhten Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerten auftreten. Da die Adiponektin-Spiegel während der Schwangerschaft konstant bleiben, ist Adiponektin vermutlich nicht für die veränderten Lipidparameter im 2. Trimenon verantwortlich.

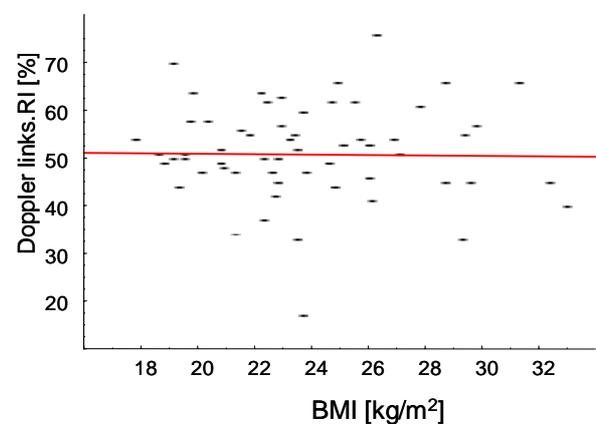
4.3 Korrelationen der maternalen Stoffwechselfparameter mit den Ultraschalldiagnostikparametern

Eine weiteres Ziel der Studie war zu klären, ob die bei den Schwangeren bestimmten Stoffwechselfparameter mit den beim Feten mittels Ultraschalldiagnostik bestimmten Werten wie Größe, subkutanes Fettgewebe und Blutflussraten determinieren. Exemplarisch ist die Korrelation des maternalen BMI mit dem fetalen Abdomenumfang, dem subkutanen Fettgewebe auf dem Femur sowie den Dopplerbefunden der A. uterina rechts und links dargestellt (Abb. 13).

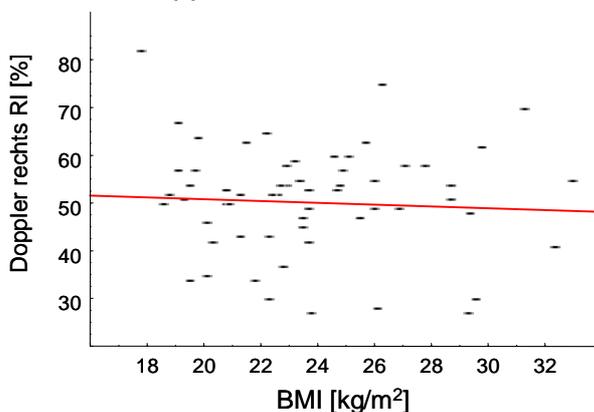
A. BMI / Abdomenumfang



B. BMI / Doppler links



C. BMI / Doppler rechts



D. BMI / subkut. Fett

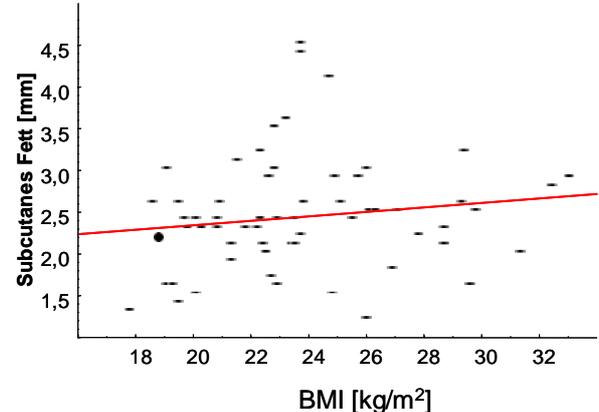


Abb. 13 Korrelation des maternalen BMI mit fetalen Parametern

Es ist die Korrelationsanalyse zwischen BMI und dem Abdomenumfang (A; $r = 0,0280$; $p = 0,8291$), Doppler links (B; $r = -0,0160$; $p = 0,9028$), Doppler rechts (C; $r = -0,0617$; $p = 0,6364$) sowie dem subkutanen Fettgewebe (D; $r = 0,1425$; $p = 0,2732$) im 2. Trimenon dargestellt. Es ist kein Zusammenhang zwischen dem maternalen BMI und den dargestellten Parametern festzustellen.

Für die Abdominometrie gilt als Referenzebene die Einmündungstelle der V. umbilicalis in den Sinus venae portae. Der fetale Abdomenumfang wurde aus der Berechnung der beiden Rumpfdurchmesser ATD (abdominaler Transversaldurchmesser) und ASD (abdominaler Sagitaldurchmesser) sonografisch ermittelt. Die sonografische Messung des fetalen

Ergebnisse

subkutanen Fettgewebes wurde in der mediosagittalen Schnittebene am Femur als Strecke zwischen der äußeren Grenze der Haut bis zur inneren Grenze des Weichteilgewebes in mm gemessen. Die beiden maternalen Gefäße Aa. uterinae rechts und links, die den Aa. iliacae internae entstammen, wurden mittels Farbdoppler dargestellt. Dazu wurde der Schallkopf von lateral nach medial geführt, wobei dann zunächst die A. iliaca farbdopplersonografisch dargestellt wurden, nach Schwenkung des Schallkopfes nach medial zeigte sich die A. uterina als in Richtung des Schallkopfes ziehendes Gefäß und wurde im Verlauf dann dargestellt. Mit Hilfe des Dopplerspektrums wurde das für die A. uterinae typische Dopplermuster identifiziert.

In der Abbildung 13 ist keine Korrelation zwischen den Messparametern für das fetale Wachstum mit dem maternalen BMI zu erkennen. Diese Korrelationsanalysen mit den fetalen Parametern wurden ebenfalls mit den Triglyzeriden, HDL-Cholesterin, Glucosewerten vor und nach OGTT durchgeführt. Ähnlich zu den oben in der Abb. 13 gezeigten Berechnungen konnte keine Korrelation gefunden werden, so dass zusammengefasst werden kann, dass zwischen maternalen Stoffwechselfparametern und sonografisch erhobenen fetalen Messparametern zumindest in dieser Studie kein direkter Zusammenhang besteht.

5. Diskussion

5.1 Glucose- und Lipidstoffwechsel in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sind Änderungen im Glucose- und Lipidstoffwechsel nötig, um eine ausreichende Versorgung des wachsenden Fetus zu gewährleisten. Die wichtigste Rolle übernimmt hierbei die Glucose. Da der Uterus nicht in der Lage ist, aktiv über Gluconeogenese Glucose selbst herzustellen, bleibt die mütterliche Glucose die einzige Versorgungsquelle des heranwachsenden Fetus (Kalhan et al., 1984).

Insgesamt wurde bei 62 Schwangeren der BMI (Body Mass Index) im 1. Trimenon erhoben, sowie die familiäre Anamnese bezüglich eines Diabetes mellitus oder eines Gestationsdiabetes in früheren Schwangerschaften. Das Durchschnittsalter der Schwangeren lag bei > 35 Jahren, da das Patientienklientel in unserer Praxis für Pränataldiagnostik in der Mehrzahl der Fälle von Frauen über 35 Jahre in Anspruch genommen wird. Bei insgesamt 11 Schwangeren fand sich ein BMI von > 27kg/m², von denen 2 Frauen einen familiären Diabetes mellitus zeigten. Insgesamt fand sich bei (14/62) Schwangeren ein familiärer Hintergrund mit Diabetes mellitus und 2 Frauen hatten bereits einen Gestationsdiabetes in der vorherigen Schwangerschaft gezeigt und 2 hatten makrosome Kinder bekommen. Der bei allen 62 Schwangeren durchgeführte orale Glucosebelastungstest mit 75 g zeigte eine schwach signifikante Korrelation mit dem maternalen BMI siehe Abb.1 A,B. Demgegenüber steht eine Studie in der eine Korrelation zwischen dem maternalen BMI und dem Gestationsdiabetes gezeigt wird (Ranheim et al., 2004). Der BMI war bei diesen Frauen jedoch eindeutig höher als im Kontrollkollektiv. Bei (4/62) Schwangeren stellte sich in unserer Studie ein Gestationsdiabetes heraus. Positiv signifikant mit dem BMI korrelieren in unserer Studie nur die Triglyceridwerte sowohl im 1. Trimenon als auch im 2. Trimenon (Abb. 7 A,B). Eine negativ signifikante Korrelation mit dem BMI wurde für die HDL-Cholesterinwerte gefunden (Abb. E,F). Auch in der Studie von T. Ranheim zeigten Frauen mit einem BMI > 25kg/m² deutlich niedrigere HDL-Konzentrationen als Frauen mit einem BMI < 25kg/m².

Bei Patienten mit Insulinresistenz konnte die Erhöhung der Triglyceride und Erniedrigung des HDL-Cholesterins wiederholt nachgewiesen werden. (Reaven et al., 1988; Ferrannini et al., 1990; deFronzo et al., 1991). Die normale Schwangerschaft ist wie es auch charakteristisch bei Diabetes mellitus, essentieller Hypertonie und dem metabolischen Syndrom mit einer erhöhten Konzentration von Triglyceriden, Cholesterin und freien Fettsäuren vergesellschaftet. Eine Hyperlipidämie ist bei Schwangeren mit SIH oder Gestationsdiabetes

Diskussion

stärker ausgeprägt als bei gesunden Schwangeren. (Williams et al., 1995; Hubel et al., 1996; Leung et al., 1998). Allerdings kommt es zu einer Hypoadiponektinämie bei Frauen mit Gestationsdiabetes wahrscheinlich durch eine Störung im Bereich der β -Zellen bedingt (Retnakaran et al., 2005). Adiponektin spielt anscheinend eine Hauptrolle bei der Entstehung der Insulinresistenz und bei der Dysfunktion der β -Zellen im späteren Stadium der Schwangerschaft. In unserer Studie zeigte sich eine gute Korrelation des Adiponektins zwischen der 1. und 2. Messung (im 2. Trimenon) siehe Abb. 11. Es erfolgten aber keine Messungen zum späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft. Die vier Frauen mit Gestationsdiabetes zeigten aber keine auffallend niedrigen Adiponektinspiegel. Hier würden weiterführende Studien mit einem größerem Patientenkollektiv benötigt, um weitere Aussagen dazu machen zu können, wie sich der Adiponektinspiegel im 3. Trimenon der Schwangerschaft verhält und vor allem bei Frauen mit einem pathologischen oralen Glucosetoleranztest.

Während der Schwangerschaft kommt es zu signifikanten Veränderungen im Lipidstoffwechsel. Konzentrationsänderungen der zirkulierenden Triglyceride, freien Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipiden. Die höheren Konzentrationen von Insulin, Progesteron und Östrogen fördern in den ersten Wochen der Schwangerschaft die Fettsäuresynthese und hemmen die Lipolyse. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einer Zunahme der Insulinresistenz und zu einem Anstieg der Triglyceride, der freien Fettsäuren, des Cholesterins und der Lipoproteine. Cholesterin wird vermehrt in der Plazenta zu Synthese von Steroiden benötigt, die freien Fettsäuren für den Membranaufbau und zur Oxidation. Eine Insulinresistenz könnte ebenfalls eine erniedrigte HDL-Konzentration erklären (Kaja et al., 1995). HDL-Vorläufer entstehen teilweise aus dem Abbau von Triglyzerid-reichen Lipoprotein wie VLDL und Chylomikronen durch die hydrolytische Aktivität der Lipoproteinlipase (Schmitz et al., 1995). Die Insulinresistenz kann Ursache der verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase sein (Taskinen, 1987), was letztlich zu einer verminderten HDL-Cholesterinkonzentration führen würde. Weiterhin ist ein verstärkter Abbau von HDL bei steigenden Insulinkonzentrationen im Plasma entdeckt worden. (Golay et al., 1987). Gegen diese Annahmen sprechen jedoch die in der vorliegenden Studie erzielten Daten. Abbildung 10 zeigt, dass im Verlauf der Schwangerschaft die Triglyzeride signifikant steigen (Abb. 10). Es wird jedoch im individuellen Verlauf eine signifikante Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte gemessen (B), so dass es interessanterweise zu einer Entkopplung dieser ansonsten eng verknüpften inversen Assoziation dieser beiden Parameter kommt. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kommt es zu einem Abfall der LPL in den Fettzellen und

Diskussion

gleichzeitig zu einer erhöhten Aktivität der LPL in der Plazenta. In der postprandialen Phase ist die Aktivität der LPL niedrig, steigt aber im Nüchternzustand an, um den Fetus bei niedrigem Glucoseangebot mit Fettsäuren und Ketonen zu versorgen. Unter der Wirkung von LPL kommt es zur Mobilisation der mütterlichen Fettdepots und damit zu einem Anstieg der Triglyzeride, freien Fettsäuren und Lipoproteinen. Zu Beginn der Schwangerschaft werden Fettdepots angelegt, um im Verlauf und zum Ende der Schwangerschaft durch die Umstellung des mütterlichen Metabolismus auf Fettstoffwechsel eine kontinuierliche Versorgung des Fetus gewährleisten zu können und den Proteinkatabolismus zu minimieren. Dieser Wechsel von einem anabolen zu einem katabolen Status fördert den Gebrauch der Lipide als mütterliche Energiequelle, um die Glucose und Aminosäuren für den Fetus zu reservieren. In verlängerten Nüchternphasen (48 Stunden) wie auch während kürzerer Nüchternphasen (18 Stunden) kommt es zu einer rapiden Umstellung des mütterlichen Stoffwechsels auf β -Oxidation von Fettsäuren. Zur Deckung des Energiebedarfs werden vermehrt Fette abgebaut. Es kommt zur Bildung von Ketonkörpern. Erhöhte freie Fettsäuren und β -Hydroxybutyrat konnte in schwangeren Frauen Stunden früher nachgewiesen werden als bei nichtschwangeren Frauen (Metzger 1991).

Eine Erhöhung der Fettsäuren in der späteren Schwangerschaft führt in der Leber unter dem Einfluss von hohen Östrogenspiegeln zu einer vermehrten Produktion von Triglycerid-reichen VLDL. (Di Cianni et al., 2005). In dieser Studie wird weiter gezeigt, dass die maternalen nüchtern Triglyceridspiegel ein guter Parameter für die Voraussage des kindlichen Geburtsgewichtes sein können. Generell aber haben übergewichtige Schwangere höhere Triglyceride sowohl im 1. als auch im 3. Trimenon. Die HDL-Konzentrationen sind bei übergewichtigen Schwangeren deutlich niedriger als bei Normalgewichtigen (Merzouk et al., 2000). Auch in unserem Kollektiv hatten (8/62) Schwangere mit einem BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ im 1. Trimenon im Vergleich zum Normalkollektiv relativ niedrige HDL-Konzentrationen. In der Studie von Daniel. A Enquobahrie et al 2005 konnte gezeigt werden, dass erhöhte Triglyceridkonzentrationen positiv assoziiert sind mit der Entwicklung eines Gestationsdiabetes. Schwangere mit einer Triglyceridkonzentration von $> 137 \text{ mg/dl}$ hatten ein 3,5-fach erhöhtes Risiko einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. In unserer Studie zeigten sich bei insgesamt (9/62) Schwangeren, die einen Triglyceridspiegel $> 137 \text{ mg/dl}$ hatten, nur bei 2 Schwangeren ein pathologischer oraler Glucosetoleranztest. In der Abbildung 9 ist jedoch deutlich zu sehen, dass die im 1. Trimenon gemessenen Triglyzeride signifikant mit den Glucosewerten nach OGTT korrelieren, während interessanterweise diese Assoziation im 2. Trimenon nicht mehr vorhanden ist. Es wurde gezeigt, dass die physiologische Funktion

der erhöhten Triglyceride im maternalen Serum während der Schwangerschaft die Versorgung der Plazenta mit langkettigen ungesättigten Fettsäuren ist (Haggarty, 2002). Die in dieser Studie erhobenen Werte der Lipidstoffwechselfparameter kann somit mit den beschriebenen Literaturdaten in Einklang gebracht werden.

5.2 Bedeutung von Adiponektin für den Stoffwechsel während der Schwangerschaft

Das Fettgewebe ist nicht nur ein Depot für Lipide sondern ist ein wichtiges endokrines Organ und spielt eine bedeutende Rolle bei der Integration von endokrinen, entzündlichen und metabolischen Signalen. Die Adipozyten produzieren eine ganze Reihe von bioaktiven Molekülen, die Adipozytokine genannt werden, z.B. Leptin, TNF-alpha, Adipsin, Resistin und Adiponektin. Adiponektin spielt eine bedeutende Rolle beim Glucose –und Lipidmetabolismus in insulin sensitiven Geweben. Der Plasma Adiponektinspiegel ist signifikant niedriger bei vorherrschender Insulinresistenz wie z. B. beim Diabetes mellitus TypII sowie bei Patientinnen mit einem essentiellen Hypertonus. (Chandran et al., 2003). Hotta et al. berichteten über eine signifikante negative Korrelation zwischen zirkulierenden Adiponektin- und Triglyceridspiegel und über eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und HDL-Konzentrationen beim Diabetes mellitus Typ II. Ferner korreliert die Adiponektin-Konzentration Spiegel negativ zum BMI. Diabetische Patientinnen haben niedrigere Plasma Adiponektinspiegel als Gesunde unabhängig vom BMI (Hotta et al., 2000). Die Studie von Weyer et al. demonstrierte das Plasma Adiponektinspiegel sich invers zum prozentualen Körperfett verhielten, ein direktes Maß der Adipositas (Weyer et al., 2001). Hyperinsulinämie und /oder Insulinresistenz sind wahrscheinlich die Hauptfaktoren für eine Hypoadiponektinämie bei Übergewicht und Typ II Diabetes. Der genaue Zusammenhang zwischen Adiponektin und der Hyperinsulinämie und/ oder Insulinresistenz ist noch nicht eindeutig geklärt. Es könnte sehr wohl sein, dass Adiponektin direkt auf die Insulinsensitivität und /oder Insulinämie wirkt. Es konnte gezeigt werden, dass Adiponektin die Produktion in den Makrophagen und die Wirkung in den endothelialen Zellen von TNF-alpha verhindert. Adiponektin besitzt somit einen entzündungshemmenden Effekt besonders in den endothelialen Zellen und in Makrophagen. Diese Beobachtungen implizieren, dass Adiponektin ein protektives Adipozytokin darstellt bei der Atherosklerose. In einer Studie von Yang et al.2001 konnte gezeigt werden, dass Gewichtsreduktion mit einer deutlichen Erhöhung der Plasma Adiponektinspiegel einherging und einer Erniedrigung der Triglyceridspiegel. Der Adiponektinspiegel kann somit als Indikator zur Risikoabschätzung bei der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ II dienen). In der vorliegenden Studie wurde

Diskussion

bei allen 62 Schwangeren der Adiponektinspiegel sowohl im 1. Trimenon (12 SSW –17SSW) als auch im 2. Trimenon (19 SSW-25SSW) bestimmt werden. Die Adiponektinspiegel schwankten zwischen 2782 ng/ml und 10927 ng/ml mit einem Mittelwert von 6047 ng/ml bei der 1. Untersuchung (Abb. 11). Bei der 2. Untersuchung fielen die Adiponektinkonzentrationen etwas niedriger aus. Die Schwankungsbreite lag bei 1597 ng/ml bis zu 9903 ng/ml mit einem Mittelwert von 5813. (Abb. 11). Insgesamt konnte die statistische Auswertung für gepaarte Stichproben die Adiponektinspiegel eine hochsignifikante Korrelation zwischen den im 1. und 2. Trimenon erhobenen Werten berechnet werden (Abb 11). Dies bedeutet, dass sich die Adiponektinspiegel in der Schwangerschaft bis zur 25 SSW in unserer Studie kaum verändern sondern relativ konstant bleiben. Auch bei den in unserem Kollektiv gefundenen Frauen mit GDM (4/62) zeigten sich keine erniedrigten Adiponektinspiegel, sondern entsprachen den Mittelwerten der Adiponektinmessungen. In weiteren Studien zeigten sich Unterschiede im Adiponektinspiegel bei Frauen mit einem Gestationsdiabetes. In der Studie von Michelle A. Williams et al 2005 konnte gezeigt werden, dass die Adiponektinkonzentrationen bei Frauen mit GDM statistisch signifikant niedriger lagen. ($p < 0,001$). Dies bedeutet, dass erniedrigte Plasma Adiponektinspiegel mit einem deutlich erhöhten Risiko eines Gestationsdiabetes einhergehen. Die Studie zeigte, dass Adiponektinkonzentrationen unter 6400 ng/ml mit einem etwa 4,6-fach erhöhtem Risiko eines GDM vergesellschaftet sind. Diese Assoziation zwischen dem maternalen Adiponektin und dem GDM-Risiko war unabhängig von der maternalen Adipositas. Auch in unserer Studie zeigte sich eine negative signifikante Korrelation zwischen den Adiponektinspiegeln und dem maternalen BMI (Abb. 12). Diese negative Korrelation zwischen dem BMI und dem Plasma Adiponektinspiegel beschreibt auch eine Arbeit von Arita et al 1999. In einer Arbeit von Po-Jung Tsai et al 2005 wird eine deutliche Hypoadiponektinämie bei Schwangeren im 2. Trimenon mit einem BMI $> 27\text{kg/m}^2$ beschrieben. Das gleiche Ergebnis fand sich auch in unserer Arbeit. Eine Hypoadiponektinämie im 1. und 2. Trimenon bei Schwangeren mit einem BMI $> 27\text{kg/m}^2$. Bei insgesamt (8/62) Schwangeren lagen die Adiponektinspiegel sowohl bei der ersten als auch zweiten Messung deutlich unterhalb der Mittelwerte (Abb. 11). Mit einer deutlichen Reduzierung des BMI kommt es auch zu einer Anhebung der Adiponektinspiegel wie eine Arbeit von Okamoto et al beweist. Es fand sich keine Korrelation mit den Glucosewerten bei unserer Studie. Demgegenüber stehen Studien, die durchaus eine Veränderung aufweisen (Okamoto et al 2006) Hier assoziieren geringe Adiponektinspiegel mit einer reduzierten Insulinsensitivität und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus vom Typ II. Die genaue

Pathophysiologie der Hypoadiponektinämie für den Typ II Diabetes und des GDM ist noch nicht genügend geklärt. Der insulinsensitivierende Effekt des Adiponektins bei Schwangeren und auch bei nicht Schwangeren ist vermutlich durch verschiedene Mechanismen zu erklären (Williams et al., 2005). Maternale Adiponektinspiegel waren in unserer Studie invers korrelierend mit den maternalen Triglyceridspiegeln. (Abb. 12B). Im Gegensatz dazu korrelierten die maternalen HDL-C Werte positiv mit den Adiponektinwerten (Abb. 12D). Maternale Triglyceridwerte und HDL-C sind signifikant assoziiert mit den Plasma Adiponektinspiegeln noch vor der Beurteilung des maternalen BMI. Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch eine Studie von Bansal N et al 2006. In dieser Studie wurden auch die Plasma Adiponektinwerte in der Nabelschnur mit den maternalen Adiponektinspiegeln verglichen. Die Nabelschnuradiponektinwerte korrelierten nicht mit den maternalen Adiponektinwerten und auch nicht mit den maternalen Lipiden bis auf die Triglyceride. Im Weiteren spielt Adiponektin eine wichtige Rolle in dem Metabolismus der Lipoproteine, sie stimulieren die Lipoprotein Lipase. (Bansal et al., 2006). Die Studie von Yoshihisa Okamoto et al 2006 zeigt, dass eine Hypoadiponektinämie auch verantwortlich für eine Dyslipidämie sein kann. Auch hier korreliert Adiponektin negativ mit den Serum Triglyceriden und positiv mit dem HDL-Cholesterol bei nicht diabetischen Schwangeren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen deutlich die enge Beziehung zwischen HDL, Triglyceriden und Adiponektin und untermauern die Annahme wie in den zuvor genannten Studien. Unsere Studie zeigt eine erweiterte enge Verbindung zwischen niedrigen Adiponektinspiegeln und einer Dyslipidämie. Aus den Daten der hier vorliegenden Studie kann jedoch abgeleitet werden, dass Adiponektin nicht für die Erhöhung der Triglyzeride und HDL-Cholesterinwerte im Verlauf der Schwangerschaft verantwortlich sein kann, da der Adiponektinspiegel im Gegensatz zu den Lipidwerten sich zwischen dem 1. und 2. Trimenon nicht signifikant ändert.

5.3 Zusammenhang des maternalen Stoffwechsels mit der Fetenentwicklung

Bei allen 62 Schwangeren wurden die maternalen Stoffwechselfparameter sowie der BMI und Adiponektin im 1. und 2. Trimenon in Verbindung mit den Ultraschallmaßen wie den fetalen abdominalen Umfang und das subcutane Fett auf dem Femur des Feten gesetzt. Bei den statistischen Auswertungen ergaben sich keine Korrelation zwischen den genannten maternalen Stoffwechselfparametern und den oben aufgeführten fetalen Ultraschallmaßen. Es konnte auch keine Korrelation zwischen den maternalen Stoffwechselfparametern und den durchgeführten Dopplermessungen der Gefäße (A. uterina links und rechts) nachgewiesen werden (Abb. 13). Ein erhöhtes Gewicht ist mit einem größerem Risiko verbunden, an

Diskussion

schwangerschaftsinduzierter Hypertonie zu erkranken. (Solomon et al., 1996) In Folge der maternalen Blutdrucksteigerung kommt es häufig zu einer Reduktion der plazentaren Durchblutung und damit zu einer fetalen Wachstumsretardierung. Eine wichtige Rolle spielen bei der Dopplersonographie die maternalen Gefäße im 1. und 2. Trimenon. Eine mangelhafte Trophoblasteninvasion, die ursprünglich für eine Gestose (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie) sein kann, kennzeichnet sich durch das Persistieren eines erhöhten Widerstandes und insbesondere eines Notch in den Aa. uterinae (Sohn et al., 1999). In unserer Studie entwickelte keine der Frauen mit einem BMI > 27 kg/m² eine Gestose. In insgesamt 9/62 Schwangeren hatten einen grenzwertigen erhöhten Widerstand in der Aa. uterina und nur eine Frau zeigte einen pathologischen Widerstand. Die in der vorliegenden Studie nicht nachweisbare Korrelation zwischen dem maternalen BMI, der Glucose und dem fetalen Abdomenumfang und dem subcutanen Fettgewebe auf dem Femur kommt, kann vermutlich dadurch erklärt werden, dass nur wenige der untersuchten Schwangeren einen pathologischen OGTT aufwiesen. Da gezeigt wurde, dass eine maternale Hyperglykämie zu einer Hyperinsulinämie beim Kind zu einer fetalen Makrosomie und Adipositas führt (Metzger et al., 1991). Auch in der normalen Schwangerschaft haben wir einen Status der Hyperlipidämie vorliegen (Thadhani et al., 1999), der bei Schwangeren mit einer Präeklampsie noch 1 bis 2 mal verstärkt vorliegt. Bei unserem Schwangerenkollektiv entwickelte keine der Frauen eine Präeklampsie trotz z. T. erhöhter Triglyceridwerte. Die Triglyceridwerte zeigten sowohl beim 1. als auch beim 2. Zeitpunkt keine Korrelation zum fetalen Abdomenumfang und dem subcutanen Fettgewebe auf dem Femur. Die Konzentration der Lipide beim Feten erhöht sich exponentiell zum Schwangerschaftsalter. Nur ein kleiner Teil der Lipide wird durch die Lipogenese vom Feten selber gebildet, der größte Teil der Lipide kommt via Plazenta von der maternalen Zirkulation (Haggarty et al., 2002). In der Plazenta befinden sich eine ganze Reihe von spezifischen Rezeptoren an denen die Lipoproteine wie VLDL, LDL und HDL in absteigender Affinität binden (Naoum et al., 1987; Wittmaack et al., 1995) und dadurch erst den Transport der maternalen Triglyceride ermöglichen. Die Triglyceride aus den VLDL sind die Hauptquelle für die essentiellen Fettsäuren für die Plazenta. Jede Substanz, die in der Plazenta zwischen maternalem und fetalem Blutkreislauf ausgetauscht wird, muss den Synzytiotrophoblasten passieren. Das sich in unserer Studie bisher keine Korrelation mit den Triglyceriden zeigte, könnte auch daran liegen, dass die Lipidkonzentration beim Feten erst deutlich nach der 20. SSW ansteigt (Haggarty, 2002) und erst dann könnte eine Korrelation zum fetalen Abdomenumfang bestimmbar sein. In weiteren Studien wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen den maternalen und fetalen Lipiden hingewiesen, aber es ließ sich keine

Diskussion

Korrelation zwischen dem fetalen Gewicht und dem Gewicht der Plazenta nachweisen (Neary et al., 1995). Das subcutane Fettgewebe das auf dem Femur des Feten gemessen wurde und als Indiz für eine zunehmende Makrosomie gilt, hat ebenfalls keine Korrelation zum maternalen BMI gezeigt auch bei den Schwangeren nicht wo der BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ lag (Abb. 13). Das bedeutet, dass auch bei erhöhten BMI nicht zwangsläufig zu einer fetalen Makrosomie führt. In einer Arbeit von O. Langer gewinnt das subcutane Fettgewebe als Maß für die fetale Makrosomie erst im 3. Trimenon an Bedeutung. Wenn dann das subcutane Fettgewebe mit $> 1,3 \text{ mm}$ bestimmt wurde, hatte es sogar ein besseren Vorhersagewert für makrosome Kinder als der Abdomenumfang. In unserer Studie lagen allerdings die Messungen für das subcutane Fettgewebe auf dem Femur schon im 2. Trimenon deutlich $> 1,3 \text{ mm}$ in der Regel zwischen 2,0 und 3,0 mm. Dieser Unterschied lässt sich wahrscheinlich mit den unterschiedlichen Meßmethoden erklären. Ein weiteres Maß für die Makrosomie ist der fetale Abdomenumfang. (Langer, 2005). Die Messungen des fetalen Abdomenumfanges fallen aber erst nach der 32 SSW aus der normalen Perzentilenkurve. Liegt das Maß dann bei der 90. Perzentile findet man in über 78 % der Neugeborenen eine Makrosomie. Auch dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass keine Korrelation zwischen dem maternalen BMI und dem fetalen Abomenumfang sowie dem subcutanen Fettgewebe im 2. Trimenon nachgewiesen werden konnte. Um abschließend beurteilen zu können, ob die im 1. Trimenon bestimmten Stoffwechselfparamter mit der fetalen Entwicklung korrelieren, wäre demnach eine Untersuchung im 3. Trimenon angezeigt gewesen.

6. Zusammenfassung

Bei etwa fünf bis zehn Prozent der Schwangeren muss in Deutschland mit einem Gestationsdiabetes gerechnet werden. Aktuelle Arbeiten lassen vermuten, dass verschiedene Fettgewebshormone, die für den Glucose- und Lipidstoffwechsel eine entscheidende Rolle spielen, Einfluss auf die Insulinsensitivität in der Schwangerschaft haben. In dieser Arbeit wurde bei 62 Schwangeren untersucht, ob 1. die während der Schwangerschaft zu beobachtenden Veränderungen im maternalen Stoffwechsel durch das Fettgewebshormon Adiponektin erklärt werden können und ob 2. metabolische bzw. hormonelle Parameter im Plasma von schwangeren Probandinnen mit dem Entwicklungsstatus der Feten korrelieren. Zu diesem Zweck wurde in der Praxis für Pränatale Diagnostik (Altonaer Strasse 61, Hamburg) 82 Probandinnen rekrutiert und im 1. Trimenon (11-15. SSW) und 2. Trimenon (18-24. SSW) die Plasmakonzentration von Triacylglyceriden, Cholesterin, HDL-Cholesterin und Adiponektin bestimmt. In der 24. SSW wird bei allen Probandinnen ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Sonografisch wurden verschiedene Parameter der fetalen Entwicklung sowie Dopplerbefunde zur Einschätzung der Sauerstoffversorgung erhoben. Zur Korrelation dieser Parameter werden die Daten mit Hilfe der Multivarianzanalyse statistisch ausgewertet. Bei den in die Studie einbezogenen 62 Schwangeren konnte entsprechend den Literaturdaten eine signifikante Erhöhung der Triglyzeride und HDL-Cholesterin im Verlauf der Schwangerschaft gemessen werden. Die Adiponektin-Konzentration veränderte sich nicht zwischen dem 1. und 2. Trimenon. Somit konnte gezeigt werden, dass Änderungen der Adiponektin-Spiegel vermutlich nicht ursächlich in Zusammenhang mit den steigenden Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerten stehen. Es wurde keine Korrelation zwischen den maternalen Stoffwechselfparametern mit dem fetalen Abdomenumfang bzw. dem subcutanen Fettgewebe gefunden. Vier der 62 untersuchten Schwangeren entwickelten einen Gestationsdiabetes, wobei kein Zusammenhang mit den bestimmten metabolischen Parametern erkennbar war. Um hier genauere Aussagen treffen zu können, müssten diese Untersuchungen auf andere Adipozytokine wie z.B. TNF α erweitert werden und es würden größere Kollektive mit einem Gestationsdiabetes benötigt. Diese Untersuchungen wären jedoch von großem gesellschaftlichen Interesse, da der seit mehreren Jahren mit steigenden Inzidenz beobachtete, unbehandelte Gestationsdiabetes mit einer deutlichen erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist .

7. Literaturverzeichnis

1. AWMF-Leitlinie (1999) Die ärztliche Betreuung der schwangeren Diabetikerin. Frauenarzt 40: 1475
2. Bansal N, Charlton-Menys V, Pemberton OH, McElduff P, Oldroyd J, Vyas A, Kouksi A, Clayton PE, Cruickshank JK, Durrington PN (2006) Adiponektin in umbilical cord blood is inversly related to LDL cholesterol but not ethnicity. J Clin Endocrin Metab 10.1210/jc.2005-2714
3. Berg AH, Combs TP, Scherer PE (2002) ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends in Endocrin Metabol Vol. 13(2): 84-89
4. Bobbert T, Spranger J (2005) Diabetes mellitus Typ 2-assozierte Biomarker . Laborwelt 6 Jahrgang Nr. 3 30-33
5. Buchanan TA, Xiang AH (2005) Gestational diabetes mellitus . J of Clin Invest., Vol. 115(3): 485-491
6. Bühling KJ (2002) Kontinuierliche Bestimmung des Glucosespiegels in der Schwangerschaft . Gyn (7): 368-369
7. Bung P, Hartmann S (2005) Lifestyle in der Schwangerschaft . Frauenarzt 46(2) : 103-107
8. Chandran M, Philips SA, Henry RR, Ciaraldi T (2003) Adiponectin: more than just another fat cell hormone ?. Diabetes Care Vol. 26 N 8 : 2442-2450
9. Cianni GDI, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, Cuccuru I, Pellegrini G, Chatzianagnostou K, Boldrini A, Prato S (2004) Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant woman with normal glucose tolerance. Diabet. Med. 22: 21-25
10. Clausen T, Burski TK, Oyen N, Godang K, Bollerslev J, Henriksen T (2005) maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pegnancis. A prospective study. E J of Enocrin 153: 887-894
11. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE (2003) Sexual differentiation , pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. Diabetes, Vol. 52 : 268-276

Literaturverzeichnis

12. Crowther CA, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS (2005) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 325: 2477-86
13. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z (2004) Plasma Adiponektin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care*, Vol. 27 (No 1): 274-275
14. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata a, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T (2003) decreased serum levels of Adiponektin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes Care*, Vol. 26 (No 7): 2015-2020
15. Dempsey JC, Williams MA, Leisenring WM, Shy K, Luthy DA (2003) Maternal birth weight in relation to plasma lipid concentrations in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 190(5): 1359-68
16. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA (2005) Early pregnancy concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clin Practice* 70: 134-142
17. Entezami M., Albig M, Gasiorek-Wiens A, Becker R (2002) Sonographische Fehlbildungsdiagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
18. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D (2003) Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *A Medical Association JAMA*, Vol 289(14): 1799-1804
19. Fasshauer M, Klein J, Blüher M, Paschke R (2004) Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt Jg. 101 (Heft 51-52) : 3491-3495*
20. Fischer T, Pildner von Steinburg S, Jacobs VR, Schneider KTM (2004) Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 45 (Nr.2): 125-128
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chemistry*, Vol.18 (No.6): 499-502
22. Ginsberg HN (1991) Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. *Diabetes Care* Vol. 14(9): 839-855
23. Haggarty P (2002) Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth- a review. *Placenta* 23 Suppl. A, *Trophoblast Research* 16: 28-38

Literaturverzeichnis

24. Hotamisligil G, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelmann BM (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulinresistance. *J Clin Invest* Vol 95: 2409-2415
25. Hotta k, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y (2000) Plasma concentrations of a novel , adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetes patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 1595-1599
26. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y (2001) Circulating concentrations of the adipocyte protein Adiponektin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during progression to typ 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* Vol. 50
27. Hoving EB, Van Beusekom CM, Nijeboer HJ, Muskiet FAJ (1994) Gestational age dependency of essential fatty acids in cord plasma cholesterol esters and triglycerides. *Pediatrics Research* Vol. 35 (4): 461-9
28. Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B (2003) Low adipocyte-derived plasma protein Adiponektin concentrations are associated with the Metaboilc syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism*, Vol 52: 1612-1614
29. Kaaja R, Tikkanen MJ , Viinikka L, Ylikorkala O (1995) Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant woman. *Obstet Gynecol* 85: 353 –6
30. Karhapää P, Malkki M, Laakso M (1994) Isolated low HDL cholesterol an insulin – resistant state. *Diabetes* Vol. 43: 411-416
31. Kinalski M, Telejko B, Kuzmicki M, Kretowski A, Kinalska I (2005) Tumor necrosis factor alpha system and plasma Adiponektin concentration in woman with gestational diabetes. *Horm Metab Res.* 37(7): 450-4
32. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T (2001) Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic woman with positive diabetec screens. *Obestet Gynecol* 97(5 Pt 1): 776-80
33. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ (1992) Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. *Diabetes Care* Vol 15 (11): 1605-1613

Literaturverzeichnis

34. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, Krukowska A, Kinalska I, Gorska M (2006) Plasma Adiponektin concentration and tumor necrosis factor- α system activity in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *E J of Endocrin* 154: 319-324
35. Langer O (2005) Ultrasound biometry evolves in the management of diabetes in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26: 585-595
36. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J (2002) Adiponektin and development of type 2 diabetes in the pima indian population. *Lancet* 360: 57-58
37. Mehnert B (2005) Diabetes und Schwangerschaft: Präkonzeptinelle Aspekte. *Gyn* (10): 265-270
38. Melcer ZS, Banhidy F, Csömör S, Kvac M, Siklos P, Winkler G, Cseh K (2002) Role of tumor necrosis factor- α in insulin resistance during normal pregnancy. *E J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 105: 7-10
39. Merz E (2002) Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (Lehrbuch und Atlas, 2, Neubearb. Aufl., Band 2 Geburtshilfe)
40. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, Loukidi B, Prost B, Belleville J (2000) Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate* 77: 17-24
41. Metzger BE (1991) Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. *Diabetes* Vol. 40 (Suppl. 2): 99-105
42. Müller-Hansen I (2005) Die postnatale pädiatrische Betreuung von Kindern diabetischer Mütter. *Gyn* (10): 367-370
43. Neary RH, Kilby MD, Kumputula P, Game FL, Bhatnagar D, Durrington PN, O'Brien PMS (1995) Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy. *Clin Science* 88: 311-318
44. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P (2006) Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Science* 110: 267-278
45. Punthakee Z, Delvin EE, O'loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, Lambert M (2006) Adiponectin, adiposity and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* As doi: 10.1210/jc.2005-2346

Literaturverzeichnis

46. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA (2004)
Adiponektin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight woman. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83: 341-347
47. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B (2004)
Reduced Adiponektin concentration in woman with gestational diabetes. *Diabetes Care* Vol 27: 799-800
48. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Hirning CR, Connelly PW, Sermer M, Kahn SE, Zinman B (2005) Adiponektin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia* 48: 993-1001
49. Ringsell C (2005) Schwangerschaftsdiabetes. *Frauenarzt* 45 (Nr.2): 21-22
50. Schäfer-Graf U (2004) Einführung des Blutzucker-Screenings auf Gestationsdiabetes aufgeschoben . *Frauenarzt* 45 (Nr.2): 98-99
51. Schauf B, Abele H, Wallwiener (2005) Schwangerschaft und neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes-Teil 1: Pathophysiologie und Diagnostik. *Gyn* (10): 101-102 Teil 2: Überwachung in der Schwangerschaft *Gyn* (10) : 195-196
52. Sohn CH, Holzgrewe W (1995) *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe* . georg Thieme Verlag Stuttgart New York
53. Sohn CH, Voigt HJ, Vetter K (1999) *Kursbuch Dopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe* .Georg Thieme Verlag Stutgart New York
54. Sprangler J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AFH (2003) Adiponektin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* Vol.361: 226-28
55. Steiner G (1994) Hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *J of Int Med* 236 (Suppl. 736): 23-26
56. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, Bagis t, Demircan S, Simsek E , Haydardedeoglu B, Yanik F (2006) early onset of subclinical atherosclerosis in woman with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27: 177-182
57. Tataranni PA, Ortega E (2005) A Burning question Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* Vol. 54: 917-927
58. Thadani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC (1999) High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* Vol. 94(4): 543-548

Literaturverzeichnis

59. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, Chu CH (2005) Maternal plasma Adiponektin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *J Clin Nutr* 21: 1095-1099
60. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G (2005) Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 22 (Suppl.2): 3-10
61. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA (2001) Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935
62. Williams MA, Qui C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA (2004) Plasma Adiponektin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5):2306-2311
63. Williams MA, Qui C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA (2004) Plasma Adiponektin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5): 2306-2311
64. Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajos P, Salamon F, Turi Z, Kovacs M, Vargha P, Karadi I (2002) Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Research and Clin Practice* 56: 93-99
65. Woollett LA (2005) Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. *J Clin Nutr* 82: 1155-61
66. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM (2001) Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3815-3819

8. Lebenslauf

Name : Angelika Scharf

Anschrift: Eilenau 50, 22089 Hamburg

Persönliche Daten: geb. 02.08.1963 in Aurich, deutsche Staatsangehörigkeit, ledig

Schulbildung

1968-1973 Grundschule Marl

1973-1982 Gymnasium Petrinum in Dorsten

Berufsausbildung

1982-1984 Biologie- und Chemiestudium an den Universitäten Marburg und Göttingen

1984-1990 Medizinstudium in Göttingen

1991 Praktisches Jahr im St. Joseph-Stift in Bremen

Berufstätigkeit

1991-1992 AiP im ZKH Bremen Nord in der Gynäkologie

1992-2000 Assistenzarztstelle bei Prof. Dr. Neubüser in der Gynäkologie

1993-1994 4 monatiger Aufenthalt auf Mindanao im Entwicklungsdienst für das Komitee „Ärzte für die Dritte Welt“

1997 Anerkennung als Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe

Literaturverzeichnis

1997	Akupunkturausbildung
2001-2004	Privatassistentin in der Gemeinschaftspraxis von Dr.Masson/Cetin
2002	DEGUM II Zulassung
2003	Zulassung für Echo-, Doppler und Fehlbildungssonographie
2004	Partnerin in der Gemeinschaftspraxis mit Dres. Masson/Cetin

9. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. Ulrike Beisiegel für die Überlassung des Themas, die Hilfestellungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ganz besonderen Dank schulde ich meinem hauptverantwortlichen Betreuer PD. Dr. Jörg Heeren. Dr. Jörg Heeren war immer für mich ansprechbar, wenn es um die Lösung von Problemen bei meiner Arbeit ging. Die stets aufmunternden Worte und seine sehr freundliche und nette Wesensart habe ich sehr zu schätzen gelernt.

Auch möchte ich mich ganz herzlich bei den stets freundlichen und sehr hilfsbereiten Mitarbeitern des Labors für Molekulare Zellbiologie bedanken vor allem bei Annette und Sandra. Sie waren meine Ansprechpartner und haben mir viel und geduldig im Labor geholfen.

Ebenfalls allerbesten Dank an meine ärztlichen Kollegen/innen und Arzthelferinnen in unserer Praxis, die mir auch sehr bei den Blutproben und der Aufbereitung der Proben geholfen haben.

Schließlich gebührt mein Dank auch meinem Partner und meiner Familie, die mir immer wieder Mut gemacht und mich mit vielen guten Ratschlägen unterstützt haben.

10. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.