

Diplomarbeit

**DAS ENDOKRINE SYSTEM DES FOETEN BEI
DIABETES**

eingereicht von

Petra Tomaschitz

Mat.Nr.: 0311146

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Univ. Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye

Mag. Dr. Ursula Hiden

St. Veit/ Glan, Juni 2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

- Zu Beginn möchte ich mich bei Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye und Mag. Dr. Ursula Hiden für die Bereitstellung des Themas, die Betreuung und Geduld bedanken.
- Der größte Dank gebührt meinen Eltern, die mich nicht nur finanziell unterstützt haben, sondern mir schon von Kindesbeinen an die Freiheit ließen meinen Weg zu gehen. Sie haben mir nicht nur das Studium ermöglicht, sondern mich auch unterstützt und aufgebaut, wenn ich einmal nicht weiter wusste.
- Auch meinem Bruder und meiner Schwester möchte ich danken. Zwar hat erst die Entfernung unsere Beziehung gefestigt, aber ohne ihre Unterstützung und aufmunternden Worte wäre ich oft verzweifelt.
- Meinem Freund, der mir in der gemeinsamen Zeit viel Mut gemacht hat, meinen Weg unterstützte und sehr viel Geduld mit mir hatte gebührt auch mein Dank.
- Die ganzen Verwandten aufzuzählen würde den Rahmen sprengen, aber ich danke vor allem meinen 3 kleinen Schätzen in Vorarlberg, die ich nicht so oft besuchen konnte, wie es mir lieb gewesen wäre.
- Abschließend danke ich meinen lieben Studienkollegen und Freunden, die mich unterstützt und mit mir gefeiert haben, mich ermutigten und mir oft mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Kohlehydratstoffwechselstörung die, zumeist, auf die Dauer der Schwangerschaft beschränkt bleibt. In jeder Schwangerschaft wird durch plazentare Hormone die Insulinsensitivität reduziert und damit die Insulinresistenz gefördert, um genug mütterliche Nährstoffe abzubauen und dem Foeten zur Verfügung zu stellen. Beim Gestationsdiabetes, wie auch bei mütterlichem Typ 1 und Typ 2 Diabetes kommt es jedoch durch vermehrten transplazentarem Übertritt von mütterlicher Glukose zur verstärkten foetalen Insulinausschüttung und über diese zu vermehrtem Substrateinbau und zur foetalen Makrosomie. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Veränderungen des kindlichen Hormonhaushaltes durch mütterlichen Diabetes aufzuzeigen und hinsichtlich möglicher Auswirkungen der Therapieart, der mütterlichen Adipositas und des Geschlechts der Neugeborenen zu untersuchen.

Methoden: In dieser Arbeit wird schon bestehende Literatur in Bezug auf mütterlichen Diabetes (T1D, T2D und GDM) und dessen Auswirkungen auf den Hormonhaushalt der Foeten zusammengefasst. Neben relevanten Lehrbüchern wurden in der Datenbank PubMed von 1962 bis 2008 Artikel gesucht, die sich mit dem Thema befassen. Ausgewählt wurde nur deutsch- oder englischsprachige Literatur und es wurden – um vor allem Informationen über den endokrinen Status der Kinder zu erhalten – die Limits „humans“, „infant“, „all infant“ und „newborn“ eingegeben. Von den gefundenen 885 Artikeln wurden nur solche ausgewählt, die sich mit der Auswirkung von mütterlichem Diabetes auf den Foeten und/oder den mütterlichen Stoffwechsel befassen. In die Arbeit wurden schlussendlich 105 Artikel aufgenommen, die sich mit Veränderungen der mütterlichen und foetalen Hormonkonzentrationen während der diabetischen Schwangerschaft befassen und weitere 14 Artikel, die in den allgemeinen Teil einfließen.

Ergebnisse: Das Hauptaugenmerk der Arbeit liegt auf den Hormonen Leptin, Insulin, Insulin-like Growth Factors und Insulin-like Growth Factor Binding Proteins, Ghrelin, Schilddrüsenhormone, Adiponektin, Resistin, Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-6, Cortisol und Endothelin 1. Im Ergebnisteil wird jeweils ein allgemeiner Teil zu Bildungsort und Funktionen des Hormons und Veränderungen desselben in der normalen und diabetischen Schwangerschaft präsentiert. In der Diskussion wird bearbeitet, warum Studien teilweise verschiedene Ergebnisse liefern. Anhand eigens erstellter Tabellen wird versucht, etwaige Unterschiede der Ergebnisse in Bezug auf Typ 1 Diabetes, Typ 2

Diabetes, Gestationsdiabetes, Therapiearten, Adipositas und Geschlecht der Kinder festzuhalten.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit soll einen Überblick über foetale Konzentrationsveränderungen bestimmter Hormone in der diabetischen Schwangerschaft liefern. Den Tabellen im Diskussionsteil kann man auf einen Blick die studienbezogenen Veränderungen entnehmen. Abschließend kann man festhalten, dass bei weitem noch nicht alle Hormonveränderungen in der Schwangerschaft – vor allem in der diabetischen Schwangerschaft – erfasst und in Bezug mit möglichen Spätfolgen für die Neugeborenen gebracht worden sind.

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as carbohydrate metabolic disorder arising temporarily during pregnancy. It is well known that every pregnancy is accompanied by reduced insulin sensitivity induced by an increase in placental hormones to afford the raising demand of nutrients for both, mother and fetus. The risk of every diabetic pregnancy – whether it is GDM, Type 1 or Type 2 Diabetes – is that the circumstance of high glucose concentrations being forwarded from mother to fetus increases fetal insulin production and leads to fetal macrosomia. Aim of the present work was to give an overview of fetal endocrine changes caused by maternal diabetes and to catch the possible effects of the mode of therapy, maternal obesity and gender of the fetus.

Methods: In this work present literature was studied and enrolled if it referred to effects of diabetes on fetal endocrine status. For this purpose recent established textbooks and articles found in PubMed from 1962 to 2008 were collected. Only articles written in german and english were selected and to get more information on fetal endocrine status the search was limited by “humans”, “infant”, “all infant” and “newborn”. 885 articles were found and selected by choosing only the ones, which refer to maternal diabetes and effects on maternal metabolism and/or fetal endocrine changes. 105 articles representing studies of diabetes during pregnancy were enrolled and extended by 14 articles including general information on the hormones.

Results: I focused the hormones leptin, insulin, insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein, ghrelin, thyroid hormones, adiponektin, resistin, TNF- α , IL-6, cortisol and endothelin 1. Every hormone is discribed with a general part – giving information about location of secretion and effects on metabolism – and a part giving information about changes in pregnancy – especially in diabetic pregnancy – in both mother and fetus. The conclusion section will give a short overview on fetal endocrine changes including specially created tables and try to explain possible bias and different study results.

Conclusion: This work presents an overview on fetal hormone changes caused by diabetic pregnancy. The self created tables resuming fetal endocrine changes found in different studies should be helpful giving a short overview on these changes. Finally it has to be mentioned, that many changes of hormones will be found in the future - since not all are investigated yet and set in relation to possible long-term consequences for children.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 EINLEITUNG	14
2 DIABETES MELLITUS	15
2.1 TYP 1 DIABETES	16
2.2 TYP 2 DIABETES	19
2.3 DIABETES IN DER SCHWANGERSCHAFT	22
2.3.1 <i>Definition und Häufigkeit</i>	22
2.3.2 <i>Physiologie und Pathophysiologie</i>	24
2.3.3 <i>Risiken des Gestationsdiabetes</i>	29
2.3.3.1 Mütterliche Risiken	29
2.3.3.2 Kindliche Risiken	30
3 MATERIAL UND METHODEN	33
4 ERGEBNISSE	35
4.1 LEPTIN	35
4.1.1 <i>Allgemeines</i>	35
4.1.2 <i>Leptin in der diabetischen Schwangerschaft</i>	37
4.1.2.1 Mütterliche Veränderungen	37
4.1.2.2 Foetale Veränderungen	38
4.1.3 <i>Zusammenfassung</i>	42
4.2 INSULIN	43
4.2.1 <i>Allgemeines</i>	43
4.2.2 <i>Insulin in der diabetischen Schwangerschaft</i>	45
4.2.2.1 Mütterliche Veränderungen	45
4.2.2.2 Foetale Veränderungen	45

4.2.3	<i>Zusammenfassung</i>	49
4.3	INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS (IGFs) UND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINS (IGFBPs)	50
4.3.1	<i>Allgemeines</i>	50
4.3.2	<i>IGFs und IGFBPs in der diabetischen Schwangerschaft</i>	53
4.3.2.1	Mütterliche Veränderungen	53
4.3.2.2	Foetale Veränderungen	55
4.3.3	<i>Zusammenfassung</i>	57
4.4	GHRELIN	59
4.4.1	<i>Allgemeines</i>	59
4.4.2	<i>Ghrelin in der diabetischen Schwangerschaft</i>	59
4.4.2.1	Mütterliche Veränderungen	59
4.4.2.2	Foetale Veränderungen	60
4.4.3	<i>Zusammenfassung</i>	61
4.5	SCHILDDRÜSENHORMONE	62
4.5.1	<i>Allgemeines</i>	62
4.5.2	<i>Schilddrüsenhormone in der diabetischen Schwangerschaft</i>	65
4.5.2.1	Foetale Veränderungen	65
4.5.3	<i>Zusammenfassung</i>	67
4.6	ADIPOKININE	69
4.6.1	<i>Adiponektin</i>	71
4.6.1.1	Adiponektin in der diabetischen Schwangerschaft	72
4.6.1.1.1	Mütterliche Veränderungen	72
4.6.1.1.2	Foetale Veränderungen	73
4.6.1.2	<i>Zusammenfassung</i>	74
4.6.2	<i>Resistin</i>	75
4.6.2.1	Resistin in der diabetischen Schwangerschaft	76
4.6.2.1.1	Mütterliche Veränderungen	76
4.6.2.1.2	Foetale Veränderungen	78
4.6.3	<i>Visfatin</i>	79
4.6.3.1	Visfatin in der diabetischen Schwangerschaft	81
4.6.3.1.1	Mütterliche Veränderungen	81
4.6.3.1.2	Foetale Veränderungen	82

4.6.4	<i>Chemerin</i>	83
4.6.4.1	Chemerin in der diabetischen Schwangerschaft	84
4.7	ZYTOKINE (TUMORNEKROSEFAKTOR- α UND INTERLEUKIN-6)	85
4.7.1	<i>Allgemeines</i>	85
4.7.2	<i>Zytokine in der diabetischen Schwangerschaft</i>	85
4.7.2.1	Mütterliche Veränderungen	85
4.7.2.2	Foetale Veränderungen	87
4.7.3	<i>Zusammenfassung</i>	88
4.8	CORTISOL	89
4.8.1	<i>Allgemeines</i>	89
4.8.2	<i>Cortisol in der diabetischen Schwangerschaft</i>	92
4.9	ENDOTHELIN 1	93
4.9.1	<i>Endothelin in der diabetischen Schwangerschaft</i>	94
5	DISKUSSION	95
5.1	LEPTIN	95
5.2	INSULIN	98
5.3	INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS UND IGF BINDING PROTEINS	101
5.4	SCHILDDRÜSENHORMONE	103
5.5	ADIPOKININE	105
5.5.1	<i>Adiponektin</i>	105
5.5.2	<i>Resistin</i>	107
5.6	GHRELIN	108
5.7	ZYTOKINE, CORTISOL UND ENDOTHELIN 1	110
5.8	CHEMERIN UND VISFATIN	113
6	LITERATURVERZEICHNIS	114
	LEBENS LAUF	123

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGA	Appropriate for Gestational Age
AIA	Anti-Insulin-Antikörper
AIR	Acute Insulin Response
AMPK	5' Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
ANF	Atrialer Natriuretischer Faktor
As	Aminosäure
AT II	Angiotensin II
AT1-AA	Angiotensin II type 1 receptor autoantibodies
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
CLIP	Corticotropin-like Intermediate-Lobe Peptide
CMKLR1	Chemokin-like Receptor 1
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CTL	zytotoxische Lymphozyten
et al.	und andere
ET1	Endothelin 1
FFS	Freie Fettsäure
FPI	Fetal weight-to-Placental weight ratio Index
GADA	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
GDM	Gestationsdiabetes
GDMOT	Gestationsdiabetes ohne Therapie
GDMT	Gestationsdiabetes mit Therapie
GH (auch STH)	Wachstumshormon
GIP	Gastrin Inhibitorisches Peptid
Glc od. Glk	Glukose
GLP	Glukagon-like Peptide
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin c
HCG	Humanes Choriongonadotropin

HDL	high-density Lipoprotein
hpIGFBP1	hoch phosphoryliertes IGFBP1
hPL	humanes Plazentalaktogen
IA	Insulinantikörper
IA-2A	Thyrosinphosphatase IA-2-Antikörper
IAA	Insulin-Autoantikörper
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN	Interferon
IFT	intrauteriner Fruchttod
IGF1	Insulin-like Growth Factor
IGF1R	Insulin-like Growth Factor 1 Rezeptor
IGFBP	Insulin-like Growth Factor Binding Protein
IGT	Impaired Glucose Tolerance; gestörte Glukosetoleranz
IL	Interleukin
IR-A	Insulinrezeptor Variante A
IR-B	Insulinrezeptor Variante B
IRS-1	Insulin Rezeptor Subtrat 1
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
KK	Ketonkörper
LDL	low-density Lipoprotein
LGA	Large for Gestational Age
lpIGFBP1	niedrig phosphoryliertes IGFBP1
MCP	Monocyte CHemoattractant Proteins
MΦ	Makrophagen
NA	Noradrenalin
Na-K-ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
NGF	Nerval Growth Factor
NO	Stickstoffmonoxid
NPY	Neuropeptid Y
NSS	Normale Schwangerschaft
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PBEF	Pre B-cell Colony Enhancing Factor
PBR	Peripheral-Type-Benzodiazepine-Rezeptor
PCO	polyzystisches Ovarialsyndrom

PMA	Phorbol Myristate Acetate
POMC	Proopiomelanocortin
Pr	Protein
RANTES	Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted
ROS	Reactive Sauerstoffspezies
rT3	reverses Trijodthyronin
SGA	Small for Gestational Age
sHCM	septale hypertrophe Cardiomyopathie
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertension
SSW	Schwangerschaftswoche
StAR	Steroidogenic-Acute-Regulatory-Protein
STH (auch GH)	Wachstumshormon
T1D	Typ 1 Diabetes
T2D	Typ 2 Diabetes
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin = Tetrajodthyronin
TBG	Thyroxin bindendes Globulin
TBP	Thyroxin bindendes Präalbumin
Tc	zytotoxische T-Lymphozyten
TG	Triglyceride
TGF	Tissue Growth Factor
TH1	T-Helfer 1 Zellen
TH2	T-Helfer 2 Zellen
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
TX	Thromboxan
UCP	Uncoupling Proteins/ Entkopplerproteine
VCAM-1	Vascular Cell-Adhesion Molecule-1
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
WHO	World Health Organisation
α -MSH	α -Melanozyten Stimulierendes Hormon

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1:	TH1/TH2 MODELL DER INSULITIS (1)	16
ABBILDUNG 2:	MOLEKULARES MIMIKRY (1)	17
ABBILDUNG 3:	HORMONKONZENTRATIONEN IM PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT (12)	24
ABBILDUNG 4:	TAGESZEITLICHER VERLAUF DES PLASMAINSULINSPIEGELS IM 3. TRIMESTER BEI NSS. NAHRUNGS-AUFNAHME 8, 13 UND 18 UHR (6)	25
ABBILDUNG 5:	TAGESZEITLICHER VERLAUF DER PLASMAGLUKOSE IM 3. TRIMESTER BEI NSS IM VERGLEICH ZUM PRÄGRAVIDEN VERLAUF. NAHRUNGS-AUFNAHME 8, 13 UND 18 UHR (6)	28
ABBILDUNG 6:	REGELUNG DES KÖRPERGEWICHES DURCH LEPTIN, A-MSH UND NPY (12)	36
ABBILDUNG 7:	PHASEN DER INSULINAUSSCHÜTTUNG (1)	44
ABBILDUNG 8:	STOFFWECHSELWIRKUNGEN VON INSULIN (3)	44
ABBILDUNG 9:	STOFFWECHSELWIRKUNGEN VON GH UND IGF1 (3)	51
ABBILDUNG 10:	WIRKUNGEN DER SCHILDDRÜSENHORMONE AUF DEN STOFFWECHSEL (15)	63
ABBILDUNG 11:	HAUPTWIRKUNGEN DER WICHTIGSTEN ADIPOKINE AUF DAS KARDIOVASKULÄRE SYSTEM (92)	70
ABBILDUNG 12:	PHYSIOLOGISCHE FUNKTIONEN VON PLAZENTAREM LEPTIN UND RESISTIN (99)	77
ABBILDUNG 13:	AUTOKRINE, PARAKRINE UND SYSTEMISCHE WIRKUNGEN VON CHEMERIN UND CMKLR1 (23)	84
ABBILDUNG 14:	TAGESZEITLICHE SCHWANKUNGEN VON ACTH UND CORTISOL (12)	90
ABBILDUNG 15:	CORTISOLWIRKUNGEN AUF DEN STOFFWECHSEL (3)	91
ABBILDUNG 16:	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PLAZENTARER ISCHÄMIE UND HYPERTONIE BEI PRÄEKLAMPSIE (24)	94

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	ÄTIOLOGISCHE KLASSIFIZIERUNG DES DIABETES MELLITUS - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (1)	15
TABELLE 2:	URSACHEN DER INSULINRESISTENZ (1)	19
TABELLE 3:	RISIKOHINWEISE FÜR EINEN GESTATIONS DIABETES (6)	23
TABELLE 4:	ABWEICHUNGEN DES STOFFWECHSELS BEI NORMALER SCHWANGERSCHAFT (NSS), GESTATIONS DIABETES (GDM) UND INSULINPFLICHTIGEM DIABETES (T1D) – INSULINHOMÖOSTASE (6)	26
TABELLE 5:	ABWEICHUNGEN DES STOFFWECHSELS BEI NORMALER SCHWANGERSCHAFT (NSS), GESTATIONS DIABETES (GDM) UND INSULINPFLICHTIGEM DIABETES (T1D) – GLUKOSESTOFFWECHSEL (6)	28
TABELLE 6:	GRAZER DIABETESANALYSE. AKTUELLE MÜTTERLICHE RISIKEN BEI GDM NACH WEISS (6)	29
TABELLE 7:	GRAZER TOTGEBURTENANALYSE. WAHRSCHEINLICHE URSACHEN BEI 309 TOTGEBURTEN (6)	32
TABELLE 8:	POTENZIELLE FAKTOREN MIT EINFLUSS AUF DIE LEPTINPRODUKTION UND – FUNKTION (49)	41
TABELLE 9:	ZUSAMMENFASSUNG DER VERÄNDERUNGEN MÜTTERLICHER UND FOETALER IGF- UND IGFBP-KONZENTRATIONEN	58
TABELLE 10:	LISTE DER BIS APRIL 2009 GEFUNDENEN ADIPOKININE UND VON ADIPOZYTEN SEZERNIERTEN ZYTOKINE	69
TABELLE 11:	VERÄNDERUNGEN FOETALER LEPTINKONZENTRATIONEN	96
TABELLE 12:	VERÄNDERUNGEN FOETALER INSULINKONZENTRATIONEN	99
TABELLE 13:	VERÄNDERUNGEN FOETALER IGF- UND IGFBP-KONZENTRATIONEN	102
TABELLE 14:	VERÄNDERUNGEN DER FOETALEN TSH-, T3- UND T4-KONZENTRATIONEN	104
TABELLE 15:	VERÄNDERUNGEN DER FOETALEN ADIPONEKTINKONZENTRATIONEN	106
TABELLE 16:	VERÄNDERUNGEN FOETALER RESISTINKONZENTRATIONEN	107
TABELLE 17:	VERÄNDERUNGEN FOETALER GHRELINKONZENTRATIONEN	109
TABELLE 18:	VERÄNDERUNGEN DER FOETALEN ZYTOKIN-, CORTISOL- UND ENDOTHELIN 1 KONZENTRATIONEN	112

1 Einleitung

In unserer so genannten Wohlstandsgesellschaft steigt die Prävalenz für Adipositas und damit auch für Insulinresistenz und Entwicklung zum Diabetes immer mehr an. Der Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Kohlehydratstoffwechselstörung die – zumeist – auf die Dauer der Schwangerschaft beschränkt bleibt. Durch Zunahme der oft unerkannten Glukosetoleranzstörungen sind immer mehr Frauen von dieser Kohlehydratstoffwechselstörung während der Schwangerschaft betroffen.

Nach der Schwangerschaft kommt es nur zum Teil zur Normalisierung dieses Zustandes. Dass nicht nur bei Gestationsdiabetikerinnen die Gefahr an Typ 2 Diabetes zu erkranken erhöht ist, sondern auch bei ihren Kindern, wurde in zahlreichen Studien belegt. Typische Veränderungen von Foeten diabetischer Mütter sind übermäßige Fettablagerungen, Geburtstraumen, Lungenunreife und auch im weiteren Verlauf der Kindheit Übergewicht und Glukoseintoleranz.

Schon die normale Schwangerschaft an sich geht mit einer Reduktion der Insulinsensitivität und einer Zunahme der Insulinresistenz in der zweiten Schwangerschaftshälfte einher. Diese werden durch das Wachstum der foeto-plazentaren Einheit und durch plazentare Hormone verstärkt, um die Versorgung des Foeten mit Nährstoffen zu gewährleisten. Bei Gestationsdiabetes bestehen hohe mütterliche Spiegel von Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren, die durch die Plazenta auf den Foetus übertragen werden. Der Foetus reagiert mit verstärkter Insulinfreisetzung und Bildung von Wachstumsfaktoren, woraus die typische Makrosomie bei diesen Kindern resultiert.

2 Diabetes mellitus

Von der American Diabetes Association wurde 1997 eine Einteilung der Diabetesformen vorgeschlagen, die nun auch von der WHO übernommen wurde. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus - American Diabetes Association (1)

Typ 1 Diabetes (T1D)	<i>Kennzeichen:</i> β -Zelldestruktion, die zum absoluten Insulinmangel führt • autoimmun • idiopathisch
Typ 2 Diabetes (T2D)	<i>Kennzeichen:</i> Insulinresistenz mit relativen Insulinmangel, im Langzeitverlauf eventuell ausgeprägter Insulinmangel mit oder ohne Resistenz, zusätzlich andere Komponenten des metabolischen Syndroms (Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie)
Andere Diabetesformen	• genetische Defekte der β-Zellfunktion • genetische Defekte der Insulinwirkung • Erkrankungen des exokrinen Pankreas • Endokrinopathien • iatrogener Diabetes mellitus • Infektionen (intrauterine Rötelninfektion u.a.) • seltene immunmedierte Diabetesformen (Stiff-Man-Syndrom, Anti-Insulinrezeptor-Antikörper u.a.) • seltene genetische Störungen (Friedreich-Ataxie, Wolfram-Syndrom u.a.)
Gestationsdiabetes (GDM)	

2.1 Typ 1 Diabetes

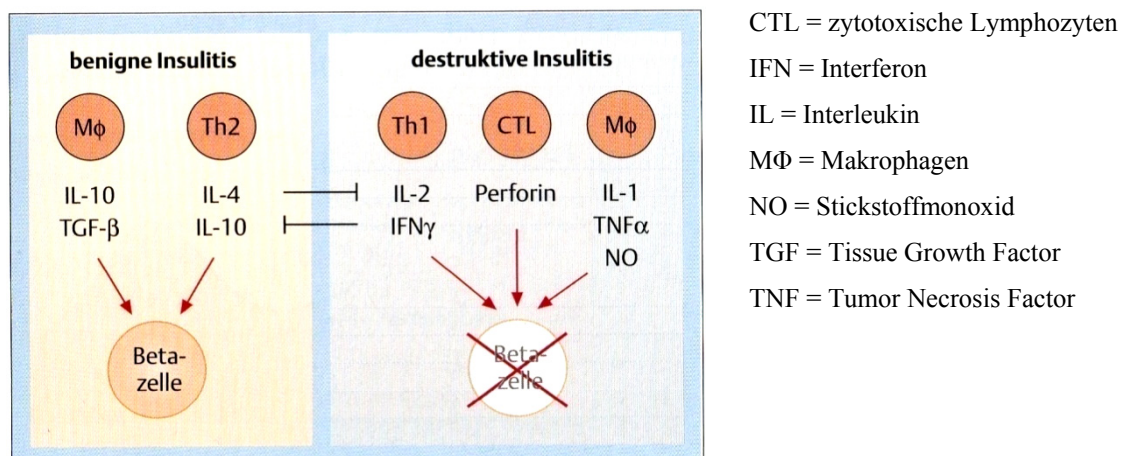
„Der Typ 1 Diabetes ist durch eine selektive und nach dem heutigen Kenntnisstand irreversible Destruktion der β -Zellen des Pankreas charakterisiert.“ (1)

Laut Stallmach et al. (2) entfallen 15 % aller Diabetesformen auf den Typ 1. In Untersuchungen des Pankreas von verstorbenen Typ 1 Diabetikern, fand man folgendes:

- die β -Zellen sind selektiv vermindert
- eine Insulitis, d.h. eine Rundzellinfiltration der β -Zellinseln, ist nachweisbar

Die β -Zellen werden dabei von T-Lymphozyten zerstört. Es handelt sich dabei um T-Helfer-1-Zellen (TH1), die eine zytotoxische Immunreaktion auslösen. Diese Zellen wirken gegen Insulin, Glutamatdecarboxylase, Tyrosinkinase IA-2 und andere Antigene. Des Weiteren kann man aus Modellen schließen, dass eine durch T-Helfer-2-Zellen (TH2) hervorgerufene Insulitis schon vor Ausbruch der Krankheit besteht und durch bisher ungeklärte Trigger in die TH1 Reaktion umschlägt (1).

Abbildung 1: TH1/TH2 Modell der Insulitis (1)



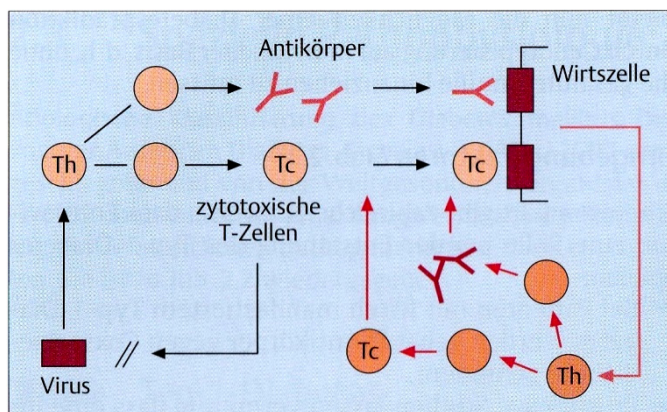
Neben den zytotoxischen Zellen können auch Autoantikörper im Blut nachgewiesen werden. Dass diese eine untergeordnete Rolle spielen zeigte ein Tierversuch, bei dem durch Übertragung von T-Lymphozyten – nicht jedoch antikörperhaltigem Serum oder B-Lymphozyten – von kranken Tieren ein Diabetes bei empfänglichen Gesunden ausgelöst werden konnte. Bei Menschen wird diese These auch angenommen und durch mehrere Fallberichte gestützt. In einigen wird vom Auftreten der Erkrankung nach Knochenmarkstransplantation berichtet (1).

Für den Ausbruch der Erkrankung zeigen sich eine genetische Prädisposition, aber vielmehr auch exogene Noxen verantwortlich. Das genetische Risiko allein reicht nicht für die Manifestation eines T1D, denn eineiige Zwillinge erkranken nur zu 30-50% konkordant (1, 2). Welche Trigger genau verantwortlich sind, ist weitgehend ungeklärt. Es gibt lediglich Hinweise und Vermutungen, dass zum Beispiel eine pathologische Reaktion auf Viren oder Nahrungsmittel zu Grunde liegen könnte. Unter den Viren werden vor allem die Enteroviren und das Rötelvirus als gefährlich angesehen (1).

Unter den Enteroviren gilt vor allem das Coxsackie B4 Virus als möglicher Auslöser eines T1D. Grund zur Annahme gaben Studien, in denen Antikörper gegen diesen Virus vermehrt im Blut von frisch manifestierten Diabetikern nachgewiesen wurden. Infektionen mit Coxsackie-Viren *in utero* oder in früher Kindheit erhöhen außerdem das Risiko zu erkranken. Ob die Viren nun direkt pankreatogen sind, oder über ein sogenanntes molekulares Mimikry wirken, ist teilweise ungeklärt. Hinweise für die direkte Toxizität zeigten sich bei Kindern mit massiver Coxsackie-B-Virusinfektion. Das histologisch untersuchte Pankreas zeigte Inselinfiltrate und β -Zellschäden (1).

Neben den direkten Wirkungen wird die Theorie des molekularen Mimikry als Auslöser für die Autoimmuninsulinitis diskutiert. Die Virusinfektion wird von der Immunabwehr beantwortet. Sind jedoch Peptidsequenzen der Viren teilweise identisch mit körpereigenen Antigenen, kann diese Abwehrreaktion chronifizieren und als Autoimmunerkrankung das betroffene Organ zerstören (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: molekulares Mimikry (1)



Th = T-Helfer-Zellen

Tc = zytotoxische T-Zellen

Beim T1D hat man so einen Zusammenhang zwischen der Sequenz des Coxsackie-B4-Virus und mit der Glutamatdecarboxylase der β -Zellen nachgewiesen (1).

Ein weiterer Risikofaktor ist die intrauterine Rötelninfektion. Laut Scherbaum et al. (1) entwickeln 20% der Kinder, die eine intrauterine Rötelninfektion durchgemacht haben, einen Diabetes mellitus. Bei insgesamt 50-80% können Antikörper gegen die β -Zell-Antigene festgestellt werden und bei vielen anderen manifestiert sich später eine gestörte Glukosetoleranz. Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung scheint auch hier das molekulare Mimikry zu sein.

Ebenfalls zu den exogenen Faktoren zählen Nahrungsbestandteile. Dabei wurde in den letzten Jahren das Augenmerk vor allem auf die Kuhmilch gelegt. Der gefundene Zusammenhang besteht in der Gesamtaufuhr vom so genannten β -Casein A1 und der Erhöhung des Diabetesrisikos. Tierversuche belegen außerdem, dass die Nahrung die Form der Insulitis beeinflusst. Normale Nahrung kann so in empfänglichen Ratten spontan einen Diabetes auslösen. Die Insulitis ist vom Typ der TH1-Zellen und so dominieren auch die von TH1-Zellen freigesetzten Zytokine Interferon- γ und Tumornekrosefaktor- α . In derselben Population lässt sich der Ausbruch der Erkrankung durch allergenarme Nahrung vermeiden. Hier findet sich zwar auch eine Insulitis, jedoch dominierten hier die Zytokine der TH2-Zellen Interleukin 4 und 10 – siehe auch Abbildung 1.

Der Verlauf der Erkrankung beginnt also mit einer unbemerkten Insulitis, die TH2-mediiert ist. Zu diesem Zeitpunkt sind, wie oben schon erwähnt, die Autoantikörper und autoreaktiven T-Lymphozyten bereits im Blut nachweisbar. Warum in diesem Stadium die Krankheit nicht oder nur selten erkannt wird liegt daran, dass die Krankheit erst manifest wird, wenn ca. 80% der β -Zellen schon zerstört sind. Erst dann ist die Insulinproduktion so eingeschränkt, dass eine Therapie erforderlich ist.

2.2 Typ 2 Diabetes

Der Typ 2 Diabetes ist gekennzeichnet durch:

- periphere Insulinresistenz
- gestörte Regulation der hepatischen Glukoseproduktion
- nach anfänglich kompensatorisch vermehrter Sekretion von Insulin kommt es mit der Dauer der Erkrankung und chronischen Stimuli zur Verminderung der Insulinsekretion und schließlich zum völligen Erliegen der β -Zellfunktion

Laut Stallmach et al. (2) entfallen 85% der Diabetiker auf den Typ 2. Eine Insulinresistenz kann unentdeckt schon Jahre vor dem Auftreten der Erkrankung bestehen. Sie bleibt jedoch meist klinisch ohne Bedeutung, da die Insulinsekretion kompensatorisch gesteigert wird. Erst bei Verlust dieses Kompensationsmechanismus, also beim Rückgang der Sekretionsfähigkeit der β -Zellen, kommt es durch Wegfall einer ausreichenden Insulinwirkung zur Hyperglykämie und damit zur Manifestation des Typ 2 Diabetes. Die Insulinresistenz hat dabei viele Ursachen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Ursachen der Insulinresistenz (1)

Auf Prärezeptorebene	
1.	Hormonelle Antagonisten der Insulinwirkung, erhöhte Spiegel von • Cortisol • Wachstumshormon • Glukagon • Katecholaminen
2.	Antikörper • Insulinantikörper • Antikörper gegen den Insulinrezeptor
3.	vermehrte lokale Insulindegradierung durch subkutane Injektion
Störungen auf Ebene der Zielzellen	
	• Hyperglykämie • Typ 2 Diabetes • Diabetische Ketoazidose • Adipositas • Stresssyndrome, Infektionen • Leberzirrhose • Leprechaunismus • Maligne Erkrankungen

Die Adipositas ist einer der Hauptgründe für die Insulinresistenz. Bei schlanken T2D über 65 Jahren wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe die gleiche Insulinempfindlichkeit gefunden. Fest steht aber schon lange, dass die aus den Adipozyten freigesetzten Mediatoren und Fettsäuren die Insulinresistenz hervorrufen und verstärken. Zu den aus der Fettzelle freigesetzten Mediatoren gehören laut Scherbaum et al. (1) :

- Leptin
- Tumornekrosefaktor- α
- Fettsäuren
- Interleukin 6
- Angiotensin II
- Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1 oder Somatomedin C)
- Östrogene
- Adipsin
- U.v.a.

Die bei der Adipositas vermehrten Fettgewebszellen erhöhen den Anteil der freien Fettsäuren im Blut durch gesteigerte Lipolyse. Freie Fettsäuren werden, wenn sie ausreichend vorhanden sind, auch vom Muskel aufgenommen und auf Kosten der Glukoseverwertung zur Energiegewinnung herangezogen. In der Leber wird durch erhöhte Spiegel freier Fettsäuren der Abbau des Insulins gehemmt, was zu einer Hyperinsulinämie führt.

Der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) zählt laut Speckmann et al. (3) neben IGF1 und Cortisol zu den hemmenden Einflüssen der Insulinsekretion. TNF- α führt über Bindung an den p55 TNF-Rezeptor zur peripheren Insulinresistenz. Die Bindung an den Rezeptor führt zur Phosphorylierung der Aminosäure Serin an verschiedenen Proteinen – unter ihnen auch das Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1). Es kommt so durch die vermehrte Serinphosphorylierung des TNF-Rezeptors (TNFR) zur Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors am IRS-1 und damit zur verminderten Aktivierung des IRS-1. Das Resultat ist eine verminderte Signaltransduktion des Insulinrezeptors und eine verminderte Antwort der Zelle auf den Stimulus durch Insulin (4).

Aktivierung des p55 TNF-Rezeptors führt auch zur Bildung von Sphingomyelinasen und Ceramiden. Diese Produkte können *in vitro* die Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors und des IRS-1 hemmen und verwandeln damit das IRS-1 in einen

Hemmer der Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors (4, 5). Zellen, die IRS-2 exprimieren, sind gegen diesen Vorgang resistent. Daraus schloss man, dass TNF- α durch Stimulation des p55 TNFR und Produktion von Sphingomyelinase eine inhibierende Form des IRS-1 generiert (5).

Ein weiterer wichtiger Faktor für Adipositas-assoziierte Insulinresistenz ist das Proteohormon Leptin. Näheres zur Physiologie siehe Kapitel 4.1. Die Plasmaleptin- und Plasmainsulinspiegel finden sich bei Adipositas erhöht. Ob Leptin aber den Insulinsignalweg stört, oder ob der Grund der Erhöhung der Plasmaspiegel die zu Grunde liegende Adipositas ist, ist noch unzureichend geklärt (1).

Neben der schon erwähnten genetischen Ursache der Insulinresistenz und der Adipositas gibt es noch hormonelle Ursachen. Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, zählen Glukokortikoide, Katecholamine, Wachstumshormone und Glukagon zu den Antagonisten des Insulins. Auch Androgene können eine Insulinresistenz verstärken.

Erhöhte Glukokortikoidspiegel führen zu einer gestörten Glukosetoleranz und mitunter zur Ausbildung eines so genannten Steroiddiabetes. Näheres zur Physiologie in Kapitel 4.8.

Katecholamine sind einerseits direkte Hemmer der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen durch α -Rezeptoren Wirkung. Andererseits haben sie die Aufgabe, rasch Energie bereitzustellen und das wird über Glykogenolyse und Gluconeogenese bewerkstelligt. Die Lipolyse und Proteolyse wird gesteigert, um genug Substrat für die Gluconeogenese bereit zu stellen.

Glukagon, von den α -Zellen des Pankreas sezerniert, führt zur Steigerung des Blutzuckerspiegels durch Induktion der Gluconeogenese und des Glykogenabbaus in der Leber. Da es keinen peripheren Effekt hat, muss für die Verstoffwechselung der Glukose auch das Insulin ansteigen. Nur dann können die Zellen die Glukose aufnehmen.

Eine Insulinresistenz kann auch durch Antikörper gegen den Insulinrezeptor getriggert werden. Durch Bindung an den Insulinrezeptor können sie die Wirkung des Rezeptors blockieren – also zu einer Hyperglykämie führen – es ist aber auch möglich dass sie durch Bindung an den Rezeptor diesen aktivieren und so eine Hypoglykämie induzieren. Diese Antikörper finden sich häufig bei anderen Autoimmunerkrankungen und bei Acanthosis nigricans.

2.3 Diabetes in der Schwangerschaft

2.3.1 Definition und Häufigkeit

Der Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Glukosestoffwechselstörung, die während der Schwangerschaft auftritt und in den meisten Fällen postpartal verschwindet. Besteht vor der Schwangerschaft schon ein unerkannter Diabetes, wird er zumeist nach der Geburt weiter bestehen. Auch ein T1D kann während der Schwangerschaft manifest werden, wenn vorher ein sogenannter „slow-onset type 1 diabetes“ bestand. Laut Weiss ist dies vor allem dann zu vermuten, wenn eine Schwangere mit Gestationsdiabetes wenig Insulin braucht, normalgewichtig ist und eine Neigung zu Hypoglykämien aufweist. Eine Studie, die 1995 in den USA an über 150 000 schwangeren Diabetikerinnen durchgeführt wurde, zeigte, dass 88% an einem GDM, 8% an einem NT1D und 4% an einem T1D erkrankt waren (1, 6-10). Laut Breckwoldt hat man, unter Berücksichtigung der Schwangerschaft, den Diabetes wie folgt eingeteilt:

- Gestationsdiabetes: besteht eine Kohlehydratstoffwechselstörung schon vor der Schwangerschaft, manifestiert sich der Diabetes zu 90% erstmals in der Schwangerschaft
- Manifeste, vorbestehender Diabetes mellitus: meist liegt ein Typ 1 vor, sehr selten ein Typ 2 Diabetes. Nur 10% der Kohlehydratstoffwechselstörungen während der Schwangerschaft liegt ein vorbestehender Diabetes zu Grunde.

Bei 3-8% – die Zahlen schwanken je nach Literaturangaben – aller Schwangeren tritt ein Gestationsdiabetes auf. Und wie oben gerade beschrieben, entfallen davon etwa 10% auf einen schon vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes und 90% auf eine bisher unentdeckte Kohlehydratstoffwechselstörung (8).

Beim GDM sind die Leitsymptome eine Hyperglykämie, verspätete Insulinantwort und verminderte Insulinbindung. Weiss (6) weist außerdem darauf hin, dass es sehr wohl einen Unterschied zwischen schlanken und adipösen Schwangerschaftsdiabetikerinnen gibt. Bei den Schlanken liegt ein relativer Insulinmangel, bei den Adipösen dagegen eher die Insulinresistenz mit einer reaktiven Hyperinsulinämie zu Grunde. Einer Studie zufolge haben schlanke Schwangere mit GDM unter Glukosezufuhr einen ähnlichen Verlauf des Insulinanstiegs wie gesunde Schwangere, adipöse Schwangere mit GDM zeigen jedoch im Vergleich eine überschießende Insulinausschüttung.

Typisch für den GDM sind daher (6):

- Relativer Insulinmangel
- Verminderte Insulinsensitivität
- Verminderte Glukoseoxidation (bes. bei schlanken GDM)
- Erhöhte Spiegel von Katecholaminen und Pankreastatin-ähnlichen Hormonen
- Insulin-Postrezeptordefekt bei
- Diabetischer Erbanlage
- Adipositas
- Lipidstoffwechselstörungen
- Gestörter Glukosetransport durch
- Mangel an Insulin Rezeptor Substrat-1 (IRS-1)
- Oder gestörte Thyrosin-Phosphorylierung in einem Teil des Insulinrezeptors
- Kaliummangel führt zu weiterem Herabsetzen der Rezeptorfunktion

Risikofaktoren für GDM sind neben der ethnischen Zugehörigkeit auch anamnestische und klinische Hinweise, die in Tabelle 3 angeführt sind. Bei der ethnischen Zugehörigkeit liegt die höchste Prävalenz für GDM bei Frauen aus Südasien, gefolgt von Frauen aus dem restlichen asiatischen Raum, dem pazifischen Raum, aus Nord- und Mittelafrrika, aus dem karibischen Raum mit Süd- und Mittelamerika, aus dem restlichen Afrika und aus Europa und Nordamerika. Die niedrigste Prävalenz liegt in Australien und Neuseeland (11).

Tabelle 3: Risikohinweise für einen Gestationsdiabetes (6)

Anamnestische Hinweise	Klinische Hinweise
Ungeklärte perinatale Verluste	Polyhydramnion
Kinder > 4 000 g (>90%ile)	Alter > 30 Jahre
Wiederholte Frühgeburten	Makrosomie (Ultraschall)
Wiederholte Aborte	Adipositas
Diabetes in der Familie	Wiederholte Glucosurie
Fehlbildung	Präeklampsie
	Rezidivierende Harnwegsinfekte
	Hypertension

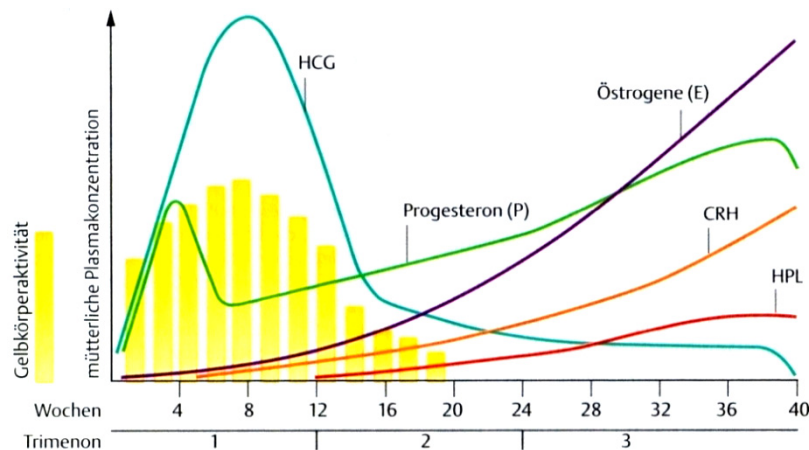
Bei Schwangeren, die der Risikogruppe angehören, wurde früher ein Screening auf GDM durchgeführt. Da diese Erkrankung aber ein hohes Risiko für Komplikationen, vor allem auf foetaler Seite birgt und bei Screening von Risikogruppen bis zu 60% der Diagnose GDM entgehen, wird sowohl von der WHO als auch von der International Diabetes

Federation ein generelles Screening gefordert. Im europäischen Raum wird mittels oralen Glukosetoleranztests (oGTT) gescreent. Zugleich ist ein positives Ergebnis hier auch diagnostisch zu verwerten (6).

2.3.2 Physiologie und Pathophysiologie

Auch in der normalen Schwangerschaft erhöht sich der Bedarf an Insulin und die β -Zellen steigern ihre Aktivität – was morphologisch durch eine Hyperplasie der Inselzellen zum Ausdruck kommt (6, 8). Der Grund für die verstärkte Insulinfreisetzung liegt in dem Anstieg der Sexualsteroiden – vor allem Östrogen und Progesteron – des humanen Plazentalaktogens (hPL) und des Prolaktin, die eine periphere Insulinresistenz fördern (6, 8, 10). Abbildung 3 zeigt den Verlauf der Hormonspiegel während der Schwangerschaft.

Abbildung 3: Hormonkonzentrationen im Plasma während der Schwangerschaft (12)



Die Insulinempfindlichkeit ist während der Schwangerschaft biphasisch. In der Frühschwangerschaft ist das HCG in hohen Konzentrationen vorhanden. Diesem von der Plazenta sezernierten Proteohormon wird die erhöhte Insulinsensitivität zu Beginn der Schwangerschaft zugeschrieben (8). Neben der erhöhten Sensitivität wird auch vermehrt Insulin ausgeschüttet und zugleich der Abbau des freien Insulins gehemmt (6) – es entsteht eine anabole Stoffwechsellaage. Neben HCG fördern dies auch hPL und Progesteron (6, 8, 9). Die Fettdepots der Mutter werden erweitert und Nährstoffe werden vermehrt gespeichert. Der Nüchternblutzucker ist erniedrigt und bei schon bestehendem insulinpflichtigem Diabetes ist eine Insulinreduktion laut Breckwoldt (8) um bis zu 50% möglich.

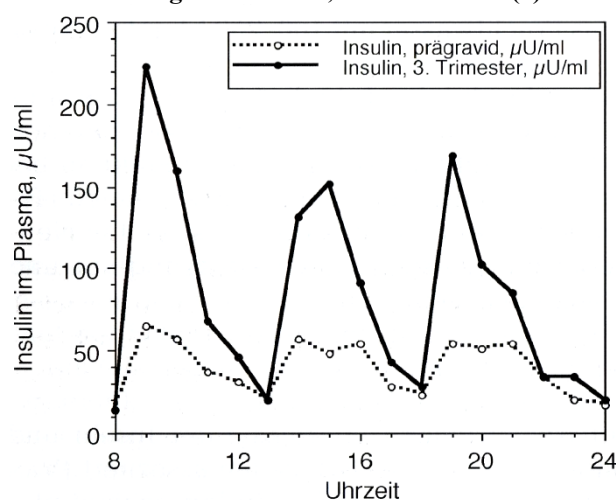
Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft steigt durch das von der Plazenta sezernierte hPL, das Prolaktin und das Progesteron, sowie die vermehrt produzierten Glukokortikoide

die Insulinresistenz. Der Zweck liegt in der Versorgung des Fetus, welcher nun durch das Wachstum und die beginnenden Stoffwechselvorgänge einen gesteigerten Glukosebedarf aufweist. Oben genannte Hormone vermindern den Glukoseverbrauch der Mutter und fördern die Gluconeogenese (6, 8-10).

Das hPL wird hauptsächlich in den mütterlichen Kreislauf ausgeschieden. Es fördert die Gluconeogenese, wirkt lipolytisch und durch die Verminderung der Insulinwirkung – im Sinne eines Insulinantagonismus – fördert es die diabetische Stoffwechsellage auch in normalen Schwangerschaften. Im Gegensatz dazu sensibilisiert es aber auch die β -Zellen auf Glukosestimuli, regt deren Replikation an und bewirkt auch dadurch den maternalen Hyperinsulinismus im Fortlauf der Schwangerschaft. Trotz verstärkter Insulinsekretion ist die Glukosetoleranz jedoch vermindert. Die nun durch Lipolyse vermehrt freigesetzten Fettsäuren dienen als Energieträger für den mütterlichen Stoffwechsel und sparen Glukose für den Foetus ein. Während dieser Zeit steigt der Insulinbedarf wieder um bis zu 80%. In dieser kritischen Zeit werden durch die Insulinresistenz und den gesteigerten Bedarf an Insulin am ehesten latente Diabeteszustände aufgedeckt (6-10).

In der normalen gesunden Schwangerschaft (13) sind also der basale und der postprandiale Insulinspiegel erhöht. Das Maximum wird im 3. Trimester erreicht, wobei aber ab der 17. SSW die Insulinwirkung abnimmt (6). Abbildung 5 zeigt den typischen Verlauf des Seruminsulinspiegels an einem Tag bei einer gesunden Schwangeren im Vergleich zu einer nicht-Schwangeren Frau. Markant sind die postprandialen Spitzen.

Abbildung 4: tageszeitlicher Verlauf des Plasmainsulinspiegels im 3. Trimester bei NSS.
Nahrungsaufnahme 8, 13 und 18 Uhr (6)



Auch bei GDM wird mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ein Anstieg des Insulinspiegels bis zur 34. SSW beobachtet. Danach fällt er wieder ab, was darauf

zurückgeführt wird, dass die β -Zellen nicht mehr genügend auf das hPL ansprechen. Es wurden jedoch auch Formen des GDM beobachtet, bei denen der Insulinspiegel normal war. In diesen Fällen war meist schon in jungen Jahren ein Typ-2 Diabetes manifest und in der Mehrbelastung der Schwangerschaft kam es zur β -Zellerschöpfung (6). Um den Blutzuckerspiegel möglichst im Normbereich zu halten, ist bei diesen Schwangerschaften die Indikation zur Insulintherapie sehr großzügig zu stellen, da sonst vermehrt Komplikationen auftreten können (6, 8).

Tabelle 4: Abweichungen des Stoffwechsels bei normaler Schwangerschaft (13), Gestationsdiabetes (GDM) und insulinpflichtigem Diabetes (T1D) – Insulinhomöostase (6)

Stoffwechselparameter	Verhalten in der Schwangerschaft	Vermutliche Ursache für das abweichende Verhalten in der Schwangerschaft	Bemerkungen
<i>Sekretion von Insulin (+Proinsulin)</i>			
NSS	↑↑	Betazellhyperplasie	Maximum in den Morgenstunden. Nüchtern- und stimulierte Spiegel mit der Gestationszeit zunehmend. 60 Minuten nach Betamimetikagabe Insulinsekretion 3-fach erhöht
GDM (NT1D)	↑↑ (↑)	Circulus vitiosus Rezeptormangel Hyperglykämie Hyperinsulinismus Niederregulation d. Rezeptoren	Erhöhte Nüchternwerte, verzögerte Sekretion nach Glukosereizen, in Einzelfällen kein Zusammenhang der Insulinsekretion mit der Glukosetoleranz
T1D	(↑)	Betazellhyperplasie	Residualfunktion ↑ Falls noch vorhanden
<i>Insulinwirkung</i>			
<20. Woche	↑↑	HCG (?)	Bei NSS, GDM und T1D verminderte periphere Insulinwirkung
>20. Woche	↓↓	Antiinsulinäre Hormone (Postrezeptordefekt)	
<i>Insulinrezeptoren</i>			
NSS			Zirkadiane Schwankungen. Hohe Bindungswerte um Mitternacht und i.d. frühen Morgenstunden. Nadir am Nachmittag
GDM (NT1D)	↓↓	Down regulation	Rezeptorzahl bei Übergewicht↓↓, nach einigen Tagen Diät ansteigend
T1D	↑↑	Wegen Insulin-mangels	Insulinbedarf >80E/24h Insulinrezeptorantikörper?
<i>Insulinantikörper</i>	-(↓)	Östrogene?	~90% aller Diabetikerinnen. Konventionelles Insulin ↑↑ Protamin Zink, Insulin ↑↑↑ MC-Insulin ↓, bei hohem AK-Spiegel Insulinbedarf 20-25%↑, Plazentagängig!

Untersuchungen haben gezeigt, dass exogene Zufuhr von Insulin die endogene Produktion um bis zu 42% reduzieren kann – gemessen wird dabei das C-Peptid, welches vom Proinsulin abgespalten wird und somit ein Marker für die endogene Insulinproduktion ist. Der Seruminsulinspiegel bleibt aber hier unverändert stabil, wohingegen eine Therapie mit Diät keine Auswirkungen auf den Insulinspiegel zeigt (6).

Beim GDM besteht jetzt aber trotz Hyperinsulinämie ein relativer Insulinmangel durch Abnahme der zellulären GLUT 4 Transporter und durch vermehrte Insulinresistenz im Zielgewebe – vermittelt vor allem durch Überproduktion von TNF- α (4, 5). Dass die C-Peptid Spiegel bei NSS und GDM keine großen Unterschiede aufweisen legt nahe, dass bei gleicher endogener Insulinproduktion bei GDM vermehrt freies Insulin vorliegt und nur wenig Rezeptor-gebundenes und somit eine verminderte Insulinwirkung besteht. Der circulus vitiosus (in Tabelle 4 beschrieben) wird nun dadurch in Gang gesetzt, dass der Hyperinsulinismus die Rezeptordichte aber weiter vermindert. Es kommt also zur Verringerung der ohnehin vermindert exprimierten Insulinrezeptoren (6, 10).

Das Auftreten von Hyperglykämien – die meist für die Frau unbemerkt bleiben – führt zu verstärktem Übertritt von Glukose in den foetalen Kreislauf. Glukose wird dabei von Insulin-unabhängigen GLUT 1 Transportern der Plazenta in die foetale Zirkulation geschleust (14). Dabei überträgt sich der Glukosepeak der Mutter auf den Foetus nach etwa 10 Minuten (6). Da jedoch Insulin nicht plazentagängig ist, muss der Fetus diese Hyperglykämie mit eigener Insulinproduktion dämpfen, was zur Hyperinsulinämie beim Fetus und postpartal zur ausgeprägten Hypoglykämie führt (6-8).

Der mittlere Glukosespiegel bei NSS liegt unter 100 mg/dl. Nüchternwerte liegen zwischen 60-90 mg/dl und postprandiale Werte unter 120-140 mg/dl. Mit fortschreitender Dauer der Schwangerschaft sinkt auch der Nüchternzucker bei gesunden Schwangeren durch vermehrte Insulinausschüttung. In der grazer Diabetesanalyse wurde der mittlere Nüchternzucker in der 14. SSW mit 85 mg/dl und in der 42. SSW mit 75 mg/dl angegeben. Nimmt man den tageszeitlichen Verlauf des Glukosespiegels (siehe Abbildung 5) in Betracht, so zeigen sich neben den fallenden Nüchtern- und präprandialen Werten vor allem überschießende postprandiale Werte als Ausdruck der zunehmenden Aktivität antiinsulinärer Hormone mit der Fortdauer der Schwangerschaft (6).

Bei NSS kann in der 34. bis 36. SSW eine Steigerung der endogenen Glukoseproduktion um bis zu 30% festgestellt werden. Verantwortlich sind oben beschriebene Hormone hPL,

Prolaktin, Progesteron und Cortisol. Diese deckt vor allem während der Fastenperioden die Glukoseversorgung des Foeten. Bei GDM sind die Glukosespiegel sowohl nüchtern (70-110 mg/dl), als auch postprandial (150-160 mg/dl) erhöht, wie aus Tabelle 5 ersichtlich.

Abbildung 5: tageszeitlicher Verlauf der Plasmaglukose im 3. Trimester bei NSS im Vergleich zum prägravidem Verlauf. Nahrungsaufnahme 8, 13 und 18 Uhr (6)

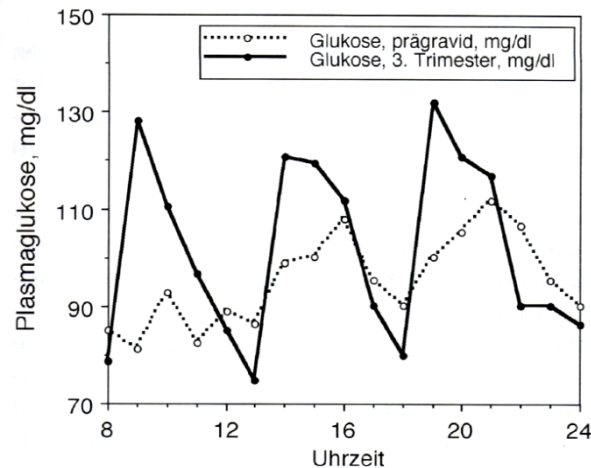


Tabelle 5: Abweichungen des Stoffwechsels bei normaler Schwangerschaft (13), Gestationsdiabetes (GDM) und insulinpflichtigem Diabetes (T1D) – Glukosestoffwechsel (6)

Stoffwechselparameter	Verhalten in der Schwangerschaft	Vermutliche Ursache für das abweichende Verhalten in der Schwangerschaft	Bemerkungen
<i>Nüchternblutzucker</i>			
NSS 60-70 mg/dl	↓↓	Periphere Glukoseutilisation ↑ Abschöpfung durch die foetoplazentare Einheit	Abfall 10-20 % (~15 mg/dl, ~0,83mmol/l) Glukoseabschöpfung durch den Foetus im letzten Trimester 30-50 g/Tag
GDM (NT1D) 70-110 mg/dl	↑↑	Periphere Insulinresistenz	Meist bei Adipositas
T1D >110 mg/dl	↑↑ je nach Stoffwechselführung	Insulinmangel	
<i>Blutzucker 1 h postprandial</i>			
NSS 130-140 mg/dl	↑↑	Antiinsulinäre Hormone	MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) ~45 mg/dl
GDM (NT1D) 150-160 mg/dl	↑↑	Periphere Insulinresistenz, verzögerte Insulinsekretion	MAGE ~60 mg/dl
T1D >160 mg/dl	↑↑ je nach Stoffwechselführung	Insulinmangel	MAGE: stabiler Diabetes ~75 mg/dl, labiler Diabetes >125 mg/dl
<i>Mittlere Blutglukose</i>			
NSS 90-100 mg/dl			Nüchternwerte ↓↓ Postprandiale Werte ↑↑
GDM (NT1D) ≥100 mg/dl	↑↑	Periphere Insulin-resistenz, verzögerte Insulinsekretion	Unterscheidet sich oft nur diskret von Werten der NSS
T1D	↑↑ je nach Stoffwechselführung		

Nicht nur die Hyperglykämien in der Schwangerschaft sind gefährlich. Durch Unterdrückung der Gegenregulationsmechanismen kommt es, vor allem bei T1D, immer wieder zu Hypoglykämien. Ursache hierfür ist die in diabetischen Schwangerschaften verminderte Insulinclearance, die in einigen Studien mit 20% angegeben wird. In NSS kommt es zu einer gesteigerten Insulinclearance. Bei allen diabetischen Schwangerschaften wurde eine verminderte Antwort von Glukagon, Epinephrin, Cortisol und GH auf den niedrigen Blutzucker beobachtet (6).

2.3.3 Risiken des Gestationsdiabetes

Der GDM ist für Mutter und Kind nicht ungefährlich. Die Diagnose ist häufig erschwert. Die Symptome – Durst, Polyurie und Gewichtsverlust – in der Schwangerschaft nicht selten verschleiert und die postprandiale Hyperglykämie bleibt oft unbemerkt. Außerdem führt die diabetische Stoffwechsellage zu mütterlichen und vor allem zu kindlichen Komplikationen.

2.3.3.1 Mütterliche Risiken

Zu den Risiken für die Mutter gehören laut Breckwoldt die erhöhte Neigung zu Hypoglykämien im 1. Trimester, die im 2. und 3. Trimester eher in eine Hyperglykämie-Neigung umschlägt, des Weiteren erhöhte Neigung zu Urogenitalen Infekten und Präeklampsie (6-8). Weiss (6) weist in seinen grazer Diabetesstudien (siehe Tabelle 6) auf eine 4-fach erhöhte Neigung zu Harnwegsinfekten, eine 8-fach erhöhte Rate an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, eine 8-fach erhöhte Rate an Adipositas und eine 2,5-fach erhöhten Sektiorate hin.

Tabelle 6: Grazer Diabetesanalyse. Aktuelle mütterliche Risiken bei GDM nach Weiss (6)

	GDM	Kontrollen	Relatives Risiko
Harnwegsinfekt ($>10^5$ Keime)	33%	8,6%	3,8
Präeklampsie, SIH	28%	3,4%	8,2
Adipositas (≥ 120 % Broca)	61%	8,0%	7,6
Sektiorate	28%	11,0%	2,5
Atonische Nachblutung	3%	0,1%	30,0

Die vermehrte Rate an Harnwegsinfekten beziehungsweise der Bakteriurie resultiert aus der vermehrten Glucosurie. Ein Bakterienwachstum wird dadurch gefördert und die Infektabwehr ist reduziert. Dies kann im schlimmsten Fall zu einer aufsteigenden

Pyelonephritis führen. Außerdem kann man mit einer bis zu 2-fach erhöhten Rate an β -Streptokokkenkolonisation der Vaginalschleimhaut rechnen (6, 8).

Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass GDM, schwangerschaftsinduzierte Hypertension (SIH) und das metabolische Syndrom verwandt sind. Bei SIH finden sich erhöhte HbA_{1c} Spiegel, sowie erhöhte C-Peptidspiegel als Ausdruck der gesteigerten endogenen Insulinproduktion und eine verminderte Insulinsensitivität wie bei GDM. Somit wird bei Hypertension in der Schwangerschaft auch vermehrt ein Geburtsgewicht von über 4 000 g beobachtet, wie es eigentlich charakteristisch für den GDM und die Adipositas ist. Dies lässt zumindest den Umkehrschluss zu, dass ein gut therapierter GDM und eine kalorienarme Diät bei metabolischem Syndrom die Rate an schwangerschaftsinduzierter Hypertension vermindert (6, 8).

Die erhöhte Sektiorate ist Ausdruck der foetalen Makrosomie und der Organunreife (siehe kindliche Risiken). Laut Weiss (6) kann bei einem ausreichend therapierten GDM die Komplikationsrate eindeutig gesenkt werden.

Bei den meisten Frauen ist der GDM auf die Dauer der Schwangerschaft beschränkt. Ausnahmen sind, wie schon oben erwähnt, eine latent vorbestehende Glukosestoffwechselstörung welche durch die Wirkung der antiinsulinären Hormone demaskiert wird. Im Laufe des weiteren Lebens haben diese Frauen aber ein erhöhtes Risiko an Diabetes zu erkranken. Weiss (6) zählt bei diesen Frauen zu den übrigen Risikofaktoren für den Typ 2 Diabetes auch die Schwangerschaft an sich. Laut Studien liegt die Rate der Manifestation eines Diabetes nach einem GDM nach einem Jahr bei 2,4-21% und nach 3-4 Jahren bei bis zu 80%. Begünstigend wirken neben der ethnischen Zugehörigkeit auch das zunehmende Alter, das Übergewicht und die verminderte körperliche Aktivität.

Noch Jahre nach einem GDM können erhöhte Cholesterin-, Triglycerid- und LDL-Spiegel als Zeichen des gestörten Lipidstoffwechsels nachgewiesen werden. Gehäuft wird auch ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO) bei Status post GDM beobachtet (6, 8).

2.3.3.2 Kindliche Risiken

Bei den kindlichen Komplikationen haben sich die Begriffe diabetische Embryo- und Fetopathie manifestiert. Die diabetische Embryopathie entsteht bei vorbestehendem Diabetes meist auf Grund einer schlechten Stoffwechseleinstellung. Die Missbildungsrate

bei Diabetikerinnen ist laut Breckwoldt um 2-3% erhöht. Ist jedoch im 1. Trimenon das HbA_{1c} erhöht, kann auf eine vorbestehende Hyperglykämie geschlossen werden und das Risiko ist um das 5- bis 6-fache erhöht. Unter den Missbildungen wurden vor allem Neuralrohrdefekte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und das kaudale Regressionssyndrom beobachtet (7, 8).

Zu den Symptomen der diabetischen Fetopathie gehören die Makrosomie, die Verzögerung von Reifungsprozessen – vor allem das Atemnotsyndrom bei verminderter Lungenreife – und eine Hyperbilirubinämie. Die Makrosomie hat ihren Ursprung in der mütterlichen Hyperglykämie. Glukose tritt vermehrt in den foetalen Kreislauf ein – jedoch ist Insulin nicht plazentagängig. Die foetale Insulinsekretion wird gesteigert, was auch zu einer vermehrten Fetteinlagerung führt. Als Konsequenz der Makrosomie kann bei der Geburt eine Schulterdystokie auftreten (6-8).

Weitere Risiken sind die Plazentainsuffizienz, das Polyhydramnion und die allgemein erhöhte perinatale Mortalität. Als Ursache für die Plazentainsuffizienz gilt laut Breckwoldt (8) der manifeste Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung. Mit einher geht dabei die intrauterine Wachstumsrestriktion. Das Polyhydramnion entwickelt sich durch die foetale Polyurie – welche auf dem Boden der Hyperglykämie entsteht – und kann eine Geburt vor dem Termin verursachen.

Die wohl fatalste Komplikation ist der unerwartete intrauterine Fruchttod (IFT). Vorboten dafür sind laut Weiss (6) die Makrosomie, das Polyhydramnion und eine schlechte Stoffwechsellage, die zu Elektrolytverschiebungen und zu Störungen im Säure-Basen-Haushalt führen kann. Das Risiko eines IFT ist bei GDM im Vergleich zu Gesunden um bis zu 9-fach erhöht. Hier spielen viele Faktoren – neben den oben genannten auch die morphologischen Plazentaveränderungen, kardiale Veränderungen des Föten und Hyperviskosität des foetalen Blutes - gemeinsam eine Rolle. Eine foetale Azidose entsteht durch akute hyperglykämische Episoden – im Gegensatz zur Makrosomie, der eine langanhaltende Hyperglykämie zu Grunde liegt. Akute hyperglykämische Episoden führen zur übersteigenden Insulinausschüttung und zum vermehrten peripheren Glukoseumsatz. Dabei wird mehr Sauerstoff verbraucht als über die Plazenta zugeführt wird und es kommt durch Gewebshypoxie und durch vermehrte Laktatproduktion zu einer Azidose mit oder ohne Hypoxämie. Der pH des Föten hängt also mit der mütterlichen Serumglukose und dem foetalen Insulinspiegel zusammen (6).

Neben der Azidose gehören der häufig vorkommenden Trias noch die Polyzytämie und die Thrombozytopenie an. Letztere entsteht durch Verbrauchskoagulopathie bei Mikrothrombenbildung. Bei GDM wurden Thromben in bis zu 15% bei intrauterinem Fruchttod als Ursache gefunden. Bei gesunden Schwangeren nur in <1%. Ereilt die Mutter im Gefolge des GDM eine metabolische Azidose oder Ketose bei Stoffwechselentgleisung, so erhöht sich das Risiko des intrauterinen Fruchttodes nochmals. Ursache hierfür sind die herabgesetzte Plazentadurchblutung und die foetale Azidose (6).

Bei einer grazer Totgeburtenanalyse war der GDM mit 11,6% an dritter Stelle der erkennbaren Ursachen. Siehe folgende Tabelle.

Tabelle 7: Grazer Totgeburtenanalyse. Wahrscheinliche Ursachen bei 309 Totgeburten (6)

Wahrscheinliche Ursache	Fallzahl	%
Präeklampsie	58	18,8
Fehlbildungen	49	15,9
Unbekannte Ursachen	48	15,5
<i>GDM</i>	36	11,6
Nabelschnurkomplikationen	33	10,7
Plazentainsuffizienz	32	10,3
Andere	41	13,3

Alle Faktoren gemeinsam erhöhen damit die perinatale Mortalität: das Kind kann zu früh zur Welt kommen, bei makrosomen Kindern besteht die Gefahr von geburtsmechanischen Problemen, eine Hyperinsulinämie kann postpartal zur massiven Hypoglykämie führen und als Zeichen der Unreife kann ein Atemnotsyndrom auftreten.

Rezidivierende symptomlose Hypoglykämien können mit einem so genannten „minimal brain damage“ einhergehen. Weitere Zeichen der Organunreife sind eine durch gestörte Leberfunktion hervorgerufene Hyperbilirubinämie mit Ikterus und Hypokalzämie.

Im späteren Leben haben diese Kinder häufig durch frühzeitige β -Zellerschöpfung wegen der lang dauernden Hyperinsulinämie, eine frühe Manifestation eines T2D. Schon im Schulalter neigen sie zur Fettleibigkeit, haben eine verzögerte und gesteigerte Insulinantwort auf Nahrungsstimuli und bis zu 20% der Kinder haben eine Glukoseintoleranz im frühen Adoleszentenalter (6).

3 Material und Methoden

Da dieses Thema eine Übersichtsarbeit über die bisher veröffentlichte Literatur zum Thema Gestationsdiabetes und endokrine Stoffwechsellaage des Foeten bei mütterlichem Diabetes darstellt, wurde die Methode der Literaturrecherche gewählt.

Für Grundkenntnisse zu Physiologie und Pathophysiologie der Diabetesformen und Wirkungen einzelner relevanter Hormone wurden aktuelle, relevante Lehrbücher herangezogen. (1-3, 6, 12, 15, 16)

In der PubMed Datenbank wurden deutsch- und englischsprachige Artikel innerhalb der Zeitspanne 1962 bis 2008 gesucht.

Als Limits wurden teilweise „humans“, „all infant“, „infant“ und „newborn“ eingesetzt, um Literaturstellen herauszufiltern, die sich mit Veränderungen des Foeten beschäftigen. Nach ersten Literatursuchen wurde das Hauptaugenmerk der Arbeit auf die Hormone Leptin, Insulin, Insulin-like Growth Factors und Insulin-like Growth Factor Binding Proteins, Ghrelin, Schilddrüsenhormone, Adiponektin, Resistin, Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-6 und Cortisol gelegt. Nach weiterer Recherche wurden Visfatin und Endothelin 1 hinzugefügt.

Im Folgenden werden Stichworte aufgelistet, mit denen in verschiedensten Kombinationen gesucht wurde:

- Adipokines/ Adipocytokines
- Adiponectin
- Aldosterone
- Chemerin
- Cortisol
- Diabetes
- Endocrine status
- Endothelin
- Fetus
- Gestational diabetes
- Ghrelin
- Hormone levels

- IGF
- IGFBP
- Insulin
- Leptin
- Resistin
- Thyroid hormones
- TNF- α
- Visfatin
- Cytokines

Mit den verschiedenen Kombinationen der Schlagwörter und den eingesetzten Limits wurden in der Suchmaschine PubMed insgesamt 885 Artikel gefunden. Ausgefiltert wurden 9 nicht englisch- oder deutschsprachige Artikel, 203 doppelt aufgerufene Artikel und weitere Artikel, die keinen Bezug zu mütterlichen oder foetalen Veränderungen in der diabetischen Schwangerschaft aufwiesen. Damit blieben 105 Artikel übrig, die im Internet zugänglich waren und die dem Thema Gestationsdiabetes und/oder mütterliche beziehungsweise foetale Veränderungen der Hormonkonzentrationen zugeordnet werden konnten. Bis auf einen deutschsprachigen Artikel sind alle Artikel in englischer Sprache verfasst.

Am Anfang jedes Ergebnisteiles findet sich eine allgemeine Zusammenfassung zum jeweiligen Hormon und dessen Funktionen. Dafür wurden die aktuellen Lehrbücher verwendet (1, 3, 6, 8, 12, 15, 16) und im Fall von Adipokinen, Ghrelin und Zytokinen Information aus der Datenbank PubMed gesucht. Mittels dieser Suche wurden weitere 14 englischsprachige Artikel, die Informationen über allgemeine Funktionen der Hormone enthalten, in die Arbeit aufgenommen (4, 5, 14, 17-27).

Schlussendlich flossen insgesamt 127 Referenzen in die Arbeit ein.

4 Ergebnisse

4.1 *Leptin*

4.1.1 Allgemeines

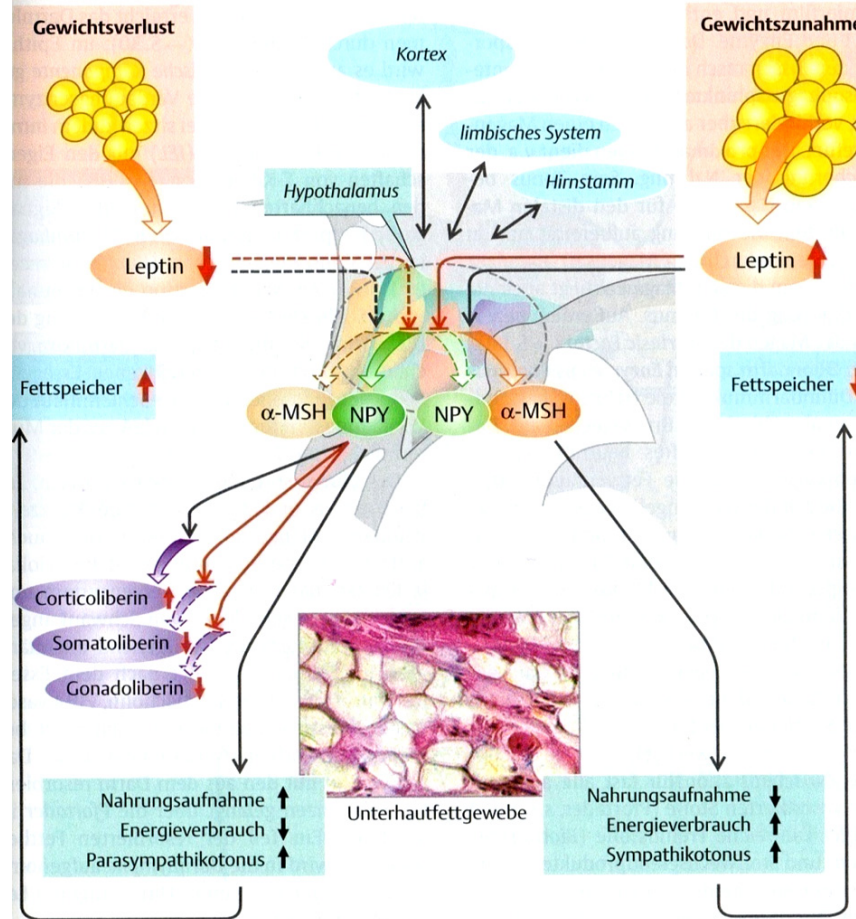
Dieses erst 1994 entdeckte Proteohormon wird von den Adipozyten, vor allem aus dem subkutanen Fettgewebe, sezerniert. Ausgangspunkt für die Bildung ist das ob-Gen, das obesity- oder Adipositas-Gen. Der Leptinspiegel schwankt im Lauf des Tages pulsatil. Der maximale Spiegel wird um Mitternacht erreicht (3, 6). Als Produkt der Adipozyten gibt der Leptinspiegel die Fettgewebsmasse wieder und spielt so eine wichtige Rolle in der Regulation des Körpergewichts (3, 6, 12, 16). Die Leptinsekretion steht unter dem Einfluss vieler Faktoren. So wird die Sekretion neben dem erhöhten Triglyceridspiegel auch von TNF- α , Cortisol, Insulin, Adrenalin, IL-1 und des Wachstumshormons (growth hormone = GH oder somatotropes Hormon = STH) gefördert. Hemmend wirken Kälte und Entzündung (3). Wozniak et al. (17) zählen zu den stimulierenden Einflüssen außerdem das Östrogen und zu den hemmenden das Testosteron. Neben den Adipozyten wird das Hormon auch von der Plazenta und den Parietalzellen des Magens sezerniert (3).

Im Hypothalamus sind spezielle Leptin-Rezeptoren für die zentrale Wirkung verantwortlich. Ist der Plasmaleptinspiegel hoch wird signalisiert, dass die Fettdepots gefüllt sind. Sind im Gegensatz dazu die Fettdepots leer, sinkt der Leptinspiegel und löst über mehrere Mechanismen Hunger aus (3, 6, 12, 16). Vermehrte Rezeptorbindung von Leptin führt zentral zu einer Abnahme des Gewichts vor allem über die Reduktion der Fettspeicher. Hauptsächlich wird dabei die Ansammlung von Triglyceriden in der Leber und im Muskel gehemmt (28). Dafür sind 2 Mechanismen verantwortlich.

Einerseits stimuliert der Hypothalamus die Freisetzung von α -Melanozyten stimulierendem Hormon (α -MSH), das aus Präproopiomelanocortin (Prä-POMC) abgespalten wird, und über Bindung an den α -MSH-Rezeptor die Nahrungsaufnahme hemmt und den Grundumsatz sowie den Sympathikotonus steigert (3, 12, 16). Der Energieverbrauch wird vor allem durch vermehrte Produktion von Entkopplerproteinen (uncoupling proteins UCP) im Fettgewebe und Muskelgewebe gesteigert. Entkopplerproteine verursachen eine erhöhte Durchlässigkeit der inneren Mitochondrienmembran für Wasserstoffionen. Die Atmungskette wird entkoppelt und die Energie wird weniger in ATP als in Wärme umgewandelt (3, 12).

Andererseits hemmt die Leptinbindung im Hypothalamus die Freisetzung von Neuropeptid Y (NPY). NPY wirkt appetitsteigernd und löst Hungergefühl aus, es erhöht den Parasympathikotonus und reduziert den Energieverbrauch (6, 12).

Abbildung 6: Regelung des Körpergewichtes durch Leptin, α -MSH und NPY (12)



Über die eben beschriebenen Mechanismen lösen niedrige Leptinspiegel Hunger und somit Nährstoffaufnahme und Ausbau der Speicher aus und hohe Leptinspiegel hemmen die Nahrungsaufnahme und reduzieren das Fettdepot.

Bei Adipositas kommt dieser Regelkreis jedoch nicht mehr zu tragen. Die Plasmaleptinspiegel sind zwar erhöht, aber die Wirkung des Hormons bleibt – im Sinne einer zentralen Leptinresistenz – aus (3). Neuere Theorien sprechen aber von der hypothalamischen Leptininsuffizienz. Hauptmerkmal dabei ist, dass die Passage von Leptin durch die Blut-Hirn-Schranke vermindert ist (28). Dies erklärt auch, dass adipöse Menschen nach Gewichtsabnahme ihr Gewicht schwer halten können. Bei ihnen ist nach Gewichtsreduktion der Plasmaleptinspiegel im Vergleich zu immer Normalgewichtigen erniedrigt und der Appetit wird gesteigert (3).

Neben der Steuerung der Körperfettmasse hat Leptin auch positiven Einfluss auf die periphere Insulinwirksamkeit und die Insulinsekretion, durch Hemmung der Aktivität von Kaliumkanälen an der β -Zelle. Umgekehrt fördert auch Insulin die Bildung und Sekretion von Leptin über die adipo-insular-axis (28). Des weiteren wirkt es auf den Knochenaufbau, die Reproduktionsfähigkeit und die Angiogenese (3), sowie die Blutbildung, Wundheilung und gastrointestinale Funktionen (17).

In der NSS sind die Leptinspiegel laut Weiss (6) erhöht mit einem Maximum im 2. Trimester. Dass in der Schwangerschaft die Leptinspiegel steigen, liegt an der Leptinproduktion der Plazenta (6, 29). Dort wird Leptin sowohl von den Trophoblasten, als auch von den Amnionzellen gebildet. Der Großteil des dort gebildeten Leptins wird in den mütterlichen Kreislauf geschleust – das erklärt auch die postpartal schnell fallenden Leptinspiegel bei Müttern – um die mütterlichen Fettspeicher aufzufüllen. Dabei entfällt in der Schwangerschaft die zentrale – also appetithemmende – Wirkung des Leptins. Leptin erhöht die HCG-Produktion in der Plazenta, fördert den Aminosäure und Fettsäuretransfer zum Foeten und die Zellteilung (29).

Das Geburtsgewicht und die Fettmasse des Kindes korreliert stark mit dem foetalen Leptinspiegel und nicht wie oft angenommen mit dem mütterlichen. Der foetale Leptinspiegel korreliert wiederum positiv mit dem foetalen Insulinspiegel – da bei erhöhtem Insulinspiegel ja vermehrt Fett eingelagert wird (6, 29).

4.1.2 Leptin in der diabetischen Schwangerschaft

4.1.2.1 Mütterliche Veränderungen

Bei Schwangeren mit präexistentem T1D konnten Lewandowski et al. (30) keinen Unterschied zwischen den Leptinspiegeln im Vergleich zu NSS feststellen. Sie fanden jedoch einen Anstieg des Leptins von der 20. bis zur 30. SSW und postpartal einen Abfall in beiden Gruppen. Die Erhöhung der Leptinkonzentration geschieht vor allem durch Erhöhung von gebundenem Leptin, freies Leptin bleibt prozentual gleich. Leptinrezeptoren sind – im Gegensatz zu Leptin – bei T1D signifikant erhöht und man findet bei T1D eine Erhöhung der Rezeptorendichte von der 20. auf die 30. SSW, wohingegen bei NSS eine Abnahme gemessen wurde.

Keinen Unterschied zwischen mütterlichen Leptinspiegeln bei T1D und GDM dokumentierten Hauguel-de Mouzon et al. (29). Im Vergleich zu NSS sind die Werte

erhöht. Leptin korreliert mit dem mütterlichen BMI, und in Kindern von diesen Müttern fanden sich höhere Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut. Im Gegensatz dazu fanden sich in der Studie von Festa et al. (31) bei Frauen mit mildem GDM verminderte Leptinwerte. Die Korrelation zu Gewicht, BMI und Nüchterninsulin war erhalten.

Auch Kautzky-Willer et al. (32) fanden bei Schwangeren im Vergleich zu nicht-Schwangeren einen höheren Leptinspiegel, hier aber bei GDM signifikant höhere Leptinwerte als bei NSS. Leptin korrelierte mit Glukosespiegeln, Insulin und Proinsulin, BMI und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Postpartal fand sich bei GDM trotz normalisierter Glukosespiegel leicht erhöhte Leptinspiegel im Vergleich zu NSS.

Ebenfalls höhere mütterliche Leptinkonzentrationen bei GDM und auch bei Schwangerschafts-bedingter IGT im Vergleich zu NSS fanden Gao et al. (33). In allen Gruppen war auch eine Erhöhung der Leptinkonzentrationen mit der Fortdauer der Schwangerschaft nachzuweisen. Mütterliches Leptin korreliert positiv mit dem BMI und mit Werten des oGTT.

4.1.2.2 Foetale Veränderungen

Die Konzentrationen von Leptin im Nabelschnurblut wurden in zahlreichen Studien gemessen und Zusammenhänge zwischen verschiedensten Werten wurden gesucht.

Shekhawat et al. (34) fanden in LGA-Neugeborenen von diabetischen Müttern und IUGR erhöhte und bei Frühgeburten erniedrigte Leptinspiegel im Vergleich zu AGA. Wurde die Mutter bei Frühgebornen mit Steroiden behandelt, konnte der Leptinspiegel um das 3-fache gehoben werden. Leptin korreliert mit dem Geburtsgewicht und dem BMI der Kinder. Weder das Geschlecht, noch mütterlicher BMI haben Einfluss auf die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut. Ebenfalls höhere Leptinwerte bei LGA Kindern im Vergleich zu AGA fanden Vela-Huerta et al. (35). In der LGA Gruppe fand man eine Tendenz, aber keine Signifikanz, für höhere Werte bei Kindern von diabetischen Müttern im Vergleich zu NSS.

Auch Gross et al. (36) fanden keinen Einfluss von Geschlecht auf den Leptinspiegel. Im Nabelschnurblut von diabetischen Schwangeren (T1D, T2D, GDM mit Diät- und/oder Insulintherapie) war die Leptinkonzentration erhöht – bei den Müttern waren die Unterschiede nicht signifikant. Nabelschnurblutkonzentrationen von Leptin korrelieren mit keinem der mütterlichen Parameter, aber mit dem Geburtsgewicht in beiden Gruppen.

Eine positive Korrelation von mütterlichem Serumleptin zu Leptinspiegeln im Nabelschnurblut bei NSS fanden Manderson et al. (37) und Leptin im Nabelschnurblut korreliert mit dem Geburtsgewicht, den C-Peptid- und IGF1-Spiegeln in T1D und NSS und mit mütterlichem HbA_{1c} in der T1D Gruppe. Bei Kindern von Müttern mit T1D waren die Leptinspiegel signifikant erhöht. Zu letzterem Ergebnis kamen auch Nelson et al. (38).

Dass mütterliche Leptinspiegel nicht mit denen der Kinder korrelieren zeigten Maffei et al. (39). In ihrer Studie waren die Leptinspiegel bei Kindern von T1D signifikant erhöht, aber bei Kindern von GDM (mit Diät- und/oder Insulintherapie) fanden sich ähnliche Spiegel wie bei NSS. Bei genauerer Untersuchung von NSS und GDM Kindern unter Berücksichtigung von AGA und LGA fand man bei den LGA-Kindern beider Gruppen höhere Leptinspiegel als bei AGA, aber der Unterschied war nicht signifikant. Trotzdem korreliert auch hier Leptin mit dem Geburtsgewicht.

Eine Tendenz zu höheren Leptinspiegeln bei weiblichen Kindern von NSS und einen Zusammenhang zum Geburtsgewicht und C-Peptid-Spiegeln bei NSS fanden Persson et al. (40). Bei Kindern von T1D und GDM mit Insulintherapie fanden sich höhere Leptinspiegel als bei NSS, aber in beiden diabetischen Gruppen fand sich keine Korrelation zum Geburtsgewicht. In keiner Gruppe fand man einen signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlichen Leptinspiegeln, Plazentagewicht und Geburtsmechanismus.

Adipositas in der Familienanamnese hat Einfluss auf die foetalen Leptinspiegel – sie finden sich erhöht. Allerdings nur bei positiver Familienanamnese von der väterlichen Seite. Weder für NT1D, noch für GDM oder Adipositas der mütterlichen Seite in der Familienanamnese konnte von Tarquini et al. (41) ein gleicher Zusammenhang gezeigt werden. Buongiorno et al. (42) studierten den Einfluss von T2D der Großeltern auf die Kinder und fanden bei männlichen Nachkommen im Vergleich zu männlichen Nachkommen mit negativer Familienanamnese höhere Leptinspiegel.

Wiznitzer et al. (43) fanden in Leptin einen unabhängigen Risikofaktor für Makrosomie. Bei LGA Neugeborenen von NSS waren im Vergleich zu AGA Kindern die Leptinspiegel erhöht. Auch hier korreliert Leptin mit dem Geburtsgewicht und außerdem mit den IGF1-Spiegeln.

Dass neben Diabetes auch chronische Hypoxie den Leptinspiegel beeinflusst zeigten Hytinantti et al. (44). Sie untersuchten die Konzentrationen von Leptin im Nabelschnurblut

von Neugeborenen deren Mütter an T1D erkrankt waren. Die chronische Hypoxie wurde dabei am Fruchtwasser und Nabelschnurblutgehalt von Erythropoietin, sowie am Nabelschnurblutsauerstoff und pH-Wert gemessen. Bei hypoxischen Foeten fanden sich im Vergleich zu Kontrollen höhere Leptinkonzentrationen und diese korrelierten positiv mit mütterlichem HbA_{1c}, Erythropoietingehalt im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut und negativ mit Nabelschnurblut-pH und -sauerstoffgehalt.

Eine Korrelation von Leptin zu Geburtsgewicht und Insulin bei Kindern von GDM-Müttern fanden Vitoratos et al. (45). Auch hier fanden sich bei Neugeborenen von GDM höhere Leptinspiegel als bei NSS.

Dass neben GDM auch bei NSS die Insulin- und Leptinspiegel in Zusammenhang stehen zeigten Tapanainen et al. (46) mit ihrer Studie. Leptinwerte im Nabelschnurblut waren am höchsten in Kindern von T1D, gefolgt von GDM und am niedrigsten in NSS. Das gleiche Ergebnis hatten Hieronimus et al. (47) für präexistenten Diabetes im Vergleich zu GDM und NSS. In allen Gruppen fand sich ein Zusammenhang von Leptin und Geburtsgewicht und bei weiblichen Neugeborenen waren die Leptinspiegel erhöht – signifikant allerdings nur in der T1D und NSS Gruppe (46) und bei präexistentem DM und GDM (47).

Ebenfalls höhere Leptinkonzentrationen bei weiblichen Kindern dokumentierten Okereke et al. (48) – allerdings nicht signifikant – Ng et al. (49), Buongiorno et al. (42) und Alexe et al. (50). Erstere führten dies darauf zurück, dass weibliche Kinder mehr Fettmasse besitzen. Leptin korreliert mit dem Prozentsatz an Körperfett, mit der Fettmasse und dem Geburtsgewicht. Ng et al. (49) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Leptinspiegeln bei Kindern von Müttern mit GDM und Insulintherapie, GDM und Diättherapie und NSS feststellen, wobei bei GDM mit Insulintherapie die höchsten Spiegel gemessen wurden. Neben dem Geburtsgewicht korreliert Leptin hier auch mit Insulin, der Insulin zu Glukose Ratio, BMI, Plazentagewicht und mütterlichem HbA_{1c}. In der Studie von Buongiorno et al. (42) war der Leptinspiegel bei Mädchen signifikant erhöht, allerdings nur in der Kontrollgruppe (gesunde Kinder mit negativer Familienanamnese in Bezug auf T2D). Bei positiver Familienanamnese gab es keinen Geschlechterunterschied mehr, wobei vor allem die Leptinspiegel der männlichen Neugeborenen ansteigen.

Das Verhalten der Leptinspiegel nach der Geburt untersuchten Hytinantti et al. (51) und Cinaz et al. (52). Erstere fanden ebenfalls erhöhte Leptinspiegel (totales, freies und gebundenes Leptin, sowie Prozentanteil an freiem Leptin) im Nabelschnurblut von GDM-

Neugeborenen – im Vergleich zu NSS – welche allerdings am 3. postpartalen Tag abfallen und keinen Unterschied mehr zu NSS aufweisen. Signifikant erhöht war in der GDM-Gruppe noch immer der Prozentanteil von freiem Leptin. Cinaz et al. (52) hingegen fanden am 2. postpartalen Tag in Nachkommen von GDM signifikant höhere Leptinspiegel – nüchtern und nach Nahrungszufuhr – im Vergleich zu NSS. Nach Nahrungszufuhr waren die Leptinspiegel in beiden Gruppen signifikant höher als nüchtern und Leptin korreliert mit dem Geburtsgewicht in beiden Gruppen, sowie mit Insulinspiegeln und mütterlichem HbA_{1c} in der GDM-Gruppe.

Alexe et al. (50) sammelten die möglichen Einflüsse auf die kindlichen Leptinspiegel bei der Geburt und im frühen Leben – siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Potenzielle Faktoren mit Einfluss auf die Leptinproduktion und –funktion (50)

<i>Mütterliche Faktoren</i>	
Anthropometrie	BMI
Pathologie	GDM T1D Präeklampsie Stress, Septikämie
Ernährung	Überernährung Hungern Falsche Zusammensetzung
Andere	Rauchen während der SS
<i>Kindliche Faktoren</i>	
Anthropometrie	Geburtsgewicht
Sozio-Demographisch	Geschlecht Familienanamnese von Adipositas Ethnische Zugehörigkeit
Pathologie	Stress Hypoxie Septikämie
Ernährung	Muttermilch Zusammensetzung der Milch
<i>Plazentare Faktoren</i>	
	Plazentagewicht Plazentainsuffizienz

Neben bisherigen Studien, die die Leptinwerte im Nabelschnurblut untersuchten, fanden D'Anna et al. (53) auch im Fruchtwasser von GDM-Schwangeren erhöhte Leptinwerte als bei gesunden Kontrollen. Die Leptin- und Insulinwerte korrelierten dabei positiv, aber es wurde keine Korrelation zwischen Leptin und Geburtsgewicht gefunden.

Als einzige Studiengruppe fanden Atègbo et al. (54) bei makrosomen Kindern diabetischer Mütter verminderte Leptinspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine Erklärung hierfür fanden sie jedoch nicht.

4.1.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man festhalten, dass viele Studien die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut diabetischer Mütter erhöht fanden (34-40, 44-48, 52, 53, 55), 3 Studien fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (49, 56, 57) und nur eine Studie (54) fand niedrigere Leptinspiegel bei makrosomen Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Nahezu alle Studien fanden eine positive Korrelation zum Geburtsgewicht (34, 36, 37, 39-41, 43, 46, 48, 52, 55), sowie auch zu IGF1 (37, 43) und Insulin (35, 45, 52, 53). Hier ist noch zu erwähnen, dass Wolf et al. (58) die Korrelation von Leptin und Insulin nur in LGA-Neugeborenen von NSS nachweisen konnten.

Dass LGA-Neugeborene höhere Leptinkonzentrationen aufweisen als AGA ist, da sie mehr Fettgewebe besitzen, nicht verwunderlich und wurde in einigen Studien besonders hervorgehoben (34, 35, 43).

4.2 *Insulin*

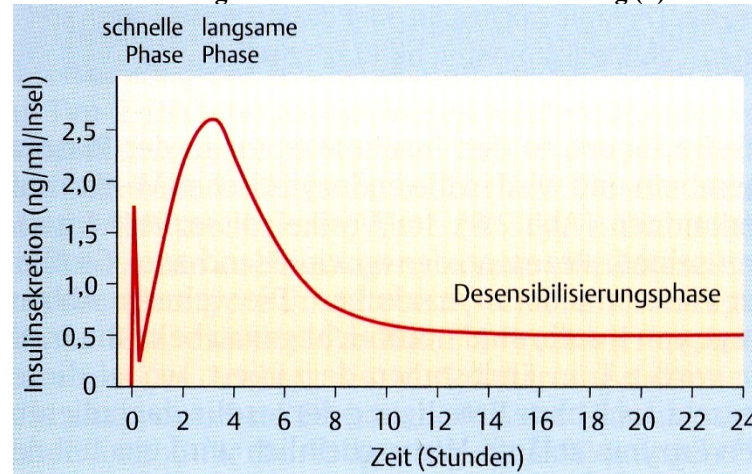
4.2.1 Allgemeines

Dieses von den β -Zellen sezernierte Peptidhormon ist für den Aufbau von Energiereserven verantwortlich. Insulin entsteht durch Abspaltung vom C-Peptid im Golgi-Apparat aus Proinsulin, welches aus Präproinsulin im rauen Endoplasmatischen Retikulum gebildet wird (3, 15, 16). In Vesikeln wird Insulin gespeichert und bei Bedarf abgegeben. Wichtigster Stimulus für die Insulinfreisetzung ist die steigende Blutglukose (16). Aber auch Aminosäuren, freie Fettsäuren, Azetazetat, Glukagon aus den α -Zellen des Pankreas, Inkretine (Glukagon-like Peptide = GLP, Sekretin, Gastrin, Gastrin Inhibitorisches Peptid = GIP, Cholezystokinin, Vasoaktives Intestinales Peptid = VIP), Somatotropin, Pankreozymin, Azetylcholin und ACTH fördern die Freisetzung (3, 16). Dass der Insulinpeak nach oraler Glukosezufuhr höher ist als bei intravenöser ist auf die Freisetzung der Inkretine nach Nahrungsaufnahme zurückzuführen (16). Bei diesem Mechanismus spielt vor allem das GLP aus dem Dünndarm eine Rolle. Hemmend auf die Insulinfreisetzung wirken Somatostatin, Amylin, Pankreostatin aus den δ -Zellen des Pankreas, Galanin und Noradrenalin über α -Rezeptoren (3, 16). Ebenfalls negativ auf die Insulinausschüttung wirken lang erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren, TNF- α und hohe Cortisolspiegel (3).

Auslöser für die Insulinsekretion ist die Aufnahme von Glukose in die β -Zelle. Die aufgenommene Glukose wird abgebaut und es wird vermehrt ATP gebildet. ATP hemmt die Kaliumkanäle, es kommt zur Depolarisation der Zelle und zum Calciumeinstrom durch Öffnung der Calciumkanäle. Das steigende intrazelluläre Calcium stimuliert die Exozytose der mit Insulin gefüllten Vesikel (3, 15, 16).

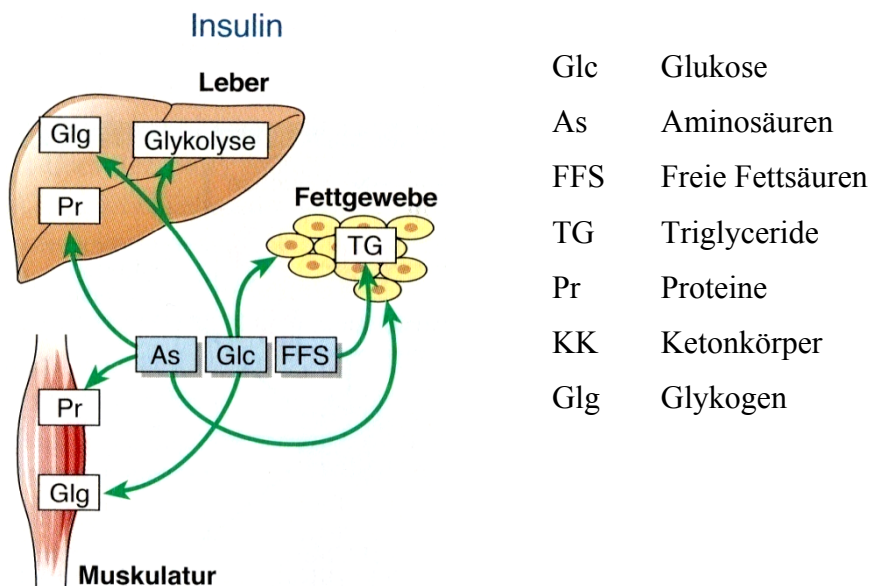
Der Insulinspiegel nach Nahrungszufuhr hat 3 Phasen, wie in Abbildung 7 dargestellt. Die schnelle Phase tritt nach wenigen Minuten ein, hält aber nicht lange an – es werden die gespeicherten Vorräte entleert. Darauf folgt die langsame Phase, in der – sollte der Glukosespiegel nach der schnellen Phase weiter steigen – neu gebildetes Insulin freigesetzt wird. Sinkt der Blutzuckerspiegel nach 3-4h noch immer nicht, setzt die Desensibilisierungsphase ein, in der kein Insulin mehr ausgeschüttet wird (3, 15, 16).

Abbildung 7: Phasen der Insulinausschüttung (1)



Die Wirkungen von Insulin zielen auf den Aufbau der Energiereserven ab. Durch vermehrte Expression von GLUT 4 Transportern in den Zielzellen, vor allem in Muskel- und Fettzellen, werden vermehrt Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren aufgenommen und die Glykolyse stimuliert. Triglyceride im Serum werden zu freien Fettsäuren abgebaut, in die Zelle aufgenommen und dort gespeichert. Insulin fördert die Glykogenese, die Proteinsynthese und hemmt die Lipolyse, Glykogenolyse, Proteolyse, Gluconeogenese und Ketogenese (16).

Abbildung 8: Stoffwechselwirkungen von Insulin (3)



Im Gegensatz zu den von den Zielzellen exprimierten GLUT 4 Transportern, die eine hohe Affinität zu Glukose aufweisen, exprimiert die β -Zelle GLUT 2 Transporter. Diese haben nur wenig Affinität zu Glukose und gewährleisten die Insulinfreisetzung nur bei entsprechend hohen Glukosespiegeln (3).

Insulin aktiviert auch Natrium-Wasserstoffionen-Austauscher und Natrium-Kalium-2 Chlorid-Symporter, die über Natriumaufnahme in die Zelle zur Zellschwellung führen und damit die Proteolyse und Glykogenolyse hemmen. Durch den Transport von Wasserstoffionen in den Extrazellulärraum entsteht intrazellulär eine Alkalose, welche die Glykolyse stimuliert. Das vermehrt aufgenommene Natrium wird über die Natrium-Kalium ATPase wieder aus der Zelle geschafft und Kalium gelangt vermehrt in die Zelle. Insulin fördert außerdem die Aufnahme von Phosphat und Magnesium. Am Herzen wirkt es positiv inotrop, es fördert die Zellteilung und das Längenwachstum. Über Aktivierung des Phosphatidylinositol-3-Kinase-Weges spielt es eine Rolle im Prozess des Alterns (16).

4.2.2 Insulin in der diabetischen Schwangerschaft

4.2.2.1 Mütterliche Veränderungen

Homko et al. (59) untersuchten die Insulinsekretionsrate in Schwangeren während, und nach der Schwangerschaft bei NSS und GDM. Mehrere ältere Studien brachten bei GDM unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Insulinsekretion nach Glukosereiz. Einige Fehler waren das Messen von peripherem Insulin – in der Leber werden schon 50% Insulin im first-pass-effect abgebaut – das Mitmessen von Proinsulin und die veränderte Insulinclearance bei GDM. Heute dient als Messgrundlage für Insulinsekretion das C-Peptid. Homko et al. fanden keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das C-Peptid zwischen den Gruppen (im 3. Trimester bei NSS und GDM und postpartal), aber auf einen Glukosereiz wird im 3. Trimenon höhere Mengen C-Peptid gemessen als postpartal. Die basale Insulinsekretionsrate ist ebenfalls im 3. Trimenon höher als postpartal. Beim Glukosetest war die Insulinsekretionsrate im 3. Trimenon in GDM im Vergleich zu NSS vermindert und postpartal normalisierte sich die Situation wieder. Die Seruminsulinspiegel wiesen keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen auf (59).

4.2.2.2 Foetale Veränderungen

Insulin ist nicht plazentagängig. Es kann aber, gebunden an Antikörper, die Plazentaschranke doch zum Teil passieren (60). In Untersuchungen von Nabelschnurblut von Neugeborenen, deren Mütter T1D hatten und entweder mit humanem oder tierischem Insulin therapiert wurden, korreliert in der Gruppe mit humanem Insulin die Insulinmenge mit der Insulin-Antikörper-Aktivität im Nabelschnurblut. Die Gruppe mit tierischem Insulin wurde erneut geteilt, da nur in 62% ebenfalls tierisches Insulin im Nabelschnurblut gefunden wurde (Gruppe 1). Die anderen 38% hatten keine nachweisbaren Spiegel

(Gruppe 2). Das Gesamtinsulin in Gruppe 1 war um ein Vielfaches höher als das in Gruppe 2 und tierisches Insulin machte ca. 27% der Gesamtinsulinmenge aus. In Gruppe 1 wurde außerdem mehr Insulin an Antikörper gebunden als in Gruppe 2 und die Gesamtbindungskapazität korrelierte positiv mit der totalen Insulinkonzentration und der Konzentration von tierischem Insulin.

Inwieweit Insulin nun für kindliche Makrosomie verantwortlich ist konnte diese Studie von Menon et al. (60) nur unzureichend zeigen, da ihre Fallzahl nicht groß genug war. In der Gruppe mit tierischem Insulin (n=45) waren 21 Kinder makrosom und wiesen im Vergleich zum Rest der Gruppe signifikant erhöhte Spiegel von humanem Insulin, und tendenziell höhere Gesamtinsulin und tierische Insulinspiegel auf. Aus Gruppe 1 (n=28) waren 12 Kinder makrosom und wiesen signifikant erhöhte humane und tierische Insulin- sowie Gesamtinsulinspiegel auf als der Rest der Gruppe. Diese Spiegel korrelierten hier allesamt mit dem Geburtsgewicht und ließen den Schluss zu, dass Makrosomie auch unabhängig von den Glukosespiegeln der Mutter entstehen kann (60).

Weiss et al. (61) widerlegten den Zusammenhang zum Geburtsgewicht. Sie fassten NSS und GDM mit Diättherapie zusammen als Kontrollgruppe – da die Spiegel der Anti-Insulin-Antikörper (AIA) in beiden Gruppen keinen Unterschied aufwiesen – und GDM mit Insulintherapie und T1D zur Insulintherapie-Gruppe. Sowohl im mütterlichen Serum, als auch im Nabelschnurblut wies die Insulintherapie-Gruppe höhere AIA-Spiegel auf als die Kontrollgruppe, aber nur im mütterlichen Serum war der Unterschied signifikant. Auch die Insulinspiegel im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser waren in der Insulintherapie-Gruppe signifikant erhöht. AIA korrelierten weder mit der Dauer des Diabetes, noch mit dem Geburtsgewicht oder den Insulinspiegeln, aber es gab einen positiven Zusammenhang zwischen AIA im mütterlichen Serum und im Nabelschnurblut.

Diese Studie nutzte ELISA-Methode, die wenig Spezifität für Insulinantikörper aufweist. Das könnte erklären, warum keine Korrelation zum Geburtsgewicht gefunden wurde.

Eine negative, allerdings nicht signifikante, Korrelation von Insulinantikörpern zum Geburtsgewicht fanden Lindsay et al. (62) und zeigten damit, dass Insulinantikörper (IA) keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht und den Insulinspiegel bei der Geburt haben. Sie bestimmten bei Kindern von NSS und T1D die IA – diese umfassen sowohl Autoantikörper als auch Antikörper gegen exogenes Insulin – Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA) und die Thyrosinphosphatase IA-2-Antikörper (IA-2A). Während bei

NSS nur IA – und diese in niedrigeren Spiegeln als bei T1D – nachgewiesen werden konnten, fand man bei T1D in 95% IA, in 59% GADA und in 44% IA-2A. Mit oder ohne IA hatten die Kinder das gleiche Gewicht und die gleichen Insulinspiegel in der T1D Gruppe und weder GADA, noch IA-2A und IA korrelierten signifikant mit dem Geburtsgewicht – IA wies sogar eine leicht negative Korrelation auf – den Insulinspiegeln oder dem mütterlichen HbA_{1c}-Spiegel.

IA und Inselzellantikörper finden sich häufig in Kindern von T1D aber haben keine funktionelle Konsequenz. Sie werden, wie auch die Studien vorher bewiesen (60, 61) von der Mutter übertragen.

Yogev et al. (63) untersuchten Insulin-Autoantikörper (IAA) im Nabelschnurblut von gesunden Kindern, deren Geschwister Typ 1 Diabetes entwickelten. IAA sind prognostisch für die Progression zu Diabetes mellitus im späteren Leben wichtig. In der zu untersuchenden Gruppe fand sich zwar leicht erhöhte IAA-Aktivität im Vergleich zu Kontrollen (keine Geschwister mit T1D), aber diese waren nicht signifikant, da IAA-Aktivität auch zu 70% in der Kontrollgruppe nachgewiesen wurde. IAA-Aktivität war im mütterlichen Serum in keiner Gruppe nachweisbar und absolute IAA-Spiegel waren niedriger als im Nabelschnurblut und korrelierten mit ihnen auch nicht. Es wurde auch keine Korrelation von IAA-Spiegeln mit dem Alter der Mutter, dem Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht oder Apgar-Score gefunden. Nach 3 Monaten fanden sich in über 90% der Kinder normale IAA-Spiegel.

Andere Studien beschäftigten sich mit den Insulinspiegeln im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser. Carpenter et al. (64) fanden einen positiven Zusammenhang von Fruchtwasserinsulin und mütterlichem Gewicht und Gestationsalter. Fruchtwasserinsulin steigt in der 14.-20. SSW rapide an. In dieser Zeit korrelieren erhöhte Insulinspiegel mit nachträglich gefundener gestörter mütterlicher Glukosetoleranz (IGT) und mit foetaler Makrosomie. Pro Zunahme des Insulinspiegels um eine Einheit steigt das Risiko für Makrosomie um das 3-fache. Auch D’Anna et al. (53) fanden im Fruchtwasser von GDM-Schwangeren erhöhte Insulinspiegel im Vergleich zu NSS und eine Korrelation dieser zu Fruchtwasserleptin.

Lindsay et al. (65) entnahmen Proben aus dem Nabelschnurblut von NSS und T1D und bestimmten sowohl Insulin, als auch Insulinvorläuferpeptide (Proinsulin und 32-33 split-Proinsulin). Sie fanden eine positive Korrelation von Insulin und Insulinvorläuferpeptiden

zu Geburtsgewicht, HbA_{1c} der Mütter und Leptin. Kinder von T1D wurden im Durchschnitt 2 Wochen früher geboren, hatten mehr Gewicht und eine höhere Sektiorate. Im Vergleich zu NSS waren sowohl die Insulinspiegel, als auch die der Vorläuferpeptide erhöht und Insulin signifikant abhängig vom Geburtsmodus (niedrigere Spiegel bei vaginaler Entbindung). Interessant ist auch, dass weibliche Neugeborene von beiden Gruppen höhere Spiegel von Insulin und –Vorläuferpeptiden zeigten, wobei der Unterschied von Insulin nicht signifikant war. Der Insulinspiegel korreliert in der T1D-Gruppe mit dem Geburtsgewicht, ist aber abhängig vom Glukosespiegel zum Zeitpunkt der Geburt und vom Geburtsmodus (65).

Ebenfalls das Nabelschnurblut untersuchten Westgate et al. (66). Sie verglichen NSS mit GDM und T2D, wobei in letzteren 2 Gruppen sowohl die Insulinspiegel, als auch die der Insulinvorläuferpeptide, das Leptin und das Geburtsgewicht erhöht waren. Der Geburtsmechanismus hatte keinen Einfluss auf den Insulinspiegel. Insulin und dessen Vorläuferpeptide korrelierten mit dem Geburtsgewicht und Leptinspiegeln in allen Gruppen und zu Glukosekonzentrationen im Nabelschnurblut in den Gruppen mit Diabetes. Anzumerken wäre hier noch, dass GDM und T2D Mütter älter waren, schon mehrere Geburten hatten, ein höheres Ausgangsgewicht aufwiesen, die Geburtseinleitung häufiger notwendig und die Sektiorate erhöht war, die Kinder im Durchschnitt 2 Wochen früher zur Welt kamen und schwerer waren als NSS. T2D Mütter wiesen außerdem im Vergleich zu GDM höhere HbA_{1c}-Werte auf.

Mittels intravenösem Glukosetoleranztest beobachteten Hunter et al. (67) bei Kindern von NSS, T1D und T2D die Insulinsensitivität und die akute Insulinantwort. In der NSS-Gruppe waren 7%, in der T1D-Gruppe 12% und in der T2D-Gruppe 40% der Kinder makrosom, wobei zwischen den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied zum Geburtsgewicht gefunden wurde. Mütter mit T2D waren vor der Schwangerschaft schon adipöser und älter im Vergleich zu T1D und NSS und wurden während der Schwangerschaft mit Insulin therapiert. Bei ihren Kindern war die Insulinsensitivität am niedrigsten und die AIR und die Nüchterninsulinspiegel am höchsten, allerdings auch hier wieder nicht signifikant. Die Insulinsensitivität korreliert dabei negativ mit dem BMI der Kinder, Prozentanteil der Fettmasse und mütterlichen Insulindosis.

Dass auch Makrosomie die Insulinspiegel beeinflusst zeigen Vela-Huerta et al. (35). Bei LGA-Kindern diabetischer Mütter finden sich höhere Spiegel als bei LGA-Neugeborenen von NSS und AGA-Neugeborenen von NSS.

4.2.3 Zusammenfassung

Insulin allein ist nicht plazentagängig, aber an Antikörper gebunden kann es die Plazentaschranke passieren und bis zu 27% des foetalen Insulins ausmachen. Diese Antikörper finden sich bei T1D, T2D und GDM mit Insulintherapie (6, 60-62).

Hohe Insulinspiegel steigern das Risiko für foetale Makrosomie. Insulin und seine Vorläuferpeptide korrelieren mit dem Geburtsgewicht (55, 59, 60, 65, 66) und Insulin ist bei Neugeborenen von diabetischen Müttern (T1D, T2D und GDM) erhöht (35, 38, 55, 57, 65-67).

4.3 Insulin-Like Growth Factors (IGFs) und Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs)

4.3.1 Allgemeines

IGFs sind Wachstumsfaktoren, die dem Insulin verwandt sind. Man unterscheidet 2 Formen. IGF1 (= Somatomedin C) und IGF2 (=Somatomedin A). Gebildet werden sie unter Einfluss des Wachstumshormons (GH) in fast allen Geweben. Der größte Teil jedoch in der Leber, schon weniger in der Niere und im Knochen. Der IGF1-Rezeptor (IGF1R) ist mit dem Insulin-Rezeptor verwandt und besitzt ebenfalls Tyrosinkinaseaktivität. Nahezu alle Zellen exprimieren IGF1R. Die Signalweiterleitung erfolgt hier ebenfalls über IRS-1, welches über Aktivierung weiterer Kaskaden das Zellwachstum und/oder die Differenzierung fördert (68). Im Plasma sind IGFs zu 99% Proteingebunden, ein Teil davon an spezifische IGFBP. Einer normalen Funktion der IGFs müssen normale Spiegel an Schilddrüsenhormonen zu Grunde liegen (3).

IGF1 wird unter Stimulation von Wachstumshormon (GH) freigesetzt. GH wird in der Hypophyse gebildet und zählt neben Prolaktin und hPL zu den sogenannten somatomammotropen Hormonen. IGF1 ist also der periphere Durchführer der GH Wirkung mit Ausnahme der Lipolyse (16). Umgekehrt hemmt IGF1 die Freisetzung von GH (12) und stimuliert die Bildung von Somatostatin (15). Die IGF1-Bildung wird außerdem durch Sexualhormone erhöht. (16)

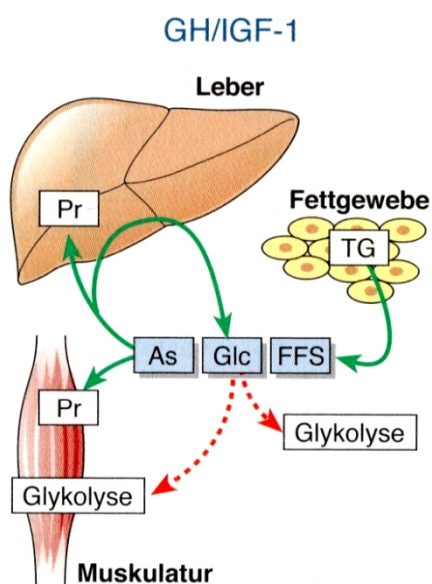
IGF2 ist für die Plazentaentwicklung und die Embryonalentwicklung wichtig. Tierversuche mit Nagern haben gezeigt, dass IGF2-Verlust zu Unterentwicklung der Embryonen und IGF2-Überexpression zu Riesenwuchs der Embryonen führt (68). Neben den schon oben beschriebenen IGF-Rezeptoren binden die IGFs auch an Insulinrezeptoren. Während der intrauterinen Entwicklung wird vor allem die Insulinrezeptor-Variante A (IR-A) exprimiert. Diese bindet neben Insulin vor allem IGF2, wie auch die IR-B Variante. Durch diese Fähigkeit hat IGF2 ein breiteres Wirkungsspektrum als IGF1. Limitiert wird der IGF2 Spiegel durch IGF2-Rezeptoren (IGF2R), die kein Signal weiter geben. Sie binden IGF2 und ziehen es somit aus der Zirkulation.

IGF1 hat zahlreiche Wirkungen. Auf den Knochen wirkt es wachstumsfördernd – ebenso wie IGF2. Es regt die Zellteilung an und beeinflusst vor Epiphysenfugenschluss das Längen- und danach das Dickenwachstum (3). Die Erhöhung der Sexualhormone während

der Pubertät führt zu einem Wachstumsschub, der jedoch begrenzt wird durch die Wirkung der Sexualhormone auf den Schluss der Epiphysenfuge. Mit der Körpergröße nach der Pubertät korreliert der Spiegel von IGF1 und GH. Nach dem 25. Lebensjahr werden aber kontinuierlich fallende Spiegel beobachtet, als Zeichen der Reduktion der GH-Sekretion im Alter (15). IGF2 wird eine Rolle in der Differenzierung der Muskelzellen zugeschrieben (68). Auch auf den Stoffwechsel haben GH und IGF1 Einfluss. Sie steigern die Proteinsynthese und die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen. GH steigert die Lipolyse und setzt vermehrt Fettsäuren frei, die der Gluconeogenese zugeführt werden. Steigende GH Spiegel fördern aber die Sekretion von Insulin (6) und IGF1 und letzteres hat insulinagonistische Wirkung.

Insulin und die IGF1 hemmen nun die Lipolyse und fördern die Glukoseaufnahme in die Zellen – auch in die Adipozyten - und damit das Wachstum der Fettmasse. Netto findet sich also bei steigenden freien Fettsäurespiegeln eine Vermehrung der Fettmasse. Hier wirken GH und IGF1 unterschiedlich. GH reduziert außerdem die periphere Wirksamkeit von Insulin, den peripheren Glukoseverbrauch und steigert die Glykolyse (3), was zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel führt. GH ist in seiner Wirkung stärker als IGF1 – GH fördert außerdem die Bildung von IGFBP, welche IGF binden und so vom Rezeptor fern halten – und wirkt in hohen Konzentrationen diabetogen.

Abbildung 9: Stoffwechselwirkungen von GH und IGF1 (3)



Glc	Glukose
As	Aminosäuren
FFS	Freie Fettsäuren
TG	Triglyceride
Pr	Proteine
KK	Ketonkörper

IGF1 fördert das Wachstum und die Differenzierung der Haut, stimuliert Schweißdrüsen und erhöht das Haarwachstum. Es erhöht außerdem die Gesamtfiltrationsrate in der Niere und die Natriumresorption. Über erhöhte Calcitriolsynthese und dadurch vermehrte

Aufnahme von Calcium und Phosphat fördert es die Knochenmineralisation (3, 16). Es stimuliert die Erythropoese und stärkt die Immunabwehr durch T-Lymphozyten und Makrophagenstimulation (3).

In der NSS steigen die mütterlichen IGF-Spiegel kontinuierlich an und korrelieren mit dem Geburtsgewicht und der Größe des Kindes. Bei GDM wurden aber trotz höherem Geburtsgewicht normale IGF-Spiegel beobachtet. Bei Müttern mit GDM waren die IGF-Spiegel im Vergleich zu gesunden Schwangeren sogar erniedrigt. Einer Studie zufolge korrelieren die mütterlichen IGF1-Spiegel zwischen der 24. und 32. SSW bei GDM mit den HbA_{1c}-, hPL-Spiegeln und dem foetalen Gewicht (6).

Kommt es zu einer Störung der GH-Sekretion oder der IGF1-Bildung – schwere Allgemeinerkrankungen und Leberschäden können zur verminderten IGF1-Bildung führen (16) – kann eine Wachstumsrestriktion beobachtet werden. Bei Kindern entsteht der proportionierte oder hypophysäre Zwergenwuchs. Bei GH-Rezeptordefekt entsteht ein disproportionierter Zwergenwuchs (Laron-Zwerg) und unterbleibt die Steigerung der IGF1-Sekretion in der Pubertät entsteht der Zwergenwuchs der Pygmäen. Umgekehrt kann bei vermehrter GH-Sekretion und damit auch erhöhten IGF1-Spiegeln durch unphysiologische Steigerung des Knochenwachstums ein Gigantismus (bei noch offenen Epiphysenfugen) oder eine Akromegalie (bei schon geschlossenen Epiphysenfugen) entstehen. Im foetalen Pankreas werden die IGFs schon früh gebildet und als Antwort auf den steigenden Blutzuckerspiegel freigesetzt (3, 16).

Die schon oben kurz erwähnten IGFBP transportieren das IGF an seinen Wirkort. Es gibt 6 Unterformen, wobei in verschiedenen Geweben spezifische Formen gebildet werden. IGFBP1 spielt eine Rolle bei der Beeinflussung des Stoffwechsels. Normale Serum-IGFBP1-Spiegel erhöhen und extrem hohe Serumkonzentrationen von IGFBP1 hemmen die IGF-Wirkungen (68). Es wird bei NSS auch vermehrt gebildet. Geregelt wird die Bildung von IGFBP1 durch Hormone des Kohlehydratstoffwechsels. So hemmt Insulin die Bildung und Cortisol und Glukagon steigern sie.

IGFBP1 ist das vorherrschende BP im Foeten und wird vor allem in der Leber synthetisiert. Leber und Niere des Foeten produzieren IGFBP1 bis 4, die Lunge und das Gehirn vor allem IGFBP2 und 4. Bei schlecht eingestelltem T1D finden sich in der mütterlichen Zirkulation durch niedrige Insulinspiegel hohe IGFBP1-Spiegel (6).

Während das Geburtsgewicht positiv mit dem IGF1-Spiegel korreliert, besteht ein inverser Zusammenhang zum IGFBP1. IGFBP4 ist das einzige Bindungsprotein, das immer die Aktivität der IGFs hemmt. Der Serumspiegel ist aber extrem niedrig. IGFBP3 ist das Hauptbindungsprotein für IGF1 ab dem Zeitpunkt der Geburt. Auch hier wirken extrem hohe Spiegel hemmend auf die Wirkungen der IGFs. Diese Variante ist – sofern normale Plasmaspiegel vorliegen – in der Lage, die Wirkung von IGF zu verstärken. IGFBP6 bindet spezifisch IGF2. Seine Wirkungen sind unterschiedlich, einerseits ist es antiproliferativ, andererseits fördert es die Tumorgenese (6, 68).

4.3.2 IGFs und IGFBPs in der diabetischen Schwangerschaft

4.3.2.1 Mütterliche Veränderungen

Wie schon oben beschrieben steigen die mütterlichen Konzentrationen der IGFs in der NSS an und korrelieren mit dem Geburtsgewicht. Dieser Mechanismus ist wichtig, da IGFs für das Wachstum und die Differenzierung foetaler Gewebe und der Plazenta eine Rolle spielen. IGFs werden Wachstumshormon-abhängig gebildet und an IGFBP gebunden – dies verlängert die Verfügbarkeit und moduliert die Aktivität von IGFs. Im foetalen Blut ist IGFBP1, ab der Geburt IGFBP3 das vorherrschende Bindungsprotein (13, 68-70).

Da IGFBP1 negativ mit dem Geburtsgewicht in Zusammenhang steht, wird diesem Bindungsprotein eine wachstumshemmende Wirkung – also eine Hemmung der IGF1 und -2 Wirkung zugeschrieben. Dass IGFBP3 auch in Zusammenhang mit foetalem Wachstum steht zeigen Studien, die in LGA Kindern erhöhte und in Kindern mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) verminderte IGFBP3-Spiegel fanden. Mütterlicher Diabetes führt durch Hyperglykämie und foetaler Hyperinsulinämie zu gesteigertem foetalen Wachstum. Insulin wird im Pankreas des Foeten ab der 10. SSW gebildet, aber die steigende Konzentration der Plasmaglukose ist nur ein schwacher Stimulus, daher regeln den Glukosehaushalt im Foeten hauptsächlich die IGFs – vor allem IGF2. Insulin ist auch ein wichtiger Regler der IGFBP-Produktion. Es hemmt die BP1 und stimuliert die BP3-Bildung (13, 69, 70).

In seinem Review betont Lauszus (71), dass die optimierte Therapie der Mutter trotzdem zu gesteigerter Makrosomie führt und IGF1 dabei eine wichtige Rolle spielt.

Yan-Jun et al. (69) weisen darauf hin, dass auch IGF2-Konzentrationen in der Spätschwangerschaft bei Müttern erhöht sind und IGF2-Werte im Nabelschnurblut sehr

wohl mit dem Geburtsgewicht korreliert – im Gegensatz zu Hall et al. (13), die diesen Zusammenhang nicht fanden. IGF2 Spiegel sind außerdem erhöht bei LGA Kindern im Vergleich zu AGA Kontrollen. In ihrer Studie untersuchten Yan-Jun et al. auch die IGF Spiegel und Spiegel von IGFBP1-3 von T1D und NT1D Müttern im Vergleich zu NSS. Alle Mütter mit DM wurden während der Schwangerschaft mit Insulin therapiert. Bei Müttern stiegen die IGF1 und 2 Spiegel während der Schwangerschaft bis zum 3. Trimester an und erreichten spätestens 1 Woche nach der Geburt wieder das Ausgangsniveau. Weder vor der Schwangerschaft noch während der Schwangerschaft wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden. IGFBP1 Spiegel waren bei allen Schwangeren, wie auch Hall et al. (13) es beschrieben hatten, im Vergleich zu nicht-Schwangeren erhöht, in dieser Studie fand sich jedoch ein signifikant höherer Spiegel bei T1D als NSS sowohl vor, als auch während der Schwangerschaft. IGFBP2 war bei allen Schwangeren niedriger als vor der Schwangerschaft ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. IGFBP3 hat eine hochmolekulare und eine niedermolekulare Isoform. In der Schwangerschaft weicht die hochmolekulare der niedermolekularen Form, die eine höhere Aktivität aufweist. Dieses Phänomen wurde in allen Gruppen beobachtet.

Gibson et al. (72) fanden in der Schwangerschaft die weniger phosphorylierten IGFBP1 (lpIGFBP1) vermehrt an. Diese binden IGFs jedoch weniger stark wie die normalerweise vorherrschenden hoch phosphorylierten IGFBP1s (hpIGFBP1) und erklären damit die erhöhte Bioverfügbarkeit von IGFs für das foetale Wachstum. Bei allen Schwangeren steigen die gesamt IGFBP1-Spiegel im Laufe der Schwangerschaft an und sind bei Frauen mit T1D signifikant erhöht im Vergleich zu NSS. Dies gilt sowohl für hp- als auch lpIGFBP1, welches in der Schwangerschaft – auch in NSS – ansteigt und nach der Geburt kaum nachweisbar ist. Die bei T1D verminderten portalen Insulinspiegel – als Zeichen der verminderten Sekretionleistung der β -Zellen – und damit der Wegfall der Hemmung der IGFBP1-Produktion werden dafür verantwortlich gemacht. IGF1 und IGF2 waren bei allen Schwangeren erhöht, jedoch nicht unterschiedlich in den Gruppen. In dieser Studie waren die hpIGFBP1-Spiegel die besten Anzeichen für das Geburtsgewicht und sie korrelierten negativ damit. Positiv mit dem Geburtsgewicht korrelierten hier die IGF2 Spiegel der Mutter, für IGF1 wurde kein Zusammenhang nachgewiesen.

4.3.2.2 Foetale Veränderungen

In einer alten Studie von Hall et al. (13) wurden die IGF1- und IGF2-Spiegel und die Spiegel der IGFBP (hier waren erst 2 bekannt) in Müttern und Kindern von NSS und DM gemessen. Die Diabetesgruppe umfasste T1D und T2D Frauen mit Diät- und Insulintherapie (Gr. 3) und die GDM Gruppe wiederum Frauen mit Diättherapie (Gr. 1) und Frauen mit Diät- und Insulintherapie (Gr.2). NSS waren der Gr. 4 zugeteilt. Von den diabetischen Müttern hatte kein Kind Makrosomie und die HbA_{1c}-Werte waren annähernd gleich (ca. 6,6%).

Die IGFBP-Spiegel sind bei allen Schwangeren im Vergleich zu nicht-Schwangeren um das 5-fache erhöht, die IGF1 Spiegel um das 2 bis 3-fache. Bei beiden Parametern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt. Tendenziell waren die IGFBP Spiegel in Gr. 3 am höchsten und in Gr. 2 am niedrigsten, die IGF1 Spiegel demnach am höchsten in Gr. 2. Bei den Neugeborenen der Gruppen fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf IGFBP und IGF1, die IGF2 Spiegel waren jedoch in allen Diabetesgruppen um bis zu 50% höher als in NSS. Hall et al. (13) fanden eine positive Korrelation von Geburtsgewicht und mütterlichem IGF1 im 3. Trimester und einen negativen Zusammenhang von Geburtsgewicht und mütterlichem IGFBP Spiegel. Entgegen vielen Meinungen korrelieren weder die foetalen IGF1- und IGF2- Spiegel, noch das foetale IGFBP mit dem Geburtsgewicht. Das beste Anzeichen für das Geburtsgewicht ist das Verhältnis von IGF1 zu IGFBP. Bei hohen IGF1 und niedrigen IGFBP Spiegeln kann mit einem hohen Geburtsgewicht gerechnet werden.

Auch die foetalen IGFs und IGFBPs wurden von Yan-Jun et al. (69) untersucht. Im Vergleich zu den Müttern wiesen alle Kinder niedrigere IGF-Spiegel auf, in allen DM Gruppen waren sowohl die IGF1 als auch IGF2 Spiegel im Vergleich zu NSS erhöht. IGFBP1 war auch hier in Kindern von T1D signifikant erhöht im Vergleich zu NT1D und NSS und auch IGFBP3 war in den DM Gruppen höher als bei NSS. IGFBP2 Spiegel sind bei Kindern 10mal höher als bei ihren Müttern, aber es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden.

In dieser Studie korreliert – anders als bei Hall et al. (13) – in allen Gruppen foetales IGFBP3 mit den foetalen IGF1- und IGF2-Spiegeln und diese wiederum mit dem Geburtsgewicht (vor allem IGF1), Plazentagewicht (vor allem IGF2) und mütterlichem

HbA_{1c}. Keine Korrelation wurde hingegen für das Geburtsgewicht und die mütterlichen IGFs und IGFBPs, sowie die foetalen IGFBPs gefunden.

Im Gegensatz zu den vorigen Studien fanden Loukovaara S. et al. (70) im Nabelschnurblut von T1D Neugeborenen verminderte IGFBP1 Spiegel, aber keinen signifikanten Unterschied bei den IGFBP3 Spiegeln – T1D hatte aber eine Tendenz zu höheren Werten. Die logische Erklärung hierfür liegt in den erhöhten foetalen Insulinspiegeln, die die Produktion von IGFBP1 inhibieren. In der T1D Gruppen korrelieren IGFBP1 negativ und IGFBP3 positiv mit dem Geburts- und dem Plazentagewicht. In der NSS Gruppe korreliert nur IGFBP1 negativ mit dem Plazentagewicht.

Während Gibson et al. (72) nur Mütter mit T1D in die Studie aufnahmen, erweiterten Loukovaara M. et al. (73) die Kohorte um GDM mit Insulintherapie und untersuchten das Nabelschnurblut der Neugeborenen. Die Spiegel von hpIGFBP1 waren im Vergleich zu NSS bei beiden diabetischen Gruppen signifikant erniedrigt, während es in Bezug auf lpIGFBP1 keine Unterschiede in den Gruppen gab. In den diabetischen Gruppen korrelierten sowohl hp-, als auch lpIGFBP1 negativ mit dem Geburtsgewicht, in der NSS Gruppe konnte dies nur für lpIGFBP1 nachgewiesen werden. Die erniedrigten hpIGFBP Spiegel und die damit verbundene verminderte IGF1-Bindung könnte für die Makrosomie in Kindern von diabetischen Müttern verantwortlich sein.

Auch Lindsay et al. (74) fanden im Nabelschnurblut von GDM und T2D Neugeborenen signifikant erniedrigte IGFBP1-Spiegel – wie auch Loukovaara S. et al. (70) – und erhöhte IGF1-Spiegel, wobei nur Werte von GDM im Vergleich zu NSS signifikant erhöht waren. Auch hier ging man davon aus, dass die erhöhten Insulinspiegel die Produktion von IGFBP1 im Foeten hemmten. Foetales IGF1 korrelierte positiv und foetales IGFBP1 negativ zum Geburtsgewicht in allen Gruppen. In dieser Studie trat jedoch erhöhtes Gewicht und Alter, erhöhte Parität und höhere Sektiorate als wichtiger Unterschied von GDM und T2D auf. Eine Studie von Nelson et al. (75) zeigte einen positiven Zusammenhang von foetalem IGF1 zu foetalen HDL-Spiegeln und einen negativen zu Triglyceridspiegeln. Diese Zusammenhänge galten für Neugeborene von T1D und NSS.

In einer anderen Studie von Lindsay et al. (55) fanden sich bei Kindern von T1D keine Unterschiede in den IGF1 und IGFBP3 Spiegeln. Die Geburt war bei T1D allerdings im Durchschnitt 2 Wochen früher. Hier gibt es einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und sowohl IGF1 als auch IGFBP3.

Hayati et al. (76, 77) zeigten mit ihren beiden Studien einen positiven Zusammenhang von IGF1 und einen negativen von IGF1R-Expression in Dezidua, Synzytio- und Zytotrophoblasten zu neonataler hypertropher Cardiomyopathie des Septums (sHCM) bei diabetischen Schwangerschaften. Nur unzureichende Therapie des mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft führt nach der Geburt bei den Kindern zu Hypoglykämie-Episoden mit Risiko eines Hirnschadens und hypertropher Cardiomyopathie. (76) IGF1 ist zwar nicht plazentagängig (77), trotzdem besteht hier ein positiver Zusammenhang zum Geburtsgewicht (76). Im Vergleich zu NSS weisen alle diabetischen Schwangeren (GDM, IGT und präexistenter Diabetes Typ 1 oder 2) im 3. Trimenon höhere IGF1 Spiegel auf und Mütter von Kindern mit sHCM im Vergleich dazu nochmals erhöhte. (76) Im Gegensatz dazu wird in der Plazenta von diabetischen Frauen (GDM mit Therapie und IGT) deren Foeten sHCM entwickelten IGF1R vermindert exprimiert. (77)

4.3.3 Zusammenfassung

In der foetalen Zirkulation spielen die IGFs und IGFBPs eine wichtige Rolle für das Wachstum und die Differenzierung der Gewebe. Das vorherrschende IGFBP im Foeten ist IGFBP1, während ab der Geburt bis ins Alter IGFBP3 das Hauptbindungsprotein ist.

Bei Neugeborenen von diabetischen Müttern gab es unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien zeigten keinen Unterschied im Vergleich zu Neugeborenen von NSS in Bezug auf IGF1 (13, 55), einige fanden IGF1 erhöht (69, 74), und andere IGF2 erhöht (13, 69). IGFBP3 fand sich einmal bei Neugeborenen von DM erhöht (69) und einmal ohne Unterschied (55), IGFBP1 war ebenfalls einmal erhöht (69) und teilweise auch erniedrigt (70, 73, 74). Verminderte IGFBP1-Konzentrationen und erhöhte IGFBP3-Konzentrationen bei Neugeborenen diabetischer Mütter ließen sich durch erhöhte Insulinwerte erklären. Insulin hemmt ja die IGFBP1-Bildung und steigert die des IGFBP3.

Foetales IGF1 und IGF2 korrelierten mit dem Geburtsgewicht (55, 69, 74).

In folgender Tabelle sind die Konzentrationsänderungen der IGFs und IGFBPs bei NSS, GDM, T2D und T1D zusammengefasst.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Veränderungen mütterlicher und foetaler IGF- und IGFBP-Konzentrationen

	Mütterliche Veränderung	Foetale Veränderung
IGF1	• ↑ bei DM (69, 76) • Kein Unterschied NSS und DM (13, 72)	• ↑ bei DM (69, 74) • Kein Unterschied DM und NSS (13, 55)
IGF2	• Kein Unterschied NSS und DM (69)	• ↑ bei DM (13)
IGFBP1	• ↑ bei DM (69, 72)	• ↑ bei T1D im Vergleich zu GDM (69) • ↓ bei T1D (70), bei GDM und T2D (70, 73, 74)
IGFBP2	• Kein Unterschied (69)	• Kein Unterschied NSS und DM (69)
IGFBP3	• Kein Unterschied (69)	• ↑ bei DM (69) • Kein Unterschied (55, 70)
IGFBP4-6	• Keine Ergebnisse vorhanden	• Keine Ergebnisse vorhanden

4.4 Ghrelin

4.4.1 Allgemeines

Ghrelin bedeutet Growth Hormone Releasing Inducing, wirkt also fördernd auf die Ausschüttung von Wachstumshormon. Ghrelin ist ein Peptidhormon, das vor allem in den Magendrüsen, in den Gr-Zellen, gebildet wird. Aber auch der übrige Gastrointestinaltrakt, der Hypothalamus, die Hypophyse, Plazenta und die Niere können Ghrelin sezernieren (3, 16). Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass auch das foetale Pankreas Ghrelin produzieren kann (78).

Das Hormon bindet an eigene Rezeptoren, die Phospholipase C Aktivität besitzen. Es wirkt so auf das exokrine Pankreas, die Hypophyse und den Hypothalamus. Die Freisetzung von Wachstumshormon und ACTH und des Neuropeptids Y wird gefördert. Über NPY wird der Appetit gesteigert. Folge ist die vermehrte Gewichtszunahme durch Steigerung der Nahrungszufuhr. Es ist der Gegenspieler von Leptin, Insulin, Neuropeptid YY – das vor allem im Dünndarm sezerniert wird – und erhöht die Spiegel von Glukose und Lipiden im Blut (3). Reize für die gesteigerte Freisetzung von Ghrelin sind sinkende Glukosespiegel, vor allem im Magen. Neben der Appetit steigernden Wirkung verringert Ghrelin den Energieumsatz, fördert die Magensäuresekretion und die Magenentleerung (16).

4.4.2 Ghrelin in der diabetischen Schwangerschaft

4.4.2.1 Mütterliche Veränderungen

Riedl et al. (79) zeigten in ihrer Studie, dass im 2. Trimester der Schwangerschaft die Ghrelinspiegel der Mütter im Vergleich zu postpartalen Kontrollen erniedrigt sind, es aber keinen signifikanten Unterschied zwischen NSS, gestörter Glukosetoleranz (IGT) und GDM gibt. In allen Gruppen wurde auch eine verminderte Suppression von Glukose auf die Ghrelinfreisetzung beobachtet, jedoch fand sich kein Zusammenhang zu BMI und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Das Faktum, dass weder bei IGT noch GDM die Ghrelinspiegel niedriger als bei NSS sind, deutet auf ein negatives Feedback von GH/IGF1 hin.

Ghrelin steht in engem Zusammenhang mit Body Mass Index (BMI) und Glukosespiegeln. Es ist in der Lage Insulinfreisetzung zu hemmen und so den Blutzuckerspiegel zu heben. Umgekehrt wird Ghrelin durch hohe Blutzuckerspiegel und hohe Insulinspiegel gehemmt.

4.4.2.2 Foetale Veränderungen

Farquhar et al. (78) untersuchten Neugeborene von Müttern mit und ohne GDM und teilten die Kohorten außerdem in Small for Gestational Age (SGA), Appropriate for Gestational Age (AGA) und Large for Gestational Age (LGA) ein. Sie stellten keinen Zusammenhang zwischen Ghrelinspiegeln und Geschlecht, Steroidtherapie vor der Geburt und mütterlichem Diabetes fest. Aber die Ghrelinspiegel waren in SGA Kindern deutlich höher als in AGA und LGA. Außerdem fand man einen negativen Zusammenhang zwischen Ghrelin und Glukosespiegeln und dem Geburtsgewicht. Dieser Zusammenhang war in Bezug auf Insulin hier zwar vorhanden, aber nicht signifikant. SIH fand sich hier ebenfalls mit erhöhten Ghrelinspiegeln assoziiert.

Diese Studie konnte jedoch den Effekt von Hyperglykämie – induziert durch schlecht eingestellten mütterlichen Diabetes – auf die Ghrelinproduktion nicht zeigen. Man geht aber hier davon aus, dass die erhöhten Ghrelinspiegel in SGA Kindern wichtig für die postpartale Nahrungsaufnahme und das Wachstum sind.

Auch Ng et al. (80) fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Ghrelin- und Insulinspiegeln, sowie zu Leptin, anthropometrischen Daten und Gestationsalter. Die Spiegel differieren auch nicht zwischen Frühgeburt und Geburt zum normalen Zeitpunkt. In der Spätschwangerschaft kommt Ghrelin eine wichtige Rolle für das Wachstum und den Stoffwechsel zu. Das zirkulierende Ghrelin stammt hier aber von foetalem Gewebe, da die mütterliche Hormonausschüttung mit dem 2. Trimester – genauer ab der 18. Schwangerschaftswoche – abnimmt. (78, 79) Ng et al. (80) verweisen auch darauf, dass Ghrelin nach der Geburt – wenn die Nährstoffzufuhr durch die Mutter wegfällt – den Appetit und den Glukosehaushalt regelt.

In einer zweiten Studie von Ng et al. (57) werden die Auswirkungen von Diabetes auf den Ghrelinspiegel der Foeten beurteilt. Die Ghrelinspiegel sind in beiden Diabetes-Gruppen (T1D und GDM) vermindert, wobei T1D auch niedrigere Spiegel im Vergleich zu GDM aufweist. Hier fand sich nun ein Zusammenhang zwischen anhaltend hohen Insulin- und niedrigen Ghrelinspiegeln, der erklärt, dass Insulin – wie auch Glukose – durchaus die Ghrelinsekretion beeinflusst. Ng et al. postulieren somit erstmals, dass die niedrigen Ghrelinspiegel bei Kindern von Müttern mit Diabetes postnatal von Vorteil sind, da sie die Nahrungsaufnahme reduzieren und somit die ohnehin makrosomen Kinder nicht noch mehr Gewicht – also Fettmasse – zunehmen. Weibliche Neugeborene haben außerdem

höhere Ghrelinspiegel und auch Leptinwerte als männliche, und Neugeborene von T1D Müttern zeigen negative Korrelation von Ghrelin- zu Resistinspiegeln. Ghrelin inhibiert somit auch die Resistinfreisetzung aus weißem Fettgewebe.

Die Studie von Chanoine et al. (81) zeigt, dass weder Geschlecht noch Ethnizität einen Einfluss auf die Ghrelinkonzentration im Nabelschnurblut haben. Damit widerlegten sie Meinungen, dass Ghrelin eine Rolle bei Unterschieden des Körperbaus von Asiaten und Kaukasiern spielt.

4.4.3 Zusammenfassung

In der foetalen Zirkulation fand eine Studie (57) die Ghrelinkonzentrationen von Neugeborenen diabetischer Mütter vermindert im Vergleich zu NSS und eine keinen Unterschied (78).

Vergleicht man SGA-Neugeborene mit LGA-Neugeborenen, so weisen erstere höhere Ghrelinspiegel auf (78). Das Geschlecht und die Ethnizität haben keinen Einfluss auf die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut (81).

4.5 Schilddrüsenhormone

4.5.1 Allgemeines

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 werden aus Thyrosin durch Jodierung gebildet. Gespeichert werden sie in der Schilddrüse durch Bindung an Thyreoglobulin, welches ebenfalls von Thyreozyten gebildet wird. Bei Bedarf wird aus dem Thyreoglobulin T3 und T4 ausgelöst und in die Blutbahn abgegeben (3, 12, 16).

Im Blut werden die Hormone an Albumin, Thyroxin bindendes Präalbumin (TBP) und Thyroxin bindendes Globulin (TBG) gebunden und so kann die Halbwertszeit gesteigert werden (3). Die Bildung von Transportproteinen wird durch Krankheit beeinflusst und ändert damit den Gesamt T3/T4 Spiegel – nicht jedoch den Spiegel von freiem T3/T4. TBG findet sich erhöht unter anderem bei Schwangerschaft, akuten Lebererkrankungen und Östrogeneinnahme. Verminderte Serumspiegel finden sich bei nephrotischem Syndrom, chronischen Lebererkrankungen und Androgeneinnahme (15). Im Allgemeinen finden sich jedoch nur 0,5% der Hormone als freie Form im Serum (3).

Geregelt wird die Freisetzung der Hormone über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Das aus dem Hypothalamus stammende Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) wird pulsatil freigesetzt mit einem Maximum um Mitternacht und stimuliert die Freisetzung von Thyreotropin (auch Thyroidea stimulierendes Hormon TSH), welches wiederum auf die Schilddrüse wirkt. TSH fördert nicht nur die Freisetzung von T3 und T4 – durch Endozytose von Thyreoglobulin aus dem Kolloid – sondern auch das Schilddrüsenwachstum und fördert die Aufnahme von Jod in die Thyreozyten. Über einen negativen Rückkoppelungsmechanismus hemmen T3 und T4 die Freisetzung von TRH aus dem Hypothalamus, von TSH aus der Hypophyse und sie verringern die Rezeptordichte von TRH-Rezeptoren an der Hypophyse (12).

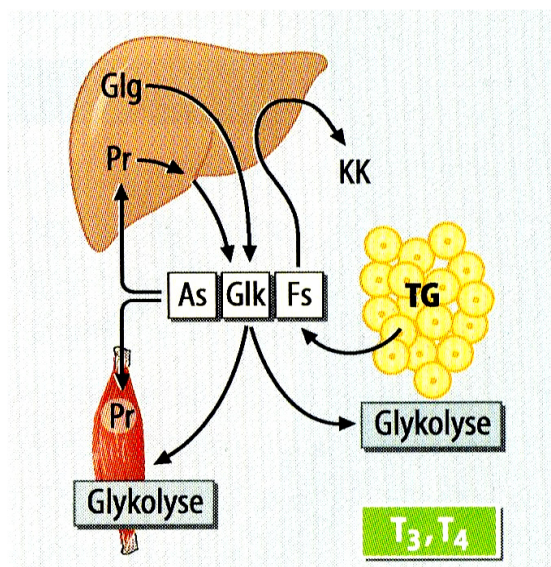
Die TRH-Freisetzung wird durch ADH und α -adrenergen Substanzen erhöht (3). Die TSH-Ausschüttung wiederum wird durch Somatostatin (SIH), Dopamin und Glukokortikoide gehemmt, sowie durch Noradrenalin, Östrogene (16) und Prolaktin (15) gefördert. Letzteres erklärt auch den erhöhten TSH Spiegel bei stillenden Müttern. Beim Neugeborenen stimuliert Kälte die TRH Sekretion um die Körpertemperatur an die Umgebungstemperatur anzupassen. Dies geschieht über UCP3 im braunen Fettgewebe. Schilddrüsenhormone erhöhen die Empfindlichkeit dieser Entkopplerproteine für

Katecholamine und erhöhen so – wie schon oben beschrieben – die Wärmeproduktion (3, 12).

T3 und T4 werden von der Schilddrüse nicht in gleichen Mengen sezerniert. Je nach Literaturangaben schwanken die Zahlen, aber T4 wird von der Schilddrüse bis zu 10mal mehr sezerniert als T3. Die aktive Form ist jedoch T3, sodass in der Peripherie Dejodinasen T4 in T3 überführen. 80% dieser Aktivierung wird in Leber und Niere durch die Dejodinase 1 bewerkstelligt. Diese Dejodinasen – vor allem aber Dejodinase 3 – inaktiviert auch die Hormone in dem sie T4 in reverses T3 (rT3) überführt und T3 in T2. Beide Metaboliten sind inaktiv (3).

Schilddrüsenhormone sind wichtig für die körperliche und geistige Entwicklung, aber auch für Stoffwechselprozesse. Die Hormone sind lipophil, passieren also die Zellmembran und binden an die Rezeptoren im Zellkern (12). Rezeptoren finden sich in fast allen Zellen, vor allem aber in Gehirn, Leber, Niere und Herz (15). Die Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren und regulieren über Bindung an Regulatorproteine die Transkription von Genen. Während der intrauterinen Hirnentwicklung spielt T3 eine wichtige Rolle. Unter T3 Einfluss wird der Nerve Growth Factor (NGF) exprimiert (15), der wiederum für das Auswachsen von Dendriten und Axonen, sowie die Bildung von Synapsen und Myelinscheiden ist (16). Die Wirkung des Wachstumshormons und der IGFs ist reduziert. Das Knochenwachstum ist gestört und die Lungenreife ist reduziert, durch gestörte Bildung der Surfactant-bildenden Alveolarzellen Typ 2 (15).

Abbildung 10: Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel (16)



Glk	Glukose
As	Aminosäuren
Fs	Freie Fettsäuren
TG	Triglyceride
Pr	Proteine
Glg	Glykogen
KK	Ketonkörper

Auf den Stoffwechsel wirken Schilddrüsenhormone in euthyreoten Spiegel n eher anabol – also wachstumsfördernd. Sie steigern den Appetit, fördern die enterale Nährstoffresorption – vor allem von Glukose – und erhöhen die Darmmotilität. Sie sind lipolytisch, hepatisch glykogenolytisch und fördern die Gluconeogenese. Die Proteinsynthese aus Aminosäuren ist gesteigert und in den Zellen wird vermehrt Glukose aufgenommen und abgebaut. Es steigen somit die Spiegel der freien Fettsäuren und von Glukose, durch Abnahme der Insulinwirksamkeit wirken Schilddrüsenhormone aber eher diabetogen. Bei Hyperthyreose kommt es daher zu einer Glukosetoleranzstörung. Durch vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren wird trotz gesteigerter Cholesterinsynthese der Cholesterinspiegel gesenkt. Es kommt auch zur gesteigerten Galleproduktion aus Cholesterin. Mit LDL wird Karotin transportiert, das nun vermehrt in Vitamin A umgewandelt wird (3, 16).

Der Energieverbrauch wird durch T3 gesteigert. Vor allem in Herz, Skelettmuskel, Leber, Niere und Haut (15) steigt der Sauerstoffverbrauch durch Steigerung der Na-K-ATPase und erhöhte Bildung von Entkopplerproteinen (vor allem UCP 3) im Skelettmuskel – welche auch die Wärmebildung erhöhen (16). Durch den erhöhten Energie- und Sauerstoffverbrauch kommt es zur peripheren Vasodilatation und zur Steigerung der Erythropoese um mehr Sauerstoff in die Peripherie zu transportieren. Schilddrüsenhormone sensibilisieren das Kreislaufsystem für Katecholamine, sie fördern die Bildung von β_1 -Rezeptoren und steigern so die Inotropie und die Chronotropie und den Blutdruck. Die neuromuskuläre Erregbarkeit wird gesteigert, was wiederum zur Steigerung der Reflexe führt. In der Niere werden der renale Blutfluss, die Gesamtfiltrationsrate und die Transportkapazität des Tubulus erhöht. Die Hautentwicklung wird gefördert und die Produktion von Hautanhangsgebilden nimmt zu (3, 16).

In der NSS steigen die mütterlichen Gesamtspiegel von T4 und T3 kontinuierlich an. Auch die Bildung von TBG ist erhöht, sodass mehr Hormon gebunden wird. In der Schwangerschaft kommt vor allem die diabetogene Wirkung durch die vermehrte Glukoseaufnahme im Darm, die gesteigerte Lipolyse und die vermehrte Aufnahme und Abbau von Glukose in der Fettzelle zum Tragen (6). Durch die hohen HCG-Spiegel in der Frühschwangerschaft sinken die TSH-Spiegel der Schwangeren. Auch bei Erkrankungen wie der Blasenmole und dem Chorionkarzinom kommt es durch Kreuzreaktion von HCG an den TSH-Rezeptoren und durch den negativen Rückkoppelungsmechanismus zum Absinken des TSH-Spiegels (15).

4.5.2 Schilddrüsenhormone in der diabetischen Schwangerschaft

4.5.2.1 Foetale Veränderungen

Es gibt zahlreiche Studien, die die Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft untersuchten und in Verbindung mit Erkrankungen stellten.

So fanden Herbstman et al. (82) heraus, dass das TSH im Nabelschnurblut bei Geschlechtskrankheiten und Alkoholgenuss in der Schwangerschaft, bei Sectio und Multipara (je mehr Kinder die Frau geboren hat, desto niedriger ist das TSH) erniedrigt ist und bei Asiaten und männlichen Foeten erhöht. Bei letzteren ist hingegen das T4 vermindert, wie auch bei zunehmendem Alter der Mutter und SIH/ Präeklampsie. Im Gegenzug dazu finden sich erhöhte T4 Werte bei Gestationsdiabetes und Schilddrüsenmedikation. Auch viele andere Medikamente, Keime und Chemikalien beeinflussen die Schilddrüsenfunktion. Wichtig dabei ist, wann die Funktionsstörung auftritt und ob sie mit einer kritischen Zeit der Entwicklung des Foeten zusammenfällt. Zur Ausbildung und Differenzierung des ZNS braucht man ausreichend wirksames T3. Dies fördert das Wachstum, die Wanderung und Differenzierung der neuronalen Zellen.

Ältere Studien haben die Auswirkungen von mütterlichem Hypothyreoidismus auf die geistige und neuromuskuläre Entwicklung der Kinder untersucht. Es wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen mütterlichen freien T4-Spiegeln im 1. Trimenon und verminderten Neonatal Behavioral Assessment Scale (83) beziehungsweise Bayley Psychomotor Developmental Index (84) bei den Kindern hergestellt. Die mütterlichen TSH-Spiegel waren normal (83) und nach der 12. Schwangerschaftswoche wurden keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen neuronaler Entwicklung der Kinder und niedrigen T4-Spiegeln der Mütter beobachtet (83-85). Dass die Signifikanz nur bis zum Ende des 1. Trimesters beobachtet wurde liegt an der foetalen Schilddrüsenentwicklung. Diese beginnt in der 10.-12. Schwangerschaftswoche und ab der 12.-14. Woche ist der Foetus in der Lage eigenes T4 zu produzieren (84, 85). Bis zu dieser Zeit ist der Foetus abhängig von der mütterlichen Hormonbildung (85).

Idris et al. (85) brachten die mütterliche Hypothyreose auch in Verbindung mit erhöhten Abortraten, Totgeburten, angeborene Fehlbildungen, SIH, postpartale atonische Nachblutungen und foetalem Stress.

Wilker et al. (86) haben in ihrer Studie den Schilddrüsenhormonstatus von Müttern mit Diabetes mellitus und ihren Neugeborenen im Vergleich zu gesunden Müttern und deren Neugeborenen untersucht. Sie fanden keine Veränderungen der foetalen TSH-Spiegel, wie auch Herbstman et al. (82) und Ward et al. (87). Franklin et al. (88) fanden neben unveränderten foetalen TSH-Spiegeln auch freies T4, gesamt T4 und T3, rT3 und TBG bei den Foeten durch Diabetes der Mutter unverändert.

Mütter mit Diabetes hatten signifikant erniedrigte T3- und T4-Konzentrationen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Bei Neugeborenen von diabetischen Müttern hingegen wurden in der Studie von Wilker et al. (86) signifikant erniedrigte T3-Spiegel und auch erniedrigte T4-Spiegel – signifikant war hier aber nur der postpartale 2h Wert – im Vergleich zu den gesunden Kontrollen festgestellt. Die T4-Bindung war in beiden Gruppen normal, sodass man von einem Effekt des Diabetes auf die Sekretion und periphere Umwandlung von T4 im Foetus ausgeht, was auch in der Studie von Leung et al. (89) angenommen wird.

Direkt postnatal steigen sowohl die TSH, als auch die T3- und T4-Spiegel der Neugeborenen an, um nach einem Peak von 2 Stunden (T3 und TSH) bzw. 12 Stunden (T4) wieder abzufallen und nach einigen Tagen das normale Niveau zu erreichen. Bei Neugeborenen diabetischer Mütter wird die gleiche Kurve beobachtet, nur sind die Hormonspiegel von T3 und T4 niedriger als bei gesunden Kontrollen. Wilker et al. (86) assoziiert auch erstmals die niedrigen postpartalen T3-Spiegel der Neugeborenen mit neurologischen Defiziten dieser Kinder im späteren Leben und suggeriert dem niedrigen T3-Spiegel einen positiven Effekt auf die Verminderung des peripheren Sauerstoffverbrauchs.

Sowohl Leung et al. (89) als auch Lao et al. (90) fanden bei Neugeborenen von GDM-Müttern teilweise erhöhte TSH-Werte bei euthyreoten Hormonspiegeln und brachten sie in Verbindung mit vermehrtem intrauterinem Stress. Auch Chan et al. (91) fanden bei GDM erhöhte TSH-Werte bei den Neugeborenen, allerdings nur in multivariaten Analysen.

Leung verglich GDM mit erhöhtem TSH-Wert der Neugeborenen und GDM mit normalem TSH-Wert der Neugeborenen miteinander und fand signifikant erhöhtes Risiko für niedrigen 1-min Apgar Score, Geburtstrauma, behandlungsbedürftigem neonatalen Ikterus, Sepsis, Atemnotsyndrom, neurologische Defizite und gesamte perinatale Morbidität bei der Gruppe mit erhöhten TSH-Werten. Dabei spielte weder das Geschlecht, die Parität

noch der Geburtsmechanismus eine Rolle. Der Mechanismus dafür ist noch unklar. Bei SGA-Kindern finden sich erhöhte TSH-Spiegel bei verminderten T4-Werten auf Grund der vermehrten Hirn- und verminderten Schilddrüsendurchblutung durch intrauterine Hypoxie bei chronischem Stress. Bei Foeten diabetischer Mütter versagt aber auf Grund der Azidose der Regelungsmechanismus für die vermehrte Hirndurchblutung (89).

Deswegen nahmen auch schon Wilker et al. (86) an, dass der GDM direkte Auswirkungen auf die Hormonsekretion der Schilddrüse und auf die periphere Umwandlung von T4 in T3 hat. Einige Studien haben auch einen positiven Zusammenhang zwischen TSH- und Noradrenalin (NA)-spiegeln im Nabelschnurblut gezeigt (89). Chronischer Stress, wie beispielsweise durch Hypoxie mit Azidose und Hyperlaktatämie – vor allem bei Insulintherapierten Müttern – führt zu gesteigerter Sympathikusaktivität und wie schon oben beschrieben stimuliert NA die TSH Ausschüttung (89, 90). Kinder von GDM-Müttern zeigen postpartal Zeichen der Nebennierenmarkermüdung und reagieren auf Stress mit verminderter NA-Ausschüttung (89).

Lao et al. (90) fanden einen Zusammenhang zwischen foetalen TSH-Spiegeln und Geburtsmechanismus, Geburtsstress, Steißgeburt, foetale Wachstumsretardierung mit Azidämie und Hypoxie, Schilddrüsenmediaktion der Mutter, Alkohol und Gestationsalter. Auch sie führten das erhöhte TSH auf intrauterinen Stress zurück und fanden des Weiteren eine positive Korrelation zwischen foetalem TSH und Werten des mütterlichen oGTT nach 2h. Damit zeigten sie, dass die TSH-Spiegel der Neugeborenen auch in positiven Zusammenhang mit der Schwere der Glukoseintoleranz der Mütter – nicht aber mit der Therapieform des GDM – stehen und damit die TSH-Werte als Ausdruck der Glukoseintoleranz erhöht sind und nicht als Ursache des GDM (90).

4.5.3 Zusammenfassung

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Ergebnisse der Studien in Bezug auf die Schilddrüsenhormone sehr unterschiedlich waren. So fanden sich bei Neugeborenen diabetischer Mütter im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte TSH-Spiegel (89-91), verminderte T3-Spiegel (86) und in einer Studie erhöhte (82), in der anderen verminderte (86) T4-Spiegel.

Im Gegensatz dazu fanden einige Studien keine Auswirkungen von mütterlichem Diabetes (GDM und T1D) auf foetale TSH-Werte (87, 88) sowie T3- und T4-Spiegel (88-90).

Leung et al. (89) fanden eine Korrelation von foetalen TSH- und NA-Spiegeln und Lao et al. (90) zu dem 2h Wert des mütterlichen oGTT.

Einfluss auf foetale TSH-Werte haben der Geburtsstress, die Parität und ethnische Zugehörigkeit der Mutter und mögliche niedrige T3- und T4-Spiegel, sowie erhöhte NA-Werte. So finden sich erhöhte Werte bei vaginaler Geburt, Steißgeburt, bei Neugeborenen asiatischer Mütter und bei erstgeborenen Kindern. Dies könnte erklären, warum einige Studien erhöhte TSH-Werte, andere wiederum keinen Unterschied fanden.

4.6 Adipokinine

Fettgewebe ist nicht einfach nur ein Speicher für Nährstoffe. In den letzten Jahren haben immer mehr Studien gezeigt, dass Fettgewebe endokrin aktiv ist. Seine Hormone beeinflussen sowohl das Wachstum und die Differenzierung von Adipozyten, wie auch systemische Prozesse - Nahrungsaufnahme, Energiebereitstellung und Entzündung – und Stoffwechselaktivitäten (22).

In nachfolgender Tabelle möchte ich vorab alle bisher gefundenen Adipokinine und von den Fettgewebszellen sezernierten Zytokine auflisten, die bis April 2009 gefunden und die zumindest in einer Publikation erwähnt wurden.

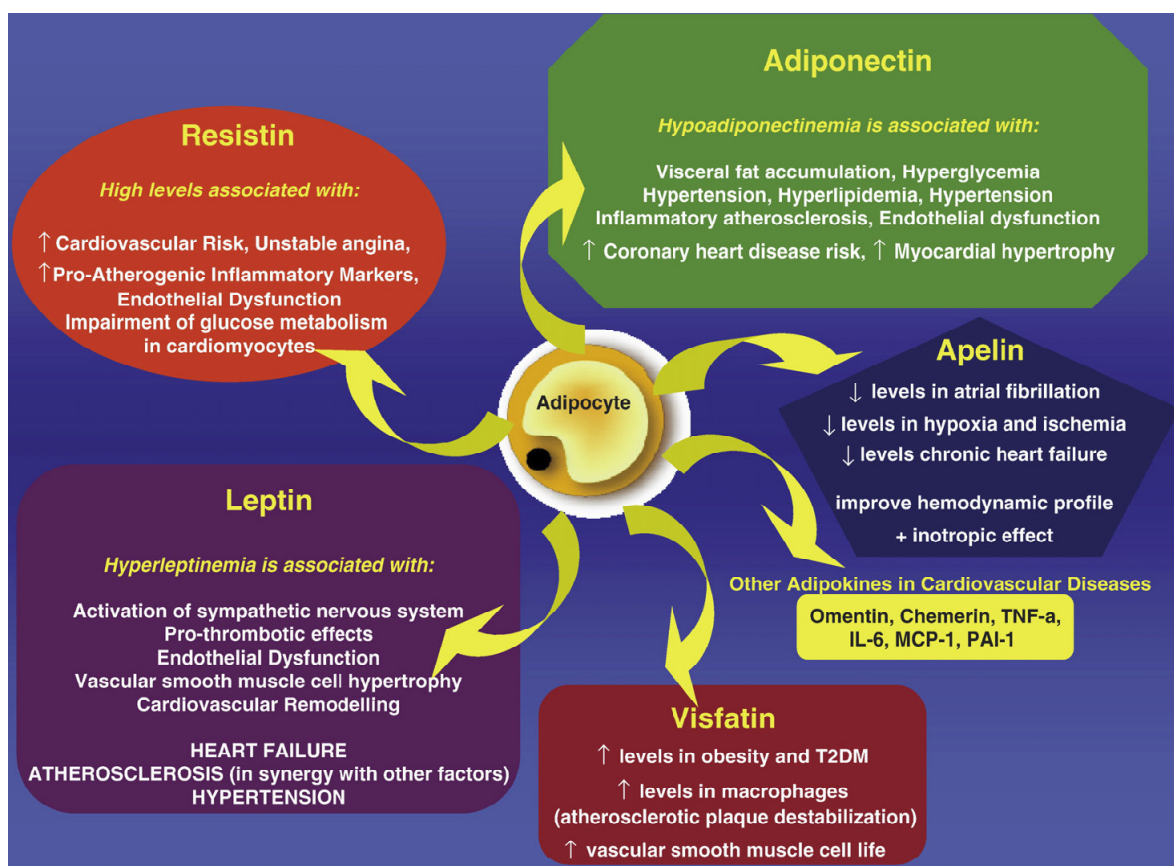
Tabelle 10: Liste der bis April 2009 gefundenen Adipokinine und von Adipozyten sezernierten Zytokine

Adipokinine:	Zytokine:
• Adiponektin • Adipsin • Angiopoietin • Apelin • Cartonektin • Chemerin • Hepcidin • Leptin • Lipocalin 2 • Omentin • Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 • Resistin • Retinol Binding Protein 4 • Serpin • Vaspin • Visfatin • Zn alpha2 Glykoprotein	Proinflammatorische: • IL-1,-6 und -8 • Interferon β und γ • Interferon-γ-inducible protein 10 • Monocyte chemotactic Protein-1 • Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) auch als Chemokinligand 5 bezeichnet • TNF-α Antiinflammatorische: • IL-1-Rezeptor Typ 2 • IL-1-Rezeptorantagonist • IL-4 und -10 • Soluble IL-1-Rezeptor • Soluble TNFR • Transforming growth factor β

Da es in Bezug auf Diabetes mellitus in der Schwangerschaft nicht für alle Hormone Daten gibt, liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf Adiponektin, Resistin, Visfatin und Chemerin. Leptin wurde bereits in Kapitel 4.1 gesondert bearbeitet.

Nachstehende Abbildung von Gualillo et al. (92) fasst die Hauptwirkungen der wichtigsten Adipokine zusammen und geht dabei besonders auf die Auswirkung von Konzentrationsveränderungen dieser Adipokine auf das kardiovaskuläre System ein. So erhöhen hohe Resistinkonzentrationen das Risiko für ein kardiovaskuläres Geschehen, eine instabile Angina pectoris und endotheliale Dysfunktion. Hohe Leptinkonzentrationen spielen eine Rolle in der Entwicklung der arteriellen Hypertension und Atherosklerose – wie auch hohe Visfatinkonzentrationen, wohingegen niedrige Adiponektinwerte das Risiko für eine Koronare Herzerkrankung erhöhen.

Abbildung 11: Hauptwirkungen der wichtigsten Adipokine auf das kardiovaskuläre System (92)



4.6.1 Adiponektin

Adiponektin gehört ebenfalls zu den vom Fettgewebe sezernierten Adipokinen und ist ein Peptidhormon. Weitere Bildungsorte sind neben den Fettzellen die Osteoblasten, Cardiomyozyten und Hepatozyten (92). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Adiponektinspiegel bei Adipositas und Insulinresistenz vermindert sind. Verabreichte man im Gegenzug dazu Adiponektin bei diesen Tieren, verbesserte sich die Glukoseaufnahme und Fettverbrennung in der Muskelzelle sowie die Insulinsensitivität in den Zielzellen. Die hepatische Glukoneogenese wurde vermindert und die Nahrungsaufnahme und Energiebereitstellung wird beeinflusst. Dem Hormon wird außerdem eine positive Wirkung auf die Insulinfreisetzung zugeschrieben (3, 9, 17, 28).

Auch beim Menschen fördert Adiponektin die Fettsäureoxidation und Glukoseaufnahme in die Zellen und hemmt die hepatische Glukoneogenese (28, 92). Hier sind ebenfalls die Adiponektinspiegel bei Adipositas und Insulinresistenz, Typ 2 Diabetes und metabolischem Syndrom erniedrigt. Es besteht ein inverser Zusammenhang, das heißt je schwerer die Adipositas, desto niedriger ist der Plasmaspiegel und er steigt bei Gewichtsreduktion und Einnahme von Medikamenten, die die Insulinsensitivität verbessern (28, 92). Ebenfalls erniedrigt sind die Adiponektinspiegel bei Insult, koronarer Herzkrankheit, Steatohepatitis, non-alkoholischer Steatosis hepatis und einigen Tumoren (17). Umgekehrt sind erniedrigte Adiponektinspiegel ein Risikofaktor für Atherosklerose, akutes Koronarsyndrom (93), Myokardinfarkt und ischämische cerebrovaskuläre Erkrankungen (17). Hohe Adiponektinspiegel minimieren das Risiko von Myokardinfarkt, koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom (92).

Im Plasma liegen 3 verschieden große Formen von Adiponektin vor, denen unterschiedliche biologische Aktivität nachgesagt wird. Molekular hochgewichtiges Adiponektin ist die aktive Form (28).

Die Wirkung entfaltet das Hormon über Bindung an spezifische Rezeptoren – Adiponektin-Rezeptor 1 (AdipoR1) und 2 (AdipoR2), welche wiederum die 5'Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) aktivieren. AdipoR1 wird von fast allen Zellen – vor allem aber Muskelzellen – AdipoR2 fast nur von der Leber exprimiert. AdipoR2 erhöht die hepatische Glukoseaufnahme durch vermehrte Expression von Genen, die die Glukoseaufnahme fördern, während Aktivierung von AMPK zu einer Verminderung der endogenen – vor allem hepatischen – Glukoseproduktion führt. Werden

beide Rezeptoren aktiviert verbessern sie die Insulinresistenz und die Fettsäureoxidation und senken die Triglyceridspiegel in der Leber. In Muskelzellen wird über AMPK-Aktivierung die Glukoseaufnahme und Fettsäureoxidation gefördert (92).

Fehlt AdipoR2 kommt es zur Insulinresistenz, während bei AdipoR1 Verlust im Tierversuch eine Zunahme der Fettleibigkeit, sowie verminderte Glukosetoleranz und reduzierter Grundumsatz beobachtet wurden. Ein weiterer Tierversuch zeigte jedoch bei Mäusen mit AdipoR2 Verlust eine Verbesserung der Glukosetoleranz bei normalem Gewicht und keine Gewichtszunahme bei fettreicher Kost, sowie eine Verbesserung des Grundumsatzes und der Insulinresistenz bei gleichzeitigem Leptinmangel. (28).

Adiponektin wirkt antientzündlich indem es die TNF- α und IL-6 Produktion reduziert, es verbessert die endotheliale Funktion durch Expression von Inter Cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) und Vascular Cell-Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) und wirkt antioxidativ. Es ist gefäßprotektiv durch erhöhte NO-Bildung, welche die Thrombozytenaggregation hemmt und vasodilatativ wirkt. In Summe wirkt Adiponektin somit antiatherogen (17).

Die Adiponektinausschüttung wird durch proinflammatorische Zytokine – wie TNF- α und IL-6 – gehemmt. Dies wiederum lässt vermuten, dass entzündliche Vorgänge eine Rolle bei Adipositas-induzierter Insulinresistenz spielen. Über einen negativen Feedback-Mechanismus reduziert Adiponektin selbst seine Produktion und die Expression des AdipoR2 (92).

4.6.1.1 Adiponektin in der diabetischen Schwangerschaft

Adiponektin fördert die Insulinsensitivität, wirkt antientzündlich und antiatherogen (54). Dieses Hormon spielt bei NSS für das Wachstum der Foeten eine Rolle. In NSS sind die mütterlichen Adiponektinspiegel nicht erhöht, andere Studien finden sie auch in NSS im Vergleich zu nicht Schwangeren vermindert. Bei Säuglingen sind die Adiponektinspiegel 2 bis 3 mal höher als die Werte bei Erwachsenen, wohl auch weil sie im Vergleich zu Erwachsenen und auch Kindern viel weniger Fettmasse besitzen (94).

4.6.1.1.1 Mütterliche Veränderungen

Vitoratos et al. (95) verglichen die Serumadiponektinwerte von Schwangeren des 2. Trimesters mit deren postpartalen Werten und suchten Unterschiede zwischen GDM und NSS. Adiponektinwerte bei NSS sind im 2. Trimester etwas höher als postpartal und nicht

mit dem Geburtsgewicht korreliert. Bei GDM finden sich sowohl im 2. Trimester als auch postpartal verminderte Adiponektinspiegel (95, 96), wobei auch die Abnahme des postpartalen Spiegels höher ist als bei NSS. In dieser Gruppe fand sich eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und Geburtsgewicht (95).

Retnakaran et al. (97) fanden bei Frauen mit GDM im Vergleich zu IGT und NSS verminderte Adiponektinspiegel. Sie fanden einen negativen Zusammenhang zu Nüchterninsulin, BMI, Glukosespiegel und südasiatischer Herkunft.

Ein ähnliches Ergebnis erzielten Gao et al. (33). In ihrer Studie fanden sich die mütterlichen Adiponektinkonzentrationen bei GDM im Vergleich zu NSS signifikant erniedrigt. In der Gruppe der Schwangerschafts-bedingten IGT waren die Adiponektinwerte niedriger als bei NSS, aber höher als bei GDM. Die Studie zeigte ebenfalls, dass mütterliche Adiponektinkonzentrationen mit der Fortdauer der Schwangerschaft abnehmen. Mütterliches Adiponektin korreliert negativ mit dem BMI und Werten des oGTT.

4.6.1.1.2. Foetale Veränderungen

Pirc et al. (56) fanden mit ihrer Studie heraus, dass eine Therapie des Diabetes mit Diät und Insulin Auswirkungen auf den Foetus hat. Sie teilten die GDM-Gruppe in die GDM Gruppe mit Therapie (GDMT; Diät und Insulin bei Bedarf) und ohne Therapie (GDMOT) und fanden im Nabelschnurblut von GDMT signifikant erniedrigte Adiponektinspiegel im Vergleich zu NSS und auch bei der GDMOT-Gruppe fanden sich niedrigere Adiponektinspiegel, aber höher als bei GDMT. Dass eine Therapie das Outcome der Kinder im Alter verbessern kann wird durch niedrigere Leptinkonzentration in der GDMT-Gruppe als in der GDMOT-Gruppe, und damit eine bessere Adiponektin/Leptin Ratio in der Gruppe mit Therapie gezeigt. Auch die Glukose ist in der GDMT-Gruppe im Vergleich zu NSS nicht signifikant erhöht oder erniedrigt, in der GDMOT- Gruppe finden sich jedoch deutlich erhöhte Glukosespiegel, welche mit Adipositas assoziiert sind. Neben zunehmender Adipositas können auch Katecholamine und TNF- α – durch intrauterinen Stress oft erhöht – sowie Glukokortikoide den Adiponektinspiegel senken.

Nelson et al. (38) fanden keinen Zusammenhang von Adiponektin und Geburtsgewicht. Bei ihnen korreliert der Fetal Weight to Placental Weight Ratio Index (FPI) mit den Adiponektinkonzentrationen der Neugeborenen sowohl in NSS, als auch T1D und es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen Adiponektin und Entzündungsmarkern.

Niedriger FPI wird vor allem durch erhöhtes Plazentagewicht verursacht, wie es bei schlecht eingestelltem Diabetes vorkommt. Hypoxie dürfte ein weiterer Grund für die niedrigen Adiponektinspiegel sein.

Atègbo et al. (54) wie auch Cortelazzi et al. (96) untersuchten die Adiponektinspiegel sowohl in Müttern als auch deren Neugeborenen. Bei Müttern mit GDM waren die Adiponektinspiegel im Vergleich zu NSS vermindert und zeigten einen negativen Zusammenhang mit Insulin- und Glukosespiegeln. In erstgenannter Studie waren alle Neugeborenen von GDM makrosom und wiesen ebenfalls erniedrigte Adiponektinspiegel auf im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bei diesen Kindern waren die Adiponektinspiegel allerdings negativ assoziierbar mit Insulinspiegel und BMI. In der Studie von Cortelazzi et al. (96) waren trotz nahezu identischem Gewicht die Adiponektinspiegel bei Neugeborenen von GDM vermindert.

4.6.1.2 Zusammenfassung

Bei Neugeborenen kann man zusammenfassend festhalten, dass sie, im Vergleich zu Erwachsenen, höhere Adiponektinspiegel aufweisen (94). Alle Studien fanden bei Neugeborenen diabetischer Schwangerer verminderte Adiponektinspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen (38, 54, 56, 96).

Es gab keine Korrelation von foetalem Adiponektin zum Geburtsgewicht. Eine Studie stellte keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern fest (94) und eine findet bei weiblichen Neugeborenen höhere Adiponektinwerte (96).

4.6.2 Resistin

Resistin ist ein Peptidhormon und zählt zu den Adipokinen. Beim Menschen wird es vor allem von mononukleären Zellen (Monozyten, Makrophagen) aber auch von Fettzellen, Muskel- und Pankreaszellen und der Plazenta sezerniert (15-17, 28, 98, 99).

Resistin stimuliert die Lipolyse und führt über endotheliale Aktivierung, Hochregulation von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Endothelin 1 zur endothelialen Dysfunktion. Es hat einen Einfluss auf die Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes (3) und führt vor allem zu hepatischer Insulinresistenz (9).

Die genaue Wirkung auf den Glukosehaushalt und die Funktion von Resistin beim Typ 2 Diabetes ist noch unklar, aber durch vermehrte TNF- α und IL-6 Sekretion könnte Resistin der fehlende Schlüssel sein zwischen der Entzündung und metabolischen Signalen durch Insulin. Resistin erhöht die Freisetzung von TNF- α und IL-6 in den mononukleären Zellen und im weißen Fettgewebe und triggert damit Entzündungsprozesse. Umgekehrt wirken TNF- α und IL-6 positiv auf die Freisetzung von Resistin (28).

Es wurden in zahlreichen Studien, von denen hier nur eine angeführt wird, positive Zusammenhänge zwischen Plasmaresistinspiegeln und Krankheitsaktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Schwere des septischen Schocks und der Koronaren Herzkrankheit und rheumatoider Arthritis gefunden (28).

Chen et al. (100) fanden in ihrer Studie keinen Unterschied in den Resistinkonzentrationen von T2D und von gesunden Probanden/innen.

In einer Studie von Nien et al. (101) sind in der normalen Schwangerschaft die Resistinkonzentrationen im Vergleich zu nicht-Schwangeren erhöht. Es findet sich außerdem ein positiver Zusammenhang von Resistinkonzentrationen und Gestationsalter – das heißt, dass mit dem Verlauf der Schwangerschaft auch die Resistinkonzentrationen steigen. Daraus lässt sich auch schließen, dass hauptsächlich die Plazenta für die Produktion dieses Hormones verantwortlich ist, was auch weitere Studien belegen (98, 99, 102, 103). Nien et al. (101) fanden keinen signifikanten Unterschied der Resistinkonzentrationen zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Schwangeren.

4.6.2.1 Resistin in der diabetischen Schwangerschaft

4.6.2.1.1 Mütterliche Veränderungen

Resistin-Spiegel sind laut einer Studie von Chen et al. (98) ab dem 3. Trimester erhöht und dabei in Frauen mit GDM höher als bei NSS. Nach der Geburt fallen die Werte in beiden Gruppen rapide ab, wobei bei GDM die Werte auch postpartal etwas höher sind als bei NSS, sich aber in den ersten postpartalen Tagen normalisieren. Dieser Abfall deutet darauf hin, dass der Hauptteil dieses Hormons von der Plazenta gebildet wird und damit eine Auswirkung für die steigende Insulinresistenz mit zunehmender Schwangerschaftsdauer hat, denn auch die Insulinresistenz bessert sich bei diesen Frauen nach der Geburt. In dieser Studie von Chen et al. (98) fand man außerdem eine positive Korrelation zwischen Resistin und HbA_{1c}-Spiegeln in Frauen mit GDM kurz vor der Geburt. Resistin senkt die Insulinsensitivität indem es die Glukoseaufnahme in die Zellen hemmt und den Blutzuckerspiegel hebt.

Lappas et al. (103) fanden in ihrer Studie heraus, dass Insulin in niedriger Dosierung eine positive Wirkung auf die Bildung und Freisetzung von Resistin aus der Plazenta hat, wohingegen hohe Insulinspiegel die Resistin-Freisetzung aus plazentarem Gewebe hemmen. Dieses Phänomen wurde allerdings bei NSS beobachtet. Megia et al. (102) konnten mit ihrer Studie ebenfalls zeigen dass mütterliche Resistin-Spiegel in der Schwangerschaft im 3. Trimester im Vergleich zu nicht-Schwangeren erhöht sind und postpartal sinken – ein Zeichen für die gebesserte Insulinresistenz – aber sie fanden bei GDM niedrigere Resistin-Werte als bei NSS. Diese führten sie auf die von Lappas et al. (103) entdeckte biphasische Insulinwirkung auf die Resistinsekretion zurück. Die durch GDM hervorgerufene Hyperinsulinämie könnte für die niedrigen Resistin-Spiegel verantwortlich sein.

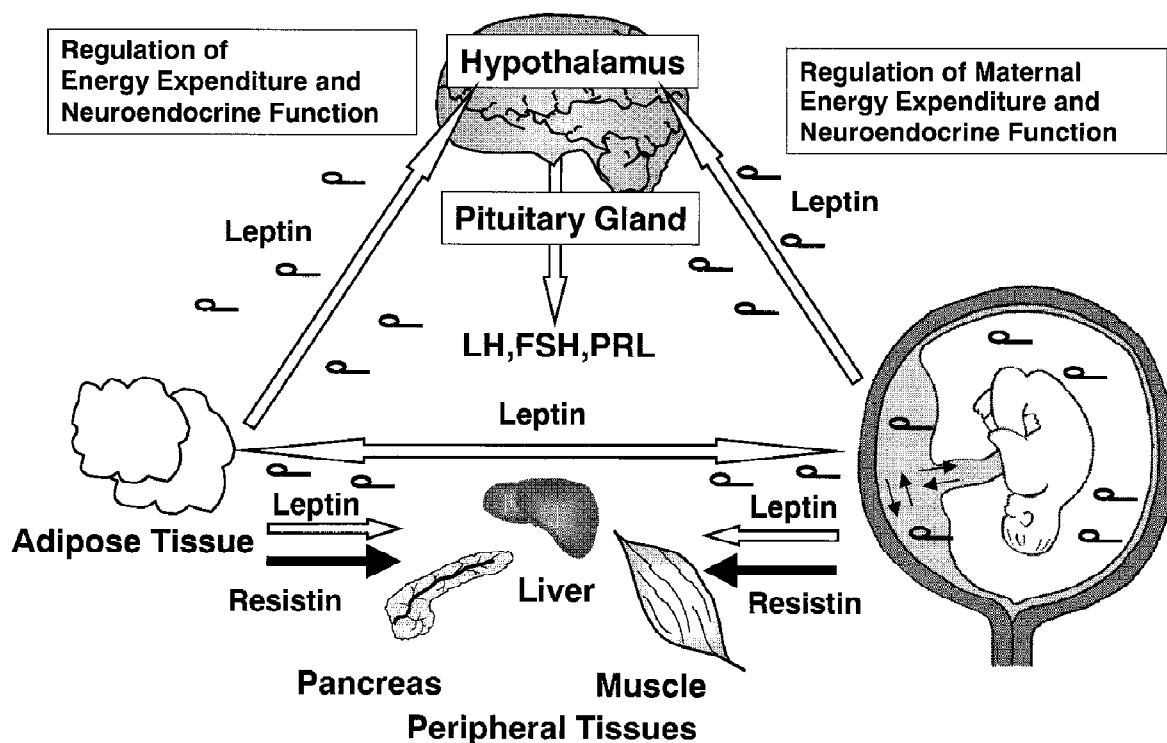
Aber trotz leicht erniedrigter mütterlicher Resistin-Spiegel bei GDM fanden Lappas et al. (103) keinen signifikanten Unterschied zwischen Resistin-Spiegeln bei GDM und NSS. Hauptproduktionsort waren hier jedoch mütterliches Fett- und Muskelgewebe vor Plazenta und Dezidua. Inkubation mit Zytokinen hatte ebenso keinen Effekt auf die Resistin Sekretion in beiden Gruppen, wie auch Glukosezufuhr. Der biphasische Effekt von Insulin auf die plazentare Resistinproduktion in NSS wurde schon oben beschrieben und in der Studie wurden ebenfalls hemmende Einflüsse von Östrogenen, Dexamethason und Progesteron auf die plazentare Resistinfreisetzung bei NSS gezeigt und positiver Einfluss

von Phorbol Myristate Acetate (PMA). Der GDM Gruppe gehörten hier sowohl Frauen mit Diättherapie, als auch Insulintherapie an. Ein Unterschied der Resistinsekretion zwischen beiden Gruppen wurde leider nicht untersucht, aber die Studie zeigte erhöhte Leptinproduktion in der Gruppe mit Insulintherapie im Vergleich zur Diättherapie.

Im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen fanden Cortelazzi et al. (96) keinen signifikanten Unterschied bei den mütterlichen Resistinkonzentrationen bei GDM im Vergleich zu NSS.

Nachstehende Abbildung aus einem Artikel von Sagawa et al. (99) stellt die Interaktion von placentarem Resistin und Leptin mit der Regulation des Energiehaushaltes der werdenden Mutter dar. Die Plazenta kann über ihre Hormone mit den mütterlichen Geweben (Fettgewebe, Muskel, Leber, Pankreas und Hypothalamus) in Verbindung treten und so die Energiebereitstellung modulieren. Wichtig ist hier vor allem die Regulation des Glukosehaushaltes durch steigende Insulinresistenz verursacht durch Prolaktin, hPL, Östrogene, Progesteron und Resistin.

Abbildung 12: Physiologische Funktionen von placentarem Leptin und Resistin (99)



4.6.2.1.2 Foetale Veränderungen

Nur wenige Studien befassten sich mit den Plasmaspiegeln von Resistin in Neugeborenen diabetischer Mütter. Ng et al. (57) fanden bei Neugeborenen von Müttern mit schon vorbestehendem Typ 1 Diabetes (T1D) signifikant erniedrigte Resistinspiegel, wohingegen bei GDM die Spiegel im Vergleich zu NSS gleich, beziehungsweise leicht – aber unsignifikant – erhöht waren. Im Gegenzug dazu waren die Insulinspiegel in der T1D Gruppe erhöht. Wiederum kann man diese Konstellation mit dem biphasischen Insulineffekt (102) erklären.

Cortelazzi et al. (96) fanden die Resistinwerte bei Neugeborenen signifikant höher als bei Erwachsenen, jedoch keinen Unterschied zwischen Neugeborenen von GDM und NSS.

4.6.3 Visfatin

In die Familie der Adipokinine wurde 2002 auch Visfatin aufgenommen. Fukuhara et al. (26) gaben ihm den Namen Visfatin, da es in ihrer Studie vor allem von viszeralem Fett sezerniert wird. Dass dieses Protein in anderer Funktion schon bekannt war, ist der Studiengruppe von Samal et al. (104) zu verdanken. Sie entdeckten 1994 den pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF), der von Lymphozyten sezerniert wird und den Reifungsprozess der B-Lymphozyten fördert. Dieser PBEF potenziert die Wirkung von Stammzellfaktor und IL-7 auf die Differenzierung der Prä-B-Lymphozyten. PBEF wird außerdem aus Knochenmark, Leber und Skelettmuskulatur freigesetzt (104).

Freisetzung dieses PBEF von Adipozyten wurde durch Fukuhara et al. (26) einige Jahre später nachgewiesen. In ihrer Studie wird PBEF vor allem von viszeralen Fettzellen sezerniert, weniger von subkutanen Fettzellen. Sie nannten diesen Faktor daraufhin Visfatin.

Visfatin findet sich im Zytoplasma der Zellen und auch im Zellkern (18, 23, 105), wo es Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid produziert (23). Hug et al. (23) postulierten daraufhin, dass dieses Zytokin möglicherweise durch Zellzerfall der Adipozyten frei wird. Diese Hypothese widerlegten Tanaka et al. (18) mit ihrer Studie, in der sie die Ausschleusung von Visfatin unabhängig von Golgi Apparat, Endoplasmatischem Retikulum und Mikrovesikeln nachwiesen.

Eine positive Korrelation von Visfatin findet sich vor allem zur viszeralen Fettmasse – weniger zur Masse des subkutanen Fettes (26). Im Tierversuch mit Mäusen, die früh eine Adipositas und einen T2D entwickelten, zeigte sich, dass in der Phase der starken Gewichtszunahme die Visfatinkonzentrationen – wie auch die der Zytokine TNF- α und IL-6 – erhöht waren und dass die Visfatinproduktion vor allem im viszeralen Fett statt fand. Visfatininfusionen reduzierten sowohl in normalen Mäusen, als auch in Insulin-resistenten Mäusen die Glukosespiegel unabhängig vom Insulinspiegel. Es verbessert also die Glukoseaufnahme (23, 26) vor allem in die Fett- und Muskelzellen und reduziert die hepatische Glukoneogenese (23). Während der Insulinspiegel schwankt, zeigt sich beim Visfatintagesverlauf kein Einfluss von Hunger oder Sättigkeit. In Visfatin-knock-out Mäusen starben die Embryonen früh (26).

Neben Adipozyten und aktivierten Lymphozyten wird Visfatin außerdem von der Leber, der Skelettmuskulatur und dem Knochenmark, von der Plazenta, von Monozyten,

Makrophagen und dendritischen Zellen, sowie von foetalem Gewebe und Epithelzellen des Kolon sezerniert (20, 23, 26, 104, 106). In ihrer Studie bewiesen Moschen et al. (20), dass Visfatin die Zytokinproduktion der peripheren Lymphozyten und Monozyten steigert. Es finden sich sowohl proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- α und IL-1 β) erhöht, wie auch antiinflammatorische (IL-10 und IL-1-Rezeptor-Antagonist). Visfatinkonzentrationen finden sich hier auch bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa erhöht.

Zu den Wirkungen von Visfatin gehören, neben der des Insulinagonismus, der proinflammatorische Effekt und die Steigerung der Angiogenese (18, 23, 26). Die Fähigkeit den Blutglukosespiegel zu senken übt Visfatin zwar über den Insulinrezeptor aus, aber es bindet nicht an der gleichen Stelle wie Insulin. Die Signalweiterleitung über IRS-1 bleibt aber die gleiche (26).

Beeinflusst werden die Visfatinkonzentrationen durch Hypoxie, Entzündung und Hyperglykämie ($\uparrow$ Visfatin), und Insulin, Somatostatin und Statine ($\downarrow$ Visfatin) (105).

In T2D finden sich erhöhte Visfatinkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, sowohl bei untherapiertem T2D (107), als auch bei Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika (100). Die Art der Therapie hat dabei keinen Einfluss auf die Visfatinkonzentrationen (100), wie auch das Geschlecht, der Blutdruck und die Konzentrationen von Insulin und Adiponektin (107). Visfatin korreliert mit der Waist-to-Hip-Ratio (100, 108) und dem BMI (108).

Eine Studie fand jedoch bei T2D im Vergleich zu gesunden Kontrollen verminderte Visfatinkonzentrationen (108). Als Erklärung wurde hier das Faktum angegeben, dass die Therapien möglicherweise differierten und die Patientenauswahl in Bezug auf den BMI anders war. In den drei Studien (100, 107, 108) gab es jedoch keinen Unterschied zwischen dem BMI der T2D und der Kontrollgruppe. Viel eher liegt der Unterschied in der Fallzahl.

In der NSS finden sich die mütterlichen Visfatinkonzentrationen im Vergleich zu nicht-Schwangeren erhöht. Morgan et al. (109) fanden die messenger RNA-Expression (mRNA) von Visfatin um das 7-fache erhöht im Vergleich zu nicht-Schwangeren. Bei nicht schwangeren adipösen Frauen und nicht schwangeren diabetischen und adipösen Frauen unter Insulintherapie waren die Visfatinkonzentrationen erhöht im Vergleich zu normalgewichtigen nicht-Schwangeren und es gab keinen Unterschied zwischen Adipositas und der Kombination Adipositas und Diabetes. Die Konzentrationen des

Proteins Visfatin waren bei Schwangeren im Vergleich zu normalgewichtigen nicht-Schwangeren um das doppelte erhöht. Erklärbar ist die Differenz von mRNA und dem fertigen Protein durch das Faktum, dass nicht die ganze mRNA in das Protein translatiert wird.

Katwa et al. (106) fanden in NSS ebenfalls die mütterlichen Visfatinkonzentrationen erhöht und wiesen auf die Transkription der Visfatin-mRNA durch die Plazenta hin. Translatiert wird Visfatin in der Schwangerschaft vor allem durch Synzytiotrophoblasten und foetales Kapillarendothel.

Mazaki-Tovi et al. (110) verglichen die mütterlichen Visfatinkonzentrationen in normalgewichtigen und übergewichtigen NSS. Gemessen wurden die Konzentrationen zu 4 Zeitpunkten: 1.) 11.-14. Schwangerschaftswoche (SSW), 2.) 19.-26- SSW, 3.) 27.-34. SSW und 4.) nach der 37. SSW. Während bei den übergewichtigen Schwangeren die Visfatinkonzentrationen im Verlauf der Messungen gleich blieben, war bei den normalgewichtigen ein Peak zwischen der 19. Und 26. SSW festzustellen. Zwischen den Gruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Visfatinkonzentrationen.

4.6.3.1 Visfatin in der diabetischen Schwangerschaft

4.6.3.1.1 Mütterliche Veränderungen

Variable Ergebnisse wurden im Vergleich NSS und GDM geliefert. Lewandowski et al. (111) fanden die mütterlichen Visfatinspiegel von GDM im Vergleich zu NSS erhöht. Gemessen wurden die Werte in der 28. SSW. Ebenfalls erhöhte Visfatinkonzentrationen bei GDM mit Insulin und/oder Diättherapie im Vergleich zu NSS fanden Krzyzanowska et al. (112), die in der 34. SSW die Tests vornahmen. Hier gab es keinen Unterschied zwischen den BMI in den beiden Studiengruppen und die Visfatinkonzentrationen fanden sich im Verlauf der Schwangerschaft steigend und postpartal noch weiter erhöht. Mazaki-Tovi et al. (113) fanden in GDM und LGA-Neugeborenen unabhängige Risikofaktoren für erhöhte mütterliche Visfatinkonzentrationen.

Telejko et al. (114) maßen die mütterlichen Serumkonzentrationen von Visfatin in NSS und GDM, sowie die mRNA-Expression von Visfatin in mütterlichem subkutanen und viszeralem Fettgewebe, sowie in der Plazenta. Die Visfatinkonzentrationen zwischen der 26. und 33. SSW differierten nicht in den beiden Gruppen, am Termin fanden sie sich

jedoch in GDM signifikant vermindert im Vergleich zu NSS. Die mRNA-Expression zeigte in den Geweben der beiden Gruppen keine Unterschiede, war jedoch korreliert mit IL-6 und TNF- α .

Wie schon Telejko et al. (114) fanden auch Akturk et al. (115) die mütterlichen Visfatinkonzentrationen zwischen der 33. und 39. SSW bei GDM im Vergleich zu NSS vermindert. Auch Haider et al. (116) kamen zu diesem Ergebnis, wenn auch sie die Werte zwischen der 24. und 28. SSW maßen.

4.6.3.1.2 Foetale Veränderungen

Malamitsi-Puchner et al. (21) fanden sowohl im mütterlichen, als auch im foetalen Serum erhöhte Visfatinkonzentrationen bei intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) im Vergleich zu normalen Schwangeren und zu AGA-Neugeborenen. Sie postulieren, dass pathologische Veränderungen die zu IUGR führen für die erhöhten Spiegel im mütterlichen Serum verantwortlich sein können. Foetales erhöhtes Visfatin könnte ein früher Marker für eine im späteren Leben entwickelte Insulinresistenz oder einen T2D sein.

Mazaki-Tovi et al. (117) wiesen mit ihrer Studie des Fruchtwassers nach, dass Visfatin ein physiologischer Bestandteil des Fruchtwassers ist. In ihrer Studie fanden sie die Fruchtwasservisfatinkonzentrationen am Termin höher als in der Mitte der Schwangerschaft. Wie schon in der allgemeinen Physiologie beschrieben wird Visfatin vermehrt bei Entzündung und mechanischem Stress ausgeschüttet. Auch in der foetalen Zirkulation kommt es zur Erhöhung der Visfatinkonzentration, was durch den Geburtsvorgang selbst erklärbar ist. Man kann daraus schließen, dass eine chronische Hypoxie – wie sie oft bei GDM beobachtet wird – die Visfatinkonzentrationen in Foeten von GDM erhöht, aber bis April 2009 wurde keine Studie publiziert, die die Visfatinkonzentrationen bei Foeten diabetischer Mütter untersucht hat.

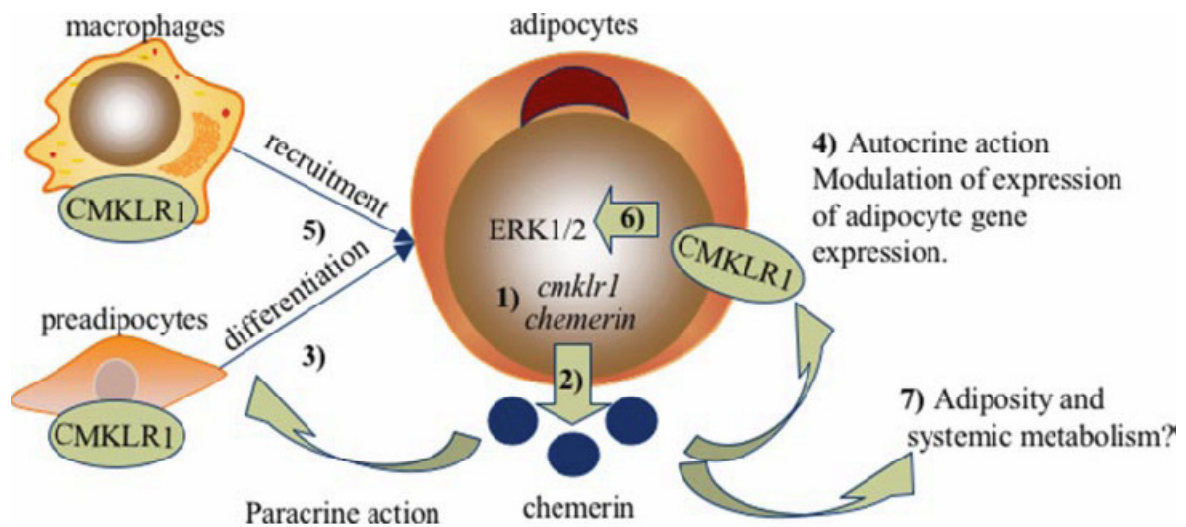
4.6.4 Chemerin

Chemerin ist ein erst seit kurzem bekanntes Adiponektin. Gebildet wird es vor allem in Adipozyten des weißen Fettgewebes, aber auch von Stromazellen und in der Leber. Es ist notwendig für die Fettgewebsdifferenzierung und Regulation der Fettgewebsgene, die im Glukose- und Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Noch unzureichend ist untersucht, ob Chemerin die Insulinsensitivität der Fettgewebszellen verbessert. Bei unauffälliger Glukosetoleranz gibt es einen positiven Zusammenhang zwischen Chemerinspiegeln und BMI, Triglyceriden und Blutdruck. Die Spiegel bei T2D unterscheiden sich jedoch nicht von denen der gesunden Kontrollgruppen, obwohl Tierstudien zeigten, dass in Ratten mit gestörter Glukosetoleranz und Diabetes Chemerin sowohl im weißen Fettgewebe als auch im subkutanen Fett erhöht war (22, 28).

Chemerin wird vom Chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gebunden. Dieser Rezeptor wird sowohl von plasmazytoiden dendritischen Zellen und Gewebsmakrophagen, als auch von Adipozyten exprimiert. Anfangs glaubte man, dass Chemerin über diesen CMKLR1 eine Rolle bei der mit Adipositas verbundenen Einwanderung von Entzündungszellen ins Fettgewebe spielt. Dass das Hormon aber wichtige andere Funktionen hat, sollten erst Studien zeigen. Wird vermindert Chemerin produziert kommt es zum Differenzierungsstopp der Präadipozyten. Außerdem wird vermehrt IL-6 und TNF- α freigesetzt und der CMKLR1 vermindert exprimiert. Chemerin und sein Rezeptor stehen also über ein positives Feedback in Verbindung (22, 28).

Nachfolgende Abbildung von Goralski et al. (24) fasst die parakrinen, die autokrinen und die systemischen Wirkungen von Chemerin zusammen. Chemerin wird hier von Adipozyten freigesetzt und hat mit dem CMKLR1 eine wichtige parakrine Funktion für die Differenzierung von Adipozyten und eine para- und autokrine Funktion für die Genexpression in Adipozyten, die für den Fett- und Glukosehaushalt verantwortlich sind. Chemerin induziert außerdem die Wanderung von Entzündungszellen, die ebenfalls CMKLR1 exprimieren, ins Fettgewebe und hat systemische Wirkungen auf den gesamten Fetthaushalt und Veränderungen des Metabolismus.

Abbildung 13: autokrine, parakrine und systemische Wirkungen von Chemerin und CMKLR1 (24)



4.6.4.1 Chemerin in der diabetischen Schwangerschaft

Während der Erstellung dieser Arbeit fanden sich bis April 2009 zum Thema Gestationsdiabetes und Chemerinkonzentrationen keine Artikel in der Suchmaschine PubMed. Es wurden bisher weder mütterliche, noch foetale Veränderungen der Chemerinkonzentrationen publiziert.

4.7 Zytokine (*Tumornekrosefaktor- α* und *Interleukin-6*)

4.7.1 Allgemeines

Zytokine sind Entzündungsmediatoren. Zu dieser Gruppe zählen zahlreiche von Makrophagen, Lymphozyten und Monozyten, aber auch Endothelzellen, Fibroblasten und Fettzellen sezernierte Produkte, die in 2 Kategorien eingeteilt werden.

Zu den proinflammatorischen Zytokinen zählen IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 und IL-12. Diese steigern die Myelopoese im Knochenmark, die Sekretion der Akut-Phase-Proteine, aktivieren das Gefäßendothel und steigern die Permeabilität, bewirken eine Gefäßdilatation und erhöhen die Körpertemperatur. In die Gruppe der antiinflammatorischen Zytokine fallen IL-10, IL-11, IL-13 und TNF- β (3, 16).

Da sich Studien der letzten Jahre mit IL-6 und TNF- α als potentielle Faktoren der Insulinresistenz befassen, wird das Hauptaugenmerk auf diese beiden gelegt.

IL-6 wird neben Monozyten auch von Endothelzellen, Fibroblasten, aktivierten T-Lymphozyten und Adipozyten gebildet. Es fördert die Antikörperproduktion, erhöht die Sensibilität von T-Lymphozyten für IL-2 und stimuliert Wachstum und Differenzierung der B- und T-Lymphozyten. Des Weiteren stimuliert es die ACTH- und Cortisolfreisetzung (15).

TNF- α wird neben Monozyten und Makrophagen vor allem von T-Lymphozyten, Mastzellen und natürlichen Killerzellen gebildet. Die Wirkungen dieses Mediators sind dosisabhängig und reichen von Stimulation und Aktivierung von Mastzellen, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in niedriger Dosis über Fieber und Gerinnungshemmung in höherer Dosis bis hin zu Reduktion der kardialen Kontraktilität und Verminderung des Muskeltonus in sehr hoher Konzentration (15).

4.7.2 Zytokine in der diabetischen Schwangerschaft

4.7.2.1 Mütterliche Veränderungen

Da den Zytokinen eine Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz eine Rolle zugesprochen wurde, forschte man auch in diese Richtung. Coughlan et al. (118) untersuchten die TNF- α Freisetzung aus bestimmten Geweben in Bezug auf etwaige Veränderungen durch Glukosezufuhr bei NSS und GDM. Sowohl subkutanes Fettgewebe,

als auch viszerale Fett sezernieren dieses Zytokin, aber auch die Plazenta ist dazu im Stande. Bei Adipositas, Diabetes und in Patienten mit Insulinresistenz wurden erhöhte TNF- α -Spiegel nachgewiesen und diese interferieren mit dem Insulinsignalweg (4, 5, 118). TNF- α wird auch in der Plazenta gebildet, steigt mit Dauer der Schwangerschaft an und ist im 3. Trimester mitverantwortlich für die ausgeprägte Insulinresistenz. Im Vergleich zu den Fettgeweben wird ein größerer Teil des Zytokins in der Plazenta gebildet und in den mütterlichen Kreislauf sezerniert.

Im Medium mit normaler Glukosekonzentration gaben Gewebe von NSS mehr TNF- α ab als GDM-Gewebe. Dies änderte sich bei Erhöhung der Glukosekonzentration. Sowohl Plazenta-, als auch subkutanen Fettgewebe gaben im Vergleich zu NSS vermehrt TNF- α ab. Der Effekt konnte beim viszeralen Gewebe in beiden Gruppen nicht gezeigt werden und subkutanen Fettgewebe bei NSS wies auch keine Änderungen auf. Ein Rückgang der Sekretionsrate durch hohe Glukosekonzentration war bei Plazentagewebe von NSS zu beobachten (118).

Eine andere Studie verglich mütterliche TNF- α Werte vor der Schwangerschaft mit Werten in der Früh- und Spätschwangerschaft. Kirwan et al. (119) fanden einen negativen Zusammenhang von mütterlichem TNF- α und der mütterlichen Insulinsensitivität. In der Frühschwangerschaft sind in allen Gruppen die TNF- α -Spiegel etwas niedriger als vor der Schwangerschaft – die Insulinsensitivität war eindeutig in allen Gruppen etwas verbessert – um in der Spätschwangerschaft anzusteigen – hier ist die Insulinsensitivität in allen Gruppen vermindert. In der Spätschwangerschaft fanden auch Kirwan et al. bei der GDM Gruppe signifikant erhöhte mütterliche TNF- α -Spiegel, aber nur im Vergleich zu schlanken NSS. Adipöse gesunde Schwangere wiesen höhere TNF- α -Spiegel als schlanke gesunde Schwangere, aber noch immer niedrigere Spiegel als Schwangere mit GDM auf. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. TNF- α korrelierte hier auch mit der mütterlichen Fettmasse in der Spätschwangerschaft.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Winkler et al. (93). Auch in ihrer Studie sind in der Schwangerschaft ab dem 2. Trimester die mütterlichen TNF- α -Spiegel erhöht und bei GDM signifikant höher als bei NSS. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen mütterlichem TNF- α und BMI bei GDM, sowie C-Peptidspiegeln und BMI bei NSS. Da alle Frauen in der GDM Gruppe mit Insulin therapiert wurden, in anderen Studien aber ohne Therapie waren, kann man daraus schließen, dass die Therapie keinen Einfluss auf die TNF- α Sekretion hat.

Gao et al. (33) stellten, wie auch die vorher zitierten Studien, eine Zunahme der mütterlichen TNF- α -Konzentrationen mit der Fortdauer der Schwangerschaft fest. TNF- α -Konzentrationen waren bei GDM im Vergleich zu NSS und Schwangerschafts-bedingter IGT signifikant erhöht. Mütterliche TNF- α -Konzentrationen korrelierten positiv mit dem BMI und mit Werten des oGTT.

4.7.2.2 Foetale Veränderungen

Bei Neugeborenen diabetischer Mütter fanden Atègbo et al. (54) die TNF- α und die IL-6-Spiegel vermindert (54). Die IL-2 und IFN- γ Werte sind jedoch erhöht. Atègbo et al. (54) fanden bei Frauen mit GDM jedoch, wie auch in den anderen Studien, erhöhte TNF- α - und IL-6-Spiegel. Sie weisen darauf hin, dass oxidativer Stress und Entzündung durch Hyperglykämie verursacht dafür verantwortlich sein kann. IL-2, IL-10 und IFN- γ waren bei den Schwangeren, im Gegensatz zu ihren Neugeborenen, erniedrigt. Überhaupt ist jede Schwangerschaft mit einer Reduktion der TH1-Zytokine (wie IL-2, IFN- γ oder TNF- β) und Erhöhung der TH2 Zytokine (wie IL-6 und IL-10) und TNF- α bei Müttern verbunden. Die Antikörperproduktion ist gesteigert und die passive Immunität des Foeten wird aufrechterhalten.

Neugeborene von T1D wiesen in der Studie von Nelson et al. (120) im Vergleich zu Neugeborenen von NSS keine höheren IL-6-Konzentrationen auf. Dafür fand man bei Neugeborenen von T1D signifikant höheres C-reaktives Protein (CRP) und Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM1) als Zeichen der Endothelaktivierung und Entzündung. Die Spiegel dieser Entzündungsmarker korrelieren positiv mit mütterlicher Glukosekonzentration und foetaler Fettmasse, die sich in höheren Leptinkonzentrationen widerspiegelt.

Bohmova et al. (121) erstellten von Neugeborenen von T1D-Eltern – entweder T1D der Mutter, T1D des Vaters oder beide Elternteile mit T1D – ein Zytokinprofil. Dieses Profil umfasste 23 Zytokine, unter anderem IL-6, TNF- α , Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES), IFN- γ , Monocyte Chemoattractant Proteins (MCP) 1-3 und andere. Bei Neugeborenen von Eltern mit T1D wurden verminderte basale Konzentrationen aller untersuchten Zytokine festgestellt, allerdings war sie für IL-6 und TNF- α nicht signifikant. Nach Stimulation waren die Konzentrationen nicht signifikant verändert in Neugeborenen, die entweder eine Mutter, oder einen Vater mit T1D hatten. Aber bei Neugeborenen mit T1D beider Elternteile fanden sich nach Stimulation

signifikant erhöhte IL-6-Konzentrationen im Vergleich zu den anderen Neugeborenen von T1D. Zwar konnte diese Studie zeigen, dass das Immunsystem des Foeten bei Diabetes eine veränderte Reaktion zeigt, leider war die Studiengruppe zu klein um diesen Unterschied signifikant darzustellen.

4.7.3 Zusammenfassung

Die foetalen Zytokinkonzentrationen – vor allem IL-6 und TNF- α – fanden sich in 2 Studien in Neugeborenen von T1D und GDM im Vergleich zu NSS nicht signifikant verändert (120, 121).

Im Gegensatz dazu fanden Atègbo et al. (54) die IL-6 und TNF- α -Konzentrationen bei Neugeborenen diabetischer Mütter vermindert.

Basale Raten der foetalen IL-6-Konzentrationen wiesen zwar bei Bohmova et al. (121) bei Neugeborenen von T1D und NSS keine Unterschiede auf, unter Stimulation fand sich aber – allerdings nur in der Gruppe der Neugeborenen, an denen beide Elternteile an T1D erkrankt sind – in eben dieser Gruppe höhere IL-6-Konzentrationen als bei NSS und Neugeborenen mit nur einem T1D Elternteil.

4.8 Cortisol

4.8.1 Allgemeines

Cortisol gehört zu den Glukokortikosteroiden und wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Aufgabe dieser Hormone ist die Bereitstellung von Energie bei physischen und psychischen Belastungszuständen. Synthetisiert werden die Glukokortikoide aus Cholesterin, das die Zellen aufnehmen und über Steroidogenic-Acute-Regulatory-Protein (StAR) und Peripheral-Type-Benzodiazepine-Rezeptor (PBR) in die Mitochondrien schleusen (3, 16).

Gesteuert wird die Sekretion über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Der Hypothalamus setzt bei Stimulation das Corticotropin Releasing Hormone (CRH) frei. Positiv beeinflusst wird die CRH Freisetzung durch Stresssituationen, die einen erhöhten Energiebedarf erfordern – wie zum Beispiel Angst, Wut, Depression, Schmerz, Hypoxie, Hyperkapnie, Schock, Infektionen, Fieber, Kälte – aber auch bei Hypoglykämie und nach Alkoholgenuss. Gehemmt wird die CRH Freisetzung über negatives Feedback der Glukokortikosteroide. Cortisol hemmt die CRH Sekretion, vermindert die CRH Rezeptorendichte in der Hypophyse und erhöht die Bildung von CRH-binding-protein, das CRH bindet und so die Wirkung minimiert. Neben der Wirkung auf die Hypophyse erhöht CRH auch den Sympathikotonus, reduziert die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und steigert lokal die Entzündung (16).

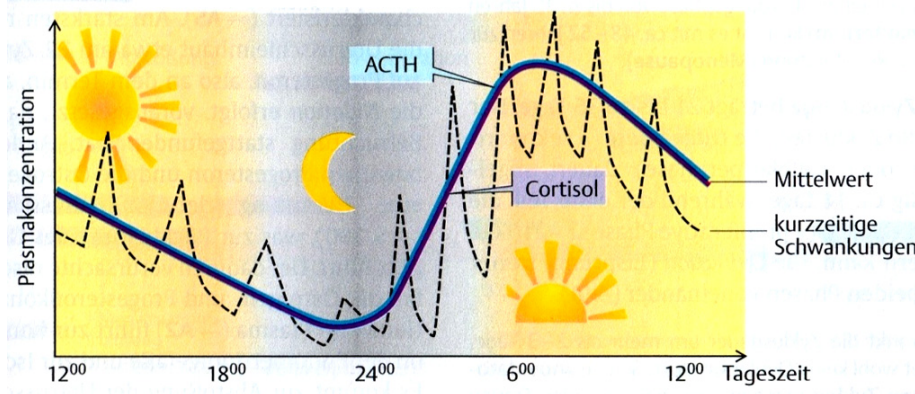
CRH bindet an CRH-Rezeptoren im Vorderlappen der Hypophyse, an den POMC-Zellen. Diese setzen nun ACTH frei, das aus Präproopiomelanocortin (Prä-POMC) gebildet wird. Weitere Produkte die aus Prä-POMC abgespalten werden sind das schon oben beschriebene MSH (α - γ), β -Endorphin, Corticotropin-like-Intermediate-Lobe-Peptide (CLIP) und Met-Enkephalin (3). Neben CRH erhöhen auch Antidiuretisches Hormon (ADH), Noradrenalin, Angiotensin II (AT II), atrialer Natriuretischer Faktor (ANF), Vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Interleukin, Histamin, Serotonin und Cholezystokinin (16) die ACTH Freisetzung. Hemmend wirken Endorphine.

ACTH bindet an Melanocortinrezeptoren, hat aber auch eine Reihe direkter, also nicht Rezeptor-vermittelter Wirkungen. ACTH erhöht die Cholesterinesterase und somit das für die Cortisolsynthese benötigte Cholesterin, es fördert über Expression von StAR und BPR die Einschleusung von Cholesterin in die Mitochondrien und so die Synthese von Cortisol.

Am Rezeptor gebunden wird die cAMP intrazellulär erhöht und die Synthese und Freisetzung von Cortisol gesteigert (3).

Der Tagesspiegel von Cortisol ist an den von ACTH und CRH gekoppelt. CRH wird pulsatil ausgeschüttet und hat in den Morgenstunden ein Maximum (3). Über ACTH hat so auch Cortisol diesen Tagesrhythmus, siehe Abbildung 12.

Abbildung 14: Tageszeitliche Schwankungen von ACTH und Cortisol (12)

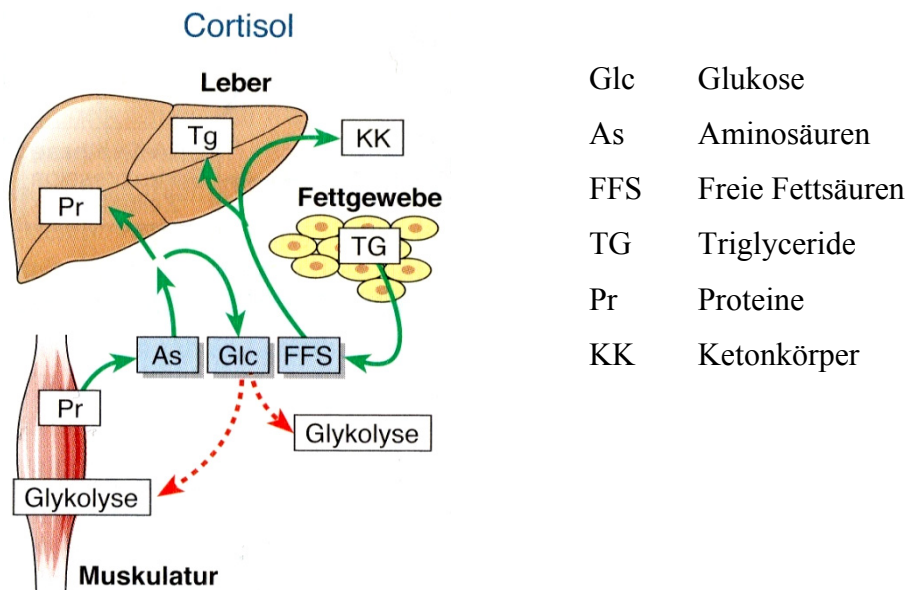


Im Blut ist Cortisol zu 10% an Albumin und zu 80% an Corticosteroid Binding Globulin (CBG) gebunden. Letzteres kann durch die Elastase der neutrophilen Granulozyten gespalten werden – dadurch wird Cortisol freigesetzt. Dies erklärt den lokal entzündungshemmenden Effekt. Inaktiviert werden die Corticosteroide durch Glukuronidierung in der Leber.

Die Wirkungen von Cortisol kann man auch in schnell und langsam vermittelte unterteilen. Die raschen werden nach Bindung an den intrazellulären Glukokortikosteroid-Rezeptor über Annexin 1 vermittelt. Annexin 1 hemmt die Freisetzung von CRH und ACTH, inaktiviert Makrophagen und neutrophile Granulozyten und hemmt die Bildung von Entzündungsmediatoren über Hemmung des Arachidonsäurestoffwechsels.

Um in Stresssituationen vermehrt Energiesubstrate bereitzustellen, erhöht Cortisol den Blutzucker durch Stimulation der Gluconeogenese der Leber und hemmt die Aufnahme von Glukose in Fett- und Muskelzellen. Freie Fettsäuren steigen durch Lipolyse und Hemmung der Lipogenese – mittels Sensibilisierung der Zellen für GH, Katecholamine und Glukagon – an und werden in ATP umgewandelt. Die Insulinausschüttung wird vermindert und vor allem aus dem Skelettmuskel werden Aminosäuren durch Proteolyse frei, die der Gluconeogenese zugeführt werden.

Abbildung 15: Cortisolwirkungen auf den Stoffwechsel (3)



Wird Cortisol auf Grund einer Hypoglykämie sezerniert sind die Insulinspiegel niedrig und es kommt zum Abbau der Fettspeicher. Jeder andere Stimulus führt über die Hyperglykämie zur vermehrten Freisetzung von Insulin und die Fettspeicher werden gefüllt durch Aufnahme von Glukose in die Zellen (3).

Auf das Immunsystem wirkt Cortisol supprimierend. Es begünstigt die Blutgerinnung und erhöht die Thrombozytenzahl und die Erythrozyten. Im Gegenzug dazu reduziert es die Zahl der Lymphozyten, Basophilen und Eosinophilen (3, 16).

Es fördert den Knochenabbau durch Stimulation der Osteoklasten- und Reduktion der Osteoblastenaktivität, sowie durch verminderte Aufnahme von Calcium und Phosphat aus dem Darm. Im Magen wird die HCl-Sekretion gefördert und die Schleimproduktion sowie die Synthese von vasodilatativen Prostaglandin gehemmt. Über Mineralkortikoidrezeptoren kann es in der Niere die Natriumretention und Kaliumsekretion fördern und die Sekretion von ADH hemmen. Über die daraus entstehende Hypervolämie wird der Blutdruck gesteigert. Ebenfalls blutdrucksteigernd wirkt Cortisol über Sensibilisierung von Herz und Gefäßen für Katecholamine. Sowohl die Herzkraft als auch der periphere Widerstand werden erhöht (16). In der foetalen Lunge fördert Cortisol den Reifungsprozess durch Bildung von Surfactant.

Während der Schwangerschaft finden sich kontinuierlich steigende mütterliche Spiegel von Cortisol mit einem Maximum im 3. Trimester. Hier finden sich im Vergleich zu nicht Schwangeren bis zu 3-fach erhöhte Konzentrationen. Bei T1D wird ein geringerer Anstieg

des Cortisol beobachtet und als „signum malum“ bewertet, da die Lungenreife der Foeten meist unzureichend ist (6).

4.8.2 Cortisol in der diabetischen Schwangerschaft

Nur wenige Studien gibt es über die Cortisolmenge in Kindern von diabetischen Müttern. Pschera et al. (122) untersuchten den Fruchtwassergehalt von Cortisol in Nachkommen von T1D, GDM, NSS und Intrauterine Growth Restriction (IUGR). Im Gegensatz zu Kindern von GDM und T1D Müttern fanden sich bei IUGR erniedrigte Insulinspiegel. Dies erklärt die Wichtigkeit dieses Hormons auf das foetale Wachstum.

Auch Glukokortikoide sind wichtig für normales Wachstum. Das Cortisol im Fruchtwasser stammt überwiegend vom Foeten, gibt also die foetale Produktion wieder. Signifikant erhöht war das Cortisol in der IUGR-Gruppe mit der Erklärung, dass dies die foetale Antwort auf intrauterinen Stress ist. Keinen Unterschied gab es zwischen der NSS und T1D. Foeten von T1D Müttern haben also eine normale Cortisolproduktion. Nicht signifikant, aber vorhanden, waren in dieser Studie die höheren Werte der GDM Gruppe im Vergleich zu NSS und T1D. Eine mögliche Erklärung liegt in der größeren Fruchtwassermenge, die bei GDM beobachtet wurde.

Eine weitere Studie von Cugini et al. (123) beobachtet bei Schwangeren höhere Aldosteron- und Cortisolspiegel – im Vergleich zu nicht-Schwangeren – wobei bei GDM und T1D die Aldosteronspiegel signifikant höher im Vergleich zu NSS sind, die Cortisolspiegel aber unverändert. (119, 123) Bei Kindern der diabetischen Mütter waren die Aldosteronspiegel ebenfalls erhöht, nicht aber die Cortisolspiegel. Durch die Natriumretention, verursacht durch erhöhtes Serumaldosteron, erklärt sich damit die Neigung zu Hypertonie, Präeklampsie und Eklampsie, Nierenerkrankungen, Polyhydramnion und Kardiovaskulären Komplikationen in Schwangerschaften mit Diabetes mellitus.

Lindsay et al. (55) fanden bei Kindern diabetischer Mütter niedrigere Cortisolspiegel, allerdings waren diese vom Geburtsmodus abhängig und nachdem die Berechnung korrigiert wurde, gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zu NSS.

4.9 Endothelin 1

Endotheline sind Peptide, die stark vasokonstriktorisch wirken und die Proliferation fördern. Es sind 3 Endotheline bekannt: Endothelin 1, -2 und -3 (ET1, ET2 und ET3), die an 2 Endothelin-Rezeptoren binden: Endothelin-Rezeptor A und B (3, 16, 124).

Wichtig für den Tonus der Gefäßmuskulatur ist vor allem Endothelin 1. Es wird von Endothelzellen, aber auch von glatten Gefäßmuskelzellen, Makrophagen, Leukozyten, Herzmuskelzellen, Fibroblasten und in der Niere von tubulären Epithelzellen, Mesangiumzellen und Podozyten sezerniert (3, 16, 124).

Die Rezeptoren sind unterschiedlich verteilt und Bindung an Endothelin-Rezeptor A führt hauptsächlich zu Vasokonstriktion und gesteigerter Mitogenese, während Bindung an Endothelin-Rezeptor B sowohl Vasokonstriktion, als auch Vasodilatation vermitteln kann. Zellen der glatten Gefäßmuskulatur exprimieren beide Formen des Rezeptors, während Zellen des Endothels nur die B-Variante exprimieren (124). Bei der peripheren und koronaren Endotheldysfunktion spielt die Rezeptor-Variante A eine Rolle, sie erhöht auch den Tonus der Koronararterien, während Endothelin-Rezeptor B in Zusammenhang mit arterieller Hypertonie gebracht wurde (124).

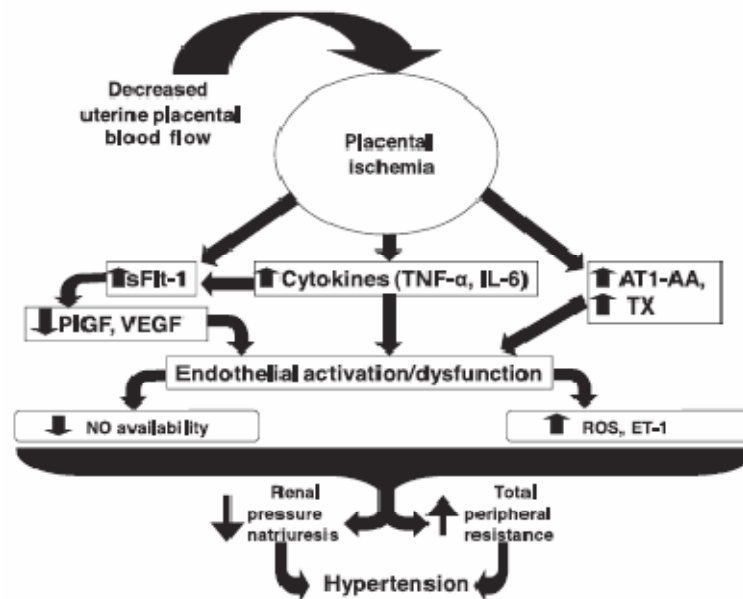
Um die Wirkungen noch einmal zusammenzufassen: Endothelin 1 wirkt vasokonstriktorisch, proinflammatorisch und fibrotisch. Es spielt eine Rolle in der Erhaltung des Gefäßtonus, in der Entwicklung der diabetischen Mikroangiopathie und findet sich bei Erkrankungen wie Hypertonie, Koronare Herzkrankheit und Herzversagen erhöht.

In der NSS fallen die mütterlichen ET1-Konzentrationen bis zum 1. Trimenon ab, und bleiben dann stabil bis zur Geburt (125, 126). Bei hypertonen Schwangeren finden sich im Vergleich zu NSS höhere mütterliche ET1-Konzentrationen (19, 125), und die mütterlichen und foetalen ET1-konzentrationen fanden sich bei IUGR erhöht (27).

Nachstehende Abbildung zeigt den Zusammenhang von reduziertem Blutfluss zwischen Uterus und Plazenta, der zu Plazentaischämie führt und durch Verschiebung des Zytokingleichgewichtes in die proinflammatorische Richtung ($\uparrow$ TNF- α und IL-6) in endothelialer Dysfunktion mündet. Endotheliale Dysfunktion führt nun wiederum durch reduzierte Stickstoffmonoxid (NO) Freisetzung und Erhöhung der Sekretion der Vasokonstriktoren ET1 und Reactive Oxygen Species (ROS) zu Hypertension. Dieser

Mechanismus kommt vor allem bei Präeklampsie zu tragen. Weitere Folgen der Plazentaischämie, die zu Hypertonie im Zuge der Präeklampsie führen, sind Erhöhung der soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), der Angiotensin II type 1 receptor autoantibodies (AT1-AA) und von Thromboxan (TX). Auch sie lösen über Endothelaktivierung beziehungsweise Endotheldysfunktion eine Hypertension aus (25).

Abbildung 16: Zusammenhang zwischen plazerarer Ischämie und Hypertonie bei Präeklampsie (25)



4.9.1 Endothelin in der diabetischen Schwangerschaft

Während Lygnos et al. (125) keinen Unterschied zwischen den mütterlichen ET1-Konzentrationen von NSS und GDM fanden, waren in der Studie von Wolff et al. (126) bei Schwangeren mit T1D die ET1-Konzentrationen im Vergleich zu NSS ab dem zweiten Trimester (18. SSW) bis zur Geburt erhöht.

ET1-Konzentrationen im Fruchtwasser zum Zeitpunkt der Geburt waren in der Studie von Di Iorio et al. (127) in GDM im Vergleich zu NSS signifikant erhöht.

5 Diskussion

5.1 *Leptin*

In der normalen Schwangerschaft steigen die mütterlichen Leptinspiegel. Durch die plazentare Produktion dieses Hormones, und dessen Ausschleusung von der Plazenta hauptsächlich in den mütterlichen Kreislauf werden die Spiegel gehoben.

Besteht ein Diabetes in der Schwangerschaft, so gibt es abhängig von Studien unterschiedliche Ergebnisse. Einige finden die mütterlichen Konzentrationen relativ vermindert (31), andere erhöht (29, 30, 32, 33, 54). Mögliche Ursache dafür könnte sein, dass die Studie von Festa et al. (31) an Schwangeren mit GDM, die anderen jedoch an Schwangeren mit präexistentem und insulintherapiertem Diabetes durchgeführt wurden. Ein anderer Einflussfaktor ist die Abnahmezeit. Wie schon im Allgemeinen Teil erwähnt gibt es pulsatile Schwankungen der Hormonkonzentration mit einem Maximum um Mitternacht.

Bei Neugeborenen wurde definitiv nachgewiesen, dass Leptin ein Prädiktor für Makrosomie ist (43). Es stellt sich jedoch auch weiterhin die Frage, ob hohe Leptinspiegel Auslöser, oder Resultat der foetalen Makrosomie sind. Alle bisherigen Studien konnten dies nur unzureichend klären.

Fast alle Studien fanden im Nabelschnurblut diabetischer Mütter die Leptinwerte erhöht (34-40, 44-48, 52, 53, 55), 3 Studien fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (49, 56, 57) und nur eine Studie (54) fand niedrigere Leptinspiegel bei makrosomen Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Nahezu alle Studien fanden eine positive Korrelation zum Geburtsgewicht (34, 36, 37, 39-41, 43, 46, 48, 52, 55), sowie auch zu IGF1 (37, 43) und Insulin (35, 45, 52, 53). Zusätzlich fand man in LGA Kindern auch höhere Leptinspiegel (34, 35, 43).

In Bezug auf Geschlechtsunterschiede differierten die Ergebnisse. Einige Studien fanden keinen Unterschied (34, 36), Persson et al. in der diabetischen Gruppe (40) und Okereke et al. (48) fanden einen nichtsignifikanten Unterschied. Einige Studien fanden bei Mädchen die Leptinspiegel signifikant erhöht (40, 42, 46, 47, 49). Da Mädchen generell einen höheren Fettanteil besitzen, würde es naheliegen, dass sie höhere Leptinwerte aufweisen. Diese Tatsache ließe dann auch den Schluss zu, dass hohe Leptinwerte ihre Ursache in der

Makrosomie haben, und da Makrosomie vermehrt in diabetischen Schwangerschaften vorkommt, ist es wiederum naheliegend, dass Kinder von diabetischen Müttern höhere Leptinwerte aufweisen. Nur eine Studie fällt dabei aus der Reihe, die bei makrosomen Neugeborenen diabetischer Mütter verminderte Leptinwerte fand (54). Eine plausible Erklärung hierfür fanden sie nicht.

Nachstehende Tabelle stellt die Ergebnisse der eingebauten Studien für Veränderungen der foetalen Zirkulation dar. Die Werte der einzelnen Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, zum Zeitpunkt der Geburt gemessen. Die Messung des Fruchtwasserleptins erfolgte mittels Amniozentese im 2. Trimester.

Tabelle 11: Veränderungen foetaler Leptinkonzentrationen

Autoren	Studiengruppen (Kinder von)	Ergebnisse der Leptinwerte	Korrelation von Leptin zu	Einflussfaktoren
Atègbo et al. (54)	· NSS · GDM	↓ bei GDM	<i>Negativ:</i> Insulin und BMI	GDM Kinder waren makrosom
Buongiorno et al. (42)	· NSS+T2D bei Großeltern · NSS-T2D bei Großeltern			NSS-T2D: ↑ LW bei ♀ NSS+T2D: kein Unterschied mehr
Cinaz et al. (52)	· NSS · GDM	2 Tage postpartal: ↑ bei GDM (nüchtern & postprandial)	<i>Beide Gruppen:</i> Geburtsgewicht <i>Nur in GDM:</i> Leptin zu Insulin und mütterlichem HbA _{1c}	
D'Anna et al. (53)	· NSS · GDM	↑ bei GDM in Fruchtwasser	Insulin	
Gross et al. (36)	· NSS · DM (T1D, T2D, GDMT)	↑ bei DM	Geburtsgewicht und Gestationsalter	
Hieronimus et al. (47)	· NSS · GDM · DM (T1D, T2D)	Leptinwerte: DM > GDM > NSS		Höhere Leptinwerte bei ♀
Hytinantti et al. (44)	· T1D mit Hypoxie · T1D ohne Hypoxie	↑ bei T1D mit Hypoxie	<i>Positiv:</i> Erythropoietin und mütterlichem HbA _{1c} <i>Negativ:</i> Nabelschnurblut O ₂ und pH	
Hytinantti et al. (51)	· NSS · GDM	↑ bei GDM		3 Tage postpartal kein signifikanter Unterschied
Lindsay et al. (55)	· NSS · T1D	↑ bei T1D	Geburtsgewicht	
Maffei et al. (39)	· NSS · GDM (D+I) · T1D	↑ bei T1D im Vergleich zu GDM und NSS	Geburtsgewicht	Kein Unterschied zwischen LGA und AGA

Manderson et al.(37)	· NSS · T1D	↑ bei T1D	Geburtsgewicht, IGF1, C-Peptid und mütterlichem HbA _{1c}	
Nelson et al. (38)	· NSS · T1D	↑ bei T1D	Geburtsgewicht, Plazentagewicht	
Ng et al. (57)	· NSS · GDM · T1D	Kein Unterschied in den Gruppen	<i>Positiv:</i> Geburtsgewicht, Körperlänge, BMI und Hautfaltendicke (Trizeps und subscapular) <i>Negativ:</i> Apgar 1 und 5 min, PlasmaGlukose	
Ng et al.(49)	· NSS · GDMD · GDMI · T1D	Keine Unterschiede in den Gruppen		Leptinspiegel ↑ bei ♀
Okereke et al.(48)	· NSS · GDM	↑ bei GDM	%Fettanteil, Fettmasse und Geburtsgewicht	Tendenz zu höheren Spiegeln bei ♀
Persson et al.(40)	· NSS · GDMI · T1D	↑ bei T1D und GDMI	Geburtsgewicht	Bei NSS signifikant höhere Leptinspiegel bei ♀
Pirc et al. (56)	· NSS · GDMOT · GDMT	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen		
Shekhawat et al.(34)	· LGA · AGA · DM (T1D, T2D, GDMT) · IUGR · Frühgeburt	↑ bei LGA und DM	Geburtsgewicht und BMI	Steroide erhöhen die Leptinspiegel
Tapanainen et al.(46)	· NSS · GDM · T1D	Leptinwerte: T1D>GDM>NSS	Geburtsgewicht	In T1D und NSS signifikant höhere Leptinspiegel bei ♀
Vela-Huerta et al.(35)	· LGA-NSS · LGA-DM · AGA	↑ in beiden LGA Gruppen	Insulin	
Vitoratos et al.(45)	· NSS · GDM	↑ bei GDM	In GDM: Leptin zu Insulin	
Wiznitzer et al.(43)	· NSS-LGA	Leptin ist unabhängiger Risikofaktor für Makrosomie	Geburtsgewicht und IGF1	
Wolf et al. (58)	· NSS-LGA · NSS-AGA · NSS-SGA	↑ bei LGA im Vergleich zu beiden anderen Gruppen	Insulin – nur in LGA	

5.2 *Insulin*

Insulin ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für das Kind in der Schwangerschaft und danach. Eine normale Schwangerschaft geht immer mit einer verminderten Insulinsensitivität der Schwangeren im 2. und 3. Trimester einher, damit dem Foeten ausreichend Nährstoffe bereitgestellt werden. Bei vorbestehendem T2D wird meist in der Schwangerschaft eine Insulintherapie nötig, da die β -Zellen den Mehrbedarf an Insulin nicht decken können. Oft geht diese Form auch mit normalen Insulinspiegeln in der Schwangerschaft einher. Bei T1D muss die Therapie adaptiert werden (siehe auch Kapitel 2.3.2) (3, 6, 12, 16).

Die Nüchtern- und postprandialen Insulinspiegel, sowie die basale Insulinsekretionsrate steigen mit dem Verlauf der Schwangerschaft an und normalisieren sich postpartal wieder. Bei GDM fand sich aber die Insulinsekretionsrate auf Glukosezufuhr im Vergleich zu NSS vermindert (6, 12, 59). Einige Studien berichten über erhöhte Insulinspiegel bei GDM im Vergleich zu NSS.

Insulin allein ist nicht plazentagängig, aber an Antikörper gebunden kann es die Plazentaschranke passieren und bis zu 27% des foetalen Insulins ausmachen. Diese Antikörper finden sich bei T1D, T2D und GDM mit Insulintherapie (6, 60-62).

Die Konsequenz dieses Fundes ist jedoch fraglich. Eine Studie fand einen Zusammenhang zum Geburtsgewicht (60), während andere keinen (61, 63), oder sogar einen negativen (62) Zusammenhang fanden. Mögliche Fehlerquellen sind hier die Untersuchungsmethoden. Dass Weiss et al. (61) die ELISA-Methode benutzten, die wenig Spezifität für Insulinantikörper aufweist, könnte erklären, warum sie keine Korrelation zum Geburtsgewicht fanden. Die Bestimmung der Insulinspiegel aus dem peripheren Blut ergibt ebenfalls falsch niedrige Werte, da Insulin in der Leber zu 50% durch den first-pass.effect abgebaut wird. So fanden Menon et al. (60) einen positiven, Weiss et al. (61) keinen Zusammenhang zwischen IA und Insulin.

Hohe Insulinspiegel steigern auch das Risiko für foetale Makrosomie. Insulin und seine Vorläuferpeptide korrelieren mit dem Geburtsgewicht (55, 59, 60, 65, 66) und Insulin ist bei Neugeborenen von diabetischen Müttern (T1D, T2D und GDM) erhöht (35, 38, 55, 57, 65-67).

Nachstehende Tabelle fasst die foetalen Veränderungen der Studien zusammen, die in diese Arbeit eingeflossen sind. Sofern nicht anders angegeben wurden die Werte zum Zeitpunkt der Geburt bestimmt. Nur in der Studie von Hunter et al. (67) wurden Kinder im Alter von 5-10 Jahren untersucht.

Tabelle 12: Veränderungen foetaler Insulinkonzentrationen

Autoren	Studiengruppen (Kinder von)	Wichtigste Ergebnisse	Korrelation von Insulin zu	Einflussfaktoren
Carpenter et al. (64)	- Fruchtwasser (14.-20.SSW) - oGTT (≥ 24.SSW)	Fruchtwasser-insulin ist ein Prädiktor für Makrosomie	Mütterliches Gewicht und Gestationsalter	↑ des Fruchtwasser-insulin um 1 Einheit erhöht das Risiko für Makrosomie um das 3-fache
D'Anna et al. (53)	Fruchtwasser von NSS und GDM (2. Trimester)	↑ in GDM im Fruchtwasser	Leptin	
Homko et al. (59)	Schwangere mit NSS und GDM		Geburtsgewicht	Insulinspiegel abhängig von Geburtsmodus und Glukosespiegel bei der Geburt
Hunter et al. (67)	- NSS - T1D - T2D	Nüchterninsulin: T1D>T2D>NSS		↑ Geburtsgewicht bei T1D und T2D
Lindsay et al. (55)	- NSS - T1D	↑ in T1D	Leptin und Geburtsgewicht	
Lindsay et al. (62)	- NSS - T1D	↑ IA bei T1D; + Vorkommen von GADA und IA-2A	In T1D: IA negativ zu Geburtsgewicht	
Lindsay et al. (65)	- NSS - T1D	Insulin und – vorläuferpeptide ↑ in T1D		Insulinspiegel abhängig von Geburtsmodus; ↑ Insulinvorläufer-peptide bei ♀
Menon et al. (60)	- T1D+ humanes Insulin - T1D+ tierisches Insulin	T1D+tierisches Insulin ↑ AK und gesamt Insulin; 27% des gesamt Insulin ist tierisches Insulin	Insulinanti-körper-Aktivität und Geburtsgewicht	Insulin-Antikörper-komplexe passieren die Plazenta
Nelson et al. (38)	- NSS - T1D	↑ in T1D		
Ng et al. (57)	- NSS - GDM - T1D	↑ in T1D	Plasmaglukose	GDM mit Diättherapie
Pirc et al. (56)	- NSS - GDMOT - GDMT	Kein Unterschied in den Gruppen		
Vela-Huerta et	LGA-NSS	↑ in LGA-DM	Leptin	

al. (35)	· LGA-DM · AGA			
Weiss et al. (61)	· NSS · GDMD · GDMI · T1D	AIA gleich in NSS und GDMD AIA ↑ in T1D und GDMI		
Westgate et al. (66)	· NSS · GDM · T2D		Alle Gruppen: Insulin und – vorläufer zu Geburtsgewicht und Leptin DM-Gruppen: Glukose	
Yogev et al. (63)	· NSS+ Geschwister mit T1D · NSS- Geschwister mit T1D	Kein Unterschied bei IA		

5.3 Insulin-like growth factors und IGF Binding Proteins

Auch diese Wachstumsfaktoren sind wichtig für die intrauterine Entwicklung und auch das kindliche Wachstum. Sie fördern die Proliferation und die Differenzierung von Zellen. Durch ihre Ähnlichkeit mit Insulin sind sie in der Lage, Insulin-ähnliche Wirkungen auszuführen. So wird zum Beispiel im Foeten bei Glukosereiz IGF freigesetzt und dieses regelt die Blutzuckerspiegel.

In der normalen Schwangerschaft finden sich bei Müttern die IGF-Spiegel, wie auch die der IGFBPs erhöht (6, 13), wobei in der Schwangerschaft vermehrt niedrig phosphorylierte IGFBPs vorherrschen (69, 72, 73). Bei Schwangeren mit DM wurden im Vergleich zu NSS niedrigere IGF1-Spiegel beobachtet (6, 13), einige Studien fanden auch keinen Unterschied (69, 72). Einige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und mütterlichem IGF1 (positiv) und mütterlichem IGFBP1 (negativ), der sowohl für NSS als auch GDM gilt (6, 13).

IGFBP1-Bildung wird durch Insulin gehemmt. Bei schlecht eingestelltem Diabetes findet man durch niedrige Insulinspiegel die des IGFBP1 erhöht. Foetales IGFBP1 korreliert negativ mit dem Geburtsgewicht (70, 73, 74), während IGFBP3 einen positiven Zusammenhang zeigt (55, 70).

Bei Neugeborenen von diabetischen Müttern gab es unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien zeigten keinen Unterschied im Vergleich zu Neugeborenen von NSS in Bezug auf IGF1 (13, 55), einige fanden IGF1 erhöht (69, 74), und andere IGF2 erhöht (13, 69). IGFBP3 fand sich einmal bei Neugeborenen von DM erhöht (69) und einmal ohne Unterschied (55), IGFBP1 war ebenfalls einmal erhöht (69) und teilweise auch erniedrigt (70, 73, 74). Foetales IGF1 und IGF2 korrelierten mit dem Geburtsgewicht (55, 69, 74).

Nachfolgende Tabelle fasst die Studienergebnisse zu den Veränderungen der foetalen Zirkulation zusammen. Alle Proben wurden aus dem Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt entnommen.

Tabelle 13: Veränderungen foetaler IGF- und IGFBP-Konzentrationen

Autoren	Studien- gruppen (Kinder von)	Ergebnisse	Korrelation von IGF	Einflussfaktoren
Hall et al. (13)	· NSS · GDMD · GDMD+I · T1D · T2D	Kein Unterschied bei IGF1 und SMBP; IGF2 in allen DM-Gruppen um 50% höher als NSS	Keine Korrelation von foetalen IGF und IGFBP zu Geburtsgewicht	Geburtsgewicht korreliert mit mütterlichem IGF1 und SMBP-Spiegel
Lindsay et al. (55)	· NSS · T1D	Kein Unterschied in IGF1 und IGFBP3	IGF1 und IGFBP3 zu Geburtsgewicht	↑ Geburtsgewicht, Insulin und Leptin bei T1D
Lindsay et al. (74)	· NSS · GDM · T2D	IGF1-werte: GDM>T2D>NSS	IGF1 positiv und IGFBP1 negativ zu Geburtsgewicht	IGFBP ↓ und Geburtsgewicht ↑ in GDM und T2D;
Loukovaara M. et al. (73)	· NSS · GDMI · T1D	↓ hpIGFBP1 in GDMI und T1D; kein Unterschied bei lpIGFBP1	NSS: lpIGFBP1 negativ zu Geburtsgewicht; DM: hp und lpIGFBP1 zu Geburts- und Plazentagewicht	
Loukovaara S. et al. (70)	· NSS · T1D	↓ IGFBP1 bei T1D	IGFBP1 negativ und IGFBP3 positiv zu Geburts- und Plazentagewicht	
Nelson et al. (75)	· NSS · T1D	↑ Fettmasse, Insulin und Leptin in T1D	IGF1 positiv zu HDL-Cholesterin und negativ zu Triglyceride	
Yan-Jun et al. (69)	· NSS · NT1D · T1D	↑ IGF1, IGF2 und IGFBP3 in NT1D & T1D; ↑ IGFBP1 in T1D	IGF1 und IGF2 zu Geburtsgewicht; IGF2 zu Plazentagewicht	

5.4 Schilddrüsenhormone

Schilddrüsenhormone haben eine wichtige Aufgabe in der intrauterinen und frühkindlichen Entwicklung. Normale Spiegel sind notwendig, um eine ausreichende Wirkung von IGF und GH zu gewährleisten und das Wachstum zu fördern. T3 ist wichtig für die intrauterine Hirnentwicklung.

Bei gesunden Schwangeren finden sich im Vergleich zu nicht-Schwangeren Kontrollen sowohl die T3- und T4-Spiegel, wie auch das TBG erhöht. In der Frühschwangerschaft finden sich durch hohe HCG-Spiegel und Kreuzreaktion dessen mit TSH-Rezeptoren verminderte TSH-Spiegel (6).

Bei Schwangeren mit GDM gab es im Vergleich zu NSS keine Unterschiede in den TSH-Spiegeln (82, 83, 86-88). T3- und T4-Spiegel fanden sich bei GDM in einer Studie erniedrigt (86). Dies lässt vermuten, dass GDM einen direkten Einfluss auf die periphere Konversion von T4 hat.

Bei Neugeborenen diabetischer Mütter fanden sich im Vergleich zu Kontrollen erhöhte TSH-Spiegel (89-91), verminderte T3-Spiegel (86) und Herbstman et al. (82) berichteten über erhöhte, Wilker et al. (86) über erniedrigte T4-Spiegel. Im Gegensatz dazu fanden einige Studien keine Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf foetale TSH-Werte (87, 88) sowie T3- und T4-Spiegel (88-90).

Leung et al. (89) fanden eine Korrelation von foetalen TSH- und NA-Spiegeln und Lao et al. (90) zu dem 2h Wert des mütterlichen oGTT. Beide Studien fanden außerdem bei Kindern von GDM die T3- und T4-Spiegel unverändert.

Einfluss auf foetale TSH-Werte haben der Geburtsstress, die Parität und ethnische Zugehörigkeit der Mutter und mögliche niedrige T3- und T4-Spiegel, sowie erhöhte NA-Werte. So finden sich erhöhte Werte bei vaginaler Geburt, Steißgeburt, bei Neugeborenen asiatischer Mütter und bei erstgeborenen Kindern. Dies könnte erklären, warum einige Studien erhöhte TSH-Werte, andere wiederum keinen Unterschied fanden.

Folgende Tabelle fasst die foetalen Veränderungen der in die Arbeit aufgenommenen Studien zusammen. Sofern nicht anders angegeben wurden die Werte aus dem Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt gemessen.

Tabelle 14: Veränderungen der foetalen TSH-, T3- und T4-Konzentrationen

Autoren	Studiengruppen (Kinder von)	Ergebnisse	Korrelation	Einflussfaktoren
Franklin et al. (88)	· Untersuchung: Geburt, 5., 10. und 15. Postpartaler Tag	Mütterlicher DM hat keinen Einfluss auf foetales TSH und T3/T4		
Herbstman et al. (82)	· NSS · GDM	↑ freies T4 in GDM		NSS: ♂ ↑ TSH und ↓gesamt T4
Lao et al. (90)	· NSS · GDM	GDM in 7,2% und NSS in 2,1% ↑ TSH	↑ TSH korreliert mit mütterlichem 2h oGTT- Wert	Geburtsmechanis- mus, Stress, Steißgeburt, foetale Wachstums- retardierung, Schilddrüsen- medikation der Mutter, Alkohol und Gestationsalter
Leung et al. (89)	· GDM und ↑ TSH · GDM und normales TSH	↑ TSH erhöht Risiko für: Niedrigen Apgar Geburtstrauma Neonatalen Ikterus Sepsis Atemnotsyndrom Neurologische Probleme Gesamte perinatale Morbidity		Kein Einfluss von Geschlecht, Geburtsmechanis- mus und Parität
Ward et al. (87)	· Untersuchung: Geburt bis 3 Monate postpartal	Mütterlicher DM hat keinen Einfluss auf foetales TSH		
Wilker et al. (86)	· NSS und · GDM bei Geburt, am 1. und 3. post- partalen Tag	↓ T3 in GDM; T4 nur marginal ↓		Periphere Umwandlung gestört

5.5 Adipokinine

5.5.1 Adiponektin

In letzter Zeit haben sich immer mehr Studien mit den Fettgewebshormonen beschäftigt. Wie schon oben erwähnt findet sich Adiponektin bei Adipositas und Insulinresistenz vermindert. Als Grund könnten die erhöhten TNF- α und IL-6 Spiegel herangezogen werden. Diese Zytokine hemmen die Adiponektinsekretion und Adiponektin hemmt wiederum die Sekretion dieser Zytokine.

Bei Schwangeren finden sich im Vergleich zu nicht-Schwangeren Kontrollen höhere Adiponektinspiegel (95) und bei diabetischen Schwangeren finden sich im Vergleich zu gesunden Schwangeren verminderte Adiponektinspiegel (33, 54, 95, 97). Diese sind als Ausdruck der höheren Insulinresistenz gedeutet worden.

Bei Neugeborenen wurden im Vergleich zu Erwachsenen höhere Adiponektinspiegel beobachtet (94). Alle Studien fanden bei Neugeborenen diabetischer Schwangerer verminderte Adiponektinspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen (38, 54, 56, 96). Auch hier dürfte die schon beginnende Insulinresistenz eine wichtige Rolle spielen.

Es gab keine Korrelation von foetalem Adiponektin zum Geburtsgewicht. Eine Studie stellte keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern fest (94) und eine findet bei weiblichen Neugeborenen höhere Adiponektinwerte (96).

In Tabelle 15 finden sich die foetalen Veränderungen der angegebenen Studien zusammengefasst. Alle Werte wurden, wenn nicht anders angegeben, zum Zeitpunkt der Geburt aus dem Nabelschnurblut gemessen.

Tabelle 15: Veränderungen der foetalen Adiponektinkonzentrationen

Autoren	Studiengruppen (Kinder von)	Ergebnisse	Korrelation von Adiponektin	Einflussfaktoren
Atégbo et al. (54)	· NSS · GDM	↓ bei GDM	Negativ zu Insulinspiegel und BMI der Kinder	Alle Kinder von GDM waren makrosom
Cortelazzi et al. (96)	· NSS · GDM	↓ in GDM	Gestationsalter	↑ in ♀; bei Kindern ↑ als bei Erwachsenen
Mantzoros et al. (94)	· NSS (Geburt bis 5. Lebensstag)	Kinder haben höhere Adiponektinspiegel als Erwachsene	Positiv zu IGFBP3 und Länge bei der Geburt Negativ zu IGF2	
Nelson et al. (38)	· NSS · T1D	↓ bei T1D	Positiv: FPI Negativ: TNF- α und IL-6	Hypoxie verringert Adiponektinspiegel
Pirc et al. (56)	· NSS · GDMOT · GDMT	Beide GDM-Gruppen haben niedrigere Adiponektinspiegel im Vergleich zu NSS		Diabetes-Therapie beeinflusst die adipo-insular-axis in Neugeborenen
Vitoratos et al. (95)	· Schwangere mit GDM · Schwangere mit NSS		Negativ zu Geburtsgewicht	

5.5.2 Resistin

Resistin wurde schon öfter in Zusammenhang mit Adipositas und Insulinresistenz gebracht. Möglicher fehlender Baustein dabei ist IL-6 und TNF- α , deren Freisetzung durch Resistin gesteigert wird.

In der normalen Schwangerschaft (13) finden sich im Vergleich zu gesunden nicht-Schwangeren erhöhte mütterliche Resistinkonzentrationen, die mit Fortdauer der Schwangerschaft sogar ansteigen. Diese Studie (101) fand jedoch keinen Unterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Schwangeren.

Vergleicht man Schwangere mit GDM mit gesunden Schwangeren, so finden sich in den drei zitierten Studien drei verschiedene Resultate. Chen et al. (98) findet die mütterlichen Resistinkonzentrationen bei DM im Vergleich zu NSS erhöht, Megia et al. (102) vermindert und Cortelazzi et al. (96) fanden keinen Unterschied. Mögliche Erklärung hierfür ist die Therapieart des GDM. Der von Lappas et al. (103) postulierte biphasische Effekt von Insulin auf die Ghrelinfreisetzung könnte erklären, dass GDM mit Insulintherapie niedrigere Ghrelinkonzentrationen aufweist als GDM mit alleiniger Diättherapie.

Bei Neugeborenen finden sich im Vergleich zu Erwachsenen höhere Resistinspiegel, wobei Ng et al. (57) bei Neugeborenen von T1D im Vergleich zu GDM und NSS höhere Resistinkonzentrationen gemessen haben. Sowohl in dieser Studie, als auch bei Cortelazzi et al. (96) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den foetalen Resistinkonzentrationen zwischen Neugeborenen von GDM und NSS.

Tabelle 16: Veränderungen foetaler Resistinkonzentrationen

Autoren	Studiengruppen (Kinder von)	Ergebnisse	Korrelation	Einflussfaktoren
Ng et al. (57)	· NSS · GDM · T1D	Resistin ↓ in T1D		
Cortelazzi et al. (96)	· NSS · GDM	Resistin in beiden Gruppen gleich	Resistin korreliert mit Gestationsalter	Kein Unterschied zwischen den Geschlechtern

5.6 Ghrelin

Dieses Hormon, das die Ausschüttung von GH steigert, übt eine appetitanregende Wirkung aus. Reduziert wird die Ausschüttung durch hohe Glukose- und Insulinkonzentrationen, wie sie ja nach der Nahrungsaufnahme vorherrschen.

Bei Schwangeren hat man ab dem 2. Trimester eine Abnahme der Ghrelinkonzentrationen beobachtet (78, 79). Grund hierfür könnte die ab dem 2. Trimester zunehmende Insulinresistenz mit erhöhten Glukose- und Insulinkonzentrationen sein. Die Studie von Riedl et al. (79) fand jedoch keinen Unterschied zwischen mütterlichen Ghrelinspiegeln bei NSS, GDM und Schwangeren mit gestörter Glukosetoleranz.

Auf die foetalen Ghrelinspiegel hat in einer Studie mütterlicher Diabetes mellitus keinen Einfluss (78), in einer finden sich bei Neugeborenen von T1D verminderte Ghrelinkonzentrationen (57). Letztere Studie zeigte sowohl für Neugeborene von T1D und GDM verminderte Ghrelinkonzentrationen, wobei Neugeborene von T1D noch niedrigere Werte zeigten als Neugeborene von GDM. Grund hierfür ist die Tatsache, dass hohe Insulinspiegel die Ghrelinsekretion hemmen, wie es auch für Hyperglykämie vermutet, aber nicht bewiesen ist. Niedrigere Ghrelinkonzentrationen in Neugeborenen von diabetischen Müttern hätten in den ersten Lebensmonaten wohl auch einen protektiven Effekt, da sie den Appetit weniger anregen und dadurch die Nahrungsaufnahme etwas reduzieren. Dies käme bei den ohnehin eher makrosomen Neugeborenen positiv zu tragen.

Die Studie von Farquhar et al. (78) spricht ebenfalls für die Notwendigkeit von Ghrelin in den ersten Lebensmonaten zur Adaptation an die neue Umgebung. Sie fanden zwar keine unterschiedlichen Ghrelinkonzentrationen in Neugeborenen von NSS und GDM, jedoch wiesen SGA-Neugeborene beider Gruppen höhere Ghrelinkonzentrationen auf als AGA und LGA-Neugeborene. Durch den dadurch angeregten Appetit können SGA-Neugeborene in den ersten Lebensmonaten ihr Gewicht an das des Altersdurchschnittes angleichen.

Chanoine et al. (81) fanden keinen Einfluss von Geschlecht oder Ethnizität auf die Ghrelinkonzentrationen von Neugeborenen bei der Geburt.

In folgender Tabelle sind kurz die 3 Studien zu foetalen Veränderungen der Ghrelinkonzentrationen zusammengefasst. Beide Studien bezogen ihre Werte aus dem Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt.

Tabelle 17: Veränderungen foetaler Ghrelinkonzentrationen

Autoren	Studiengruppen (Kinder von)	Ergebnisse	Korrelation	Einflussfaktoren
Chanoine et al. (81)	· NSS-Asiaten · NSS-Kaukasier			Ethnizität und Geschlecht haben keinen Einfluss auf Nabelschnurkonzentrationen von Ghrelin
Farquhar et al. (78)	· NSS (SGA, AGA, LGA) · DM (SGA, AGA, LGA)	Ghrelin ↑ in SGA	Ghrelin korreliert positiv zu Gestationsalter in AGA und LGA und negativ dazu in SGA	Kein Einfluss von mütterlichem Diabetes, Geschlecht und Steroidgabe vor der Geburt
Ng et al. (57)	· NSS · GDM · T1D	Ghrelin und Resistin ↓ in T1D		

5.7 Zytokine, Cortisol und Endothelin 1

Auch diesen Hormonen kommt in der Schwangerschaft eine besondere Bedeutung zu. Die Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung der Insulinresistenz ab dem 2. Trimester. Dabei wird TNF- α nicht nur vom Fettgewebe sezerniert, sondern in großem Maße auch von der Plazenta. So ist es nicht verwunderlich, dass die mütterlichen Konzentrationen von TNF- α mit der Fortdauer der Schwangerschaft – also mit zunehmender Plazentagröße – ansteigen. Dies gilt für diabetische, wie auch für normale Schwangere (93, 118, 119).

Schwangerschaften, die durch Diabetes kompliziert wurden, wiesen höhere mütterliche TNF- α -Konzentrationen auf als NSS (54, 93, 119). Coughlan et al. (118) zeigten mit ihrer Studie, dass Plazentagewebe von GDM auf Glukosereiz mehr TNF- α freisetzt als Plazentagewebe von NSS. Dieser Umstand erklärt, dass diabetische Schwangere durch häufig auftretende Hyperglykämien vermehrt TNF- α freisetzen.

Die foetalen Zytokinkonzentrationen – vor allem IL-6 und TNF- α – fanden sich in 2 Studien in Neugeborenen von T1D und GDM im Vergleich zu NSS nicht signifikant verändert (120, 121). Im Gegensatz dazu fanden Atègbo et al. (54) die IL-6 und TNF- α -Konzentrationen bei Neugeborenen diabetischer Mütter vermindert.

Basale Raten der foetalen IL-6-Konzentrationen wiesen zwar bei Bohmova et al. (121) bei Neugeborenen von T1D und NSS keine Unterschiede auf, unter Stimulation fand sich aber – allerdings nur in der Gruppe der Neugeborenen, an denen beide Elternteile an T1D erkrankt sind – in eben dieser Gruppe höhere IL-6-Konzentrationen als bei NSS und Neugeborenen mit nur einem T1D Elternteil.

Die mütterlichen Cortisolkonzentrationen steigen kontinuierlich während der Schwangerschaft und erreichen ihr Maximum im 3. Trimester.

Foetale Cortisolkonzentrationen wurden nur in wenigen Studien gemessen. Pschera et al. (122) untersuchten die Konzentrationen von Cortisol im Fruchtwasser zum Zeitpunkt der Geburt und fanden sie bei IUGR signifikant erhöht, bei GDM nicht signifikant erhöht und bei T1D ohne wesentliche Veränderung im Vergleich zu NSS. Eine Erklärung hierfür liegt in der Tatsache, dass Cortisol im Fruchtwasser fast ausschließlich von der foetalen Zirkulation stammt. IUGR weisen durch intrauterinen Stress höhere Cortisolkonzentrationen auf und bei Neugeborenen von GDM könnte die leicht vermehrte

Fruchtwassermenge eine Erklärung für die erhöhten Werte bieten. Im Gegensatz zu dieser Studie fanden Cugini et al. (123), wie auch Lindsay et al. (55) die Cortisolkonzentrationen von Neugeborenen diabetischer Mütter im Vergleich zu NSS nicht verändert, aber abhängig vom Geburtsmodus (55).

Auch Endothelin 1 (ET1) spielt beim Diabetes eine Rolle. Es wirkt vasokonstriktorisch, proinflammatorisch und profibrotisch und ist in der Entwicklung der diabetischen Mikroangiopathie beteiligt.

In der NSS fallen die mütterlichen ET1-Konzentrationen bis zum 1. Trimenon ab, und bleiben dann stabil bis zur Geburt (125, 126). Bei hypertonen Schwangeren finden sich im Vergleich zu NSS höhere mütterliche ET1-Konzentrationen (19, 125), und die mütterlichen und foetalen ET1-Konzentrationen fanden sich bei IUGR erhöht (27).

Während Lygnos et al. (125) keinen Unterschied zwischen den mütterlichen ET1-Konzentrationen von NSS und GDM fanden, waren in der Studie von Wolff et al. (126) bei Schwangeren mit T1D die ET1-Konzentrationen im Vergleich zu NSS ab dem zweiten Trimester (18. SSW) bis zur Geburt erhöht. Dies könnte die schon beginnende Entwicklung zur diabetischen Mikroangiopathie bei T1D – der ja schon vor der Schwangerschaft bestand – widerspiegeln und erklären, warum bei T1D höhere, aber bei GDM normale ET1-Konzentrationen vorliegen.

ET1-Konzentrationen im Fruchtwasser zum Zeitpunkt der Geburt waren in der Studie von Di Iorio et al. (127) in GDM im Vergleich zu NSS signifikant erhöht. Ob dieses ET1 von der foetalen oder maternalen Seite stammt, ist jedoch nicht erfasst und bedarf weiterer Studien.

In nachfolgender Tabelle sind die einbezogenen Studien zusammengefasst. Sofern nicht anders angegeben wurden die Konzentrationen aus dem Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt gemessen und mit Termingeburten von NSS verglichen.

Tabelle 18: Veränderungen der foetalen Zytokin-, Cortisol- und Endothelin 1 Konzentrationen

Autoren	Studiengruppe (Kinder von)	Ergebnisse	Korrelation	Einflussfaktoren
Atègbo et al. (54)	· NSS · GDM	IL-6 und TNF- α ↓ in GDM		Alle GDM- Neugeborenen sind makrosom
Nelson et al. (120)	· NSS · T1D	T1D weist ↑ CRP- und ICAM-1- Spiegel auf; Kein Unterschied bei IL-6 zwischen den Gruppen	Entzündungs- werte korrelieren mit Leptin	Geburtsmodus hat Einfluss auf IL-6
Bohmova et al. (121)	· NSS · T1D	T1D haben ↓ basale Zytokinsekretion; der Unterschied für IL-6 und TNF- α war nicht signifikant		Nach Stimulation haben Neugeborene mit 2 T1D- Elternteilen höhere IL-6 Konzentrationen als andere Neugeborene von T1D und NSS
Lindsay et al. (55)	· NSS · T1D	Nabelschnurblut- Cortisol ↓ bei T1D		Cortisol- konzentrationen signifikant abhängig vom Geburtsmodus
Cugini et al. (123)	· NSS · GDM · T1D	Nabelschnurblut- Cortisol differiert nicht in den Gruppen; Aldosteron ist in GDM und T1D signifikant ↑		
Pschera et al. (122)	· NSS · IUGR · GDM · T1D	Fruchtwasser- Cortisol in der 36.- 39.SSW ↑ in GDM und ↑↑ in IUGR		T1D haben signifikant ↑ Fruchtwasser- menge
Di Ioro et al. (127)	· NSS · GDM	Fruchtwasser- Endothelin 1 zum Zeitpunkt der Geburt ↑ in GDM		

5.8 *Chemerin und Visfatin*

Diese Adipokinine sind derzeit Thema intensiver Forschungen. Wie schon in Kapitel 4.6 zu erkennen war, ist die Familie dieser von den Fettgewebszellen sezernierten Hormone noch lange nicht komplettiert worden. So gab es weder für Chemerin noch für Visfatin bis zum April 2009 Studien, die die foetalen Veränderungen der Hormonkonzentrationen bei diabetischen Schwangerschaften zeigten.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Scherbaum WA., Martin S. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Siegenthaler W., Blum HE., editors. Klinische Pathophysiologie. 9. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006. p. 68-103.
- 2 Stallmach TH., Klöppel G., Roth J., Spinass A. Stoffwechselerkrankungen. In: Böcker W., Denk H., Heitz PU., editors. Pathologie. 3. ed. München: Elsevier; 2004. p. 1091-1113.
- 3 Speckmann EJ., Hescheler J., Köhling R. Physiologie. 5. ed. München: Urban & Fischer; 2008.
- 4 Csehi SB., Mathieu S., Seifert U., Lange A., Zweyer M., Wernig A., et al. Tumor necrosis factor (TNF) interferes with insulin signaling through the p55 TNF receptor domain. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;329(1):397-405.
- 5 Peraldi P., Hotamisligil GS., Buurman WA., White MF., Spiegelmann BM. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1996;271(22):13018-22.
- 6 Weiss PA. Diabetes und Schwangerschaft. 1. ed. Wien: Springer Verlag; 2002.
- 7 Kautzky-Willer A., Bancher-Todesca D. Gestationsdiabetes. *Wien Med Wochenschr* 2003;153(21-22):478-84.
- 8 Breckwoldt M., Kaufmann M., Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
- 9 Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet* 2003;362(9398):1777-78.
- 10 Kautzky-Willer A., Bancher-Todesca D. Endocrine changes in diabetic pregnancy. In: Djelmis J., Desoye G., Ivanisevic M., editors. *Diabetology of Pregnancy*. Front Diabetes. Basel: Karger; 2005. p. 18-33.
- 11 Anna V., van der Ploeg HP., Cheung NW., Huxley RR., Baumann AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008;31(12):2288-93.
- 12 Silbernagl S., Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003.
- 13 Hall K., Hansson U., Lundin G., Luthman M., Persson B., Póvoa G., et al. Serum levels of somatomedins and somatomedin-binding protein in pregnant women with type 1 or gestational diabetes and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(6):1300-06.
- 14 Beardsall K., Diderholm BM., Dunger DB. Insulin and carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(1):41-55.
- 15 Siegenthaler W., Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 9. ed. Stuttgart; 2006.
- 16 Schmidt RF., Lang F. Physiologie des Menschen. 30. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
- 17 Wozniak SE., Gee LL., Wachtel MS., Frezza EE. Adipose tissue: The new endocrine organ? A review Article. *Dig Dis Sci*. 2008;Dec. 4th.

-
- 18 Tanaka M., Nozaki M., Fukuhara A., Segawa K., Aoki N., Matsuda M., et al. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non-classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(2):194-201.
 - 19 Slowinski T., Neumayer HH., Stolze T., Gossing G., Halle H., Hocher B. Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(48):446S-49S.
 - 20 Moschen AR., Kaser A., Enrich B., Mosheimer B., Theurl M., Niederegger H., et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178(3):1748-58.
 - 21 Malamitsi-Puchner A., Briana DD., Boutsikou M., Kouskouni E., Hassiakos D., Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics* 2007;119(6):1314-18.
 - 22 MacDougald OA., Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab* 2007;6(3):159-61.
 - 23 Hug C., Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005;307(5708):366-67.
 - 24 Goralski KB., McCarthy TC., Hanniman EA., Zabel BA., Butcher EC., Parlee SD., et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175-88.
 - 25 Gilbert JS., Ryan MJ., LaMarca BB., Sedeek M., Murphy SR., Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(2):H541-50.
 - 26 Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30.
 - 27 Arslan M., Yazici G., Erdem A., Erdem M., Arslan EO., Himmetoglu O. Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84(2):120-26.
 - 28 Rabe K., Lehrke M., Parhofer KG., Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(11-12):741-51.
 - 29 Hauguel-De Mouzon S., Lepercq J., Catalano P. Leptin in the diabetic pregnancy. In: Djelmis J., Desoye G., Ivanisevic M., editors. *Diabetology of Pregnancy*. Front Diabetes. Basel: Karger; 2005. p. 46-57.
 - 30 Lewandowski K., Horn R., O'Callaghan CJ., Dunlop D., Medley GF., O'Hare P., et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):300-06.
 - 31 Festa A., Shnawa N., Krugluger W., Hopmeier P., Schernthaner G., Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16(8):656-62.
 - 32 Kautzky-Willer A., Pacini G., Tura A., Bieglmayer C., Schneider B., Ludvik B., et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001;44(2):164-72.
 - 33 Gao XL., Yang HX., Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2008;121(8):701-05.
-

-
- 34 Shekhawat PS., Garland JS., Shivpuri C., Mick GJ., Sasidharan P., Pelz CJ., et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998;43(3):338-43.
- 35 Vela-Huerta MM., San Vicente-Santoscoy EU., Guizar-Mendoza JM., Amador-Licona N., Aldana-Valenzuela C., Hernández J. Leptin, insulin and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(1):17-22.
- 36 Gross GA., Solenberger T., Philpott T., Holcomb WL. Jr., Landt M. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and nondiabetic mothers. *Am J Perinatol* 1998;15(4):243-47.
- 37 Manderson JG., Patterson CC., Hadden DR., Traub AI., Leslie H., McCance DR. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood in diabetic and nondiabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1326-32.
- 38 Nelson SM., Freeman DJ., Sattar N., Lindsay RS. Role of adiponectin in matching of fetal and placental weight in mothers with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(6):1123-25.
- 39 Maffei M., Volpe L., Di Cianni G., Bertacca A., Ferdeghini M., Murru S., et al. Plasma leptin levels in newborns from normal and diabetic mothers. *Horm Metab Res* 1998;30(9):575-80.
- 40 Persson B., Westgren M., Celsi G., Nord E., Ortgvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res* 1999;31(8):467-71.
- 41 Tarquini B., Tarquini R., Perfetto F., Cornélissen G., Halberg F. Genetic and environmental influences on human cord blood leptin concentration. *Pediatrics* 1999;103(5):998-1006.
- 42 Buongiorno AM., Morelli S., Sagratella E., Sensi M., Maroccia E., Caiola S., et al. Influence of family history of type 2 diabetes on leptin concentration in cord blood of male offspring with high birth weight. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43(1):77-82.
- 43 Wiznitzer A., Furman B., Zuili I., Shany S., Reece EA., Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000;96(5 Pt 1):707-13.
- 44 Hytinantti TK., Koistinen HA., Teramo K., Karonen SL., Koivisto VA., Andersson S. Increased fetal leptin in type I diabetes mellitus pregnancies complicated by chronic hypoxia. *Diabetologia* 2000;43(6):709-13.
- 45 Vitoratos N., Chrystodoulacos G., Salamalekis E., Kassanos D., Kouskouni E., Creatsas G. Fetoplacental leptin levels and their relation to birth weight and insulin in gestational diabetic pregnant women. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(1):29-33.
- 46 Tapanainen P., Leinonen E., Ruokonen A., Knip M. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. *Horm Res* 2001;55(4):185-90.
- 47 Hieronimus S., Bastard S., Gillet JY., Giudicelli J., Brucker-Davis F., Berthier F., et al. Significance of cord-blood leptin in newborns of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25(10):1886-87.
- 48 Okereke NC., Uvena-Celebrezze J., Hutson-Presley L., Amini SB., Catalano PM. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):798-803.
-

-
- 49 Ng PC., Lam CW., Lee CH., Wong GW., Fok TF., Wong E., et al. Leptin and metabolic hormones in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83(3):193-97.
- 50 Alexe DM., Syridou G., Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clin Med Res* 2006;4(4):326-35.
- 51 Hytinantti TK., Juntunen M., Koistinen HA., Koivisto VA., Karonen SL., Andersson S. Postnatal changes in concentrations of free and bound leptin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(2):123-26.
- 52 Cinaz P., Bideci A., Camurdan MO., Sen E., Camurdan AD. Plasma leptin levels in infants of diabetic mothers in fasting and satiety states. *Turk J Pediatr* 2004;46(2):142-46.
- 53 D'Anna R., Baviera G., Cannata ML., De Vivo A., Di Benedetto A., Corrado F. Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2007;64(2):65-68.
- 54 Atègbo JM., Grissa O., Yessoufou A., Hichami A., Dramane KL., Moutairou K., et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):4137-43.
- 55 Lindsay RS., Hamilton BA., Calder AA., Johnstone FD., Walker JD., Pregnancy SMSoDi. The relation of insulin, leptin and IGF-1 to birthweight in offspring of women with type 1 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2004;61(3):353-59.
- 56 Pirc JK., Owens JA., Crowther CA., Willson K., de Blasio MJ., Robinson JS. Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2007;7:18.
- 57 Ng PC., Lee CH., Lam CW., Wong E., Chan IH., Fok TF. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5563-68.
- 58 Wolf HJ., Ebenbichler CF., Huter O., Bodner J., Lechleitner M., Föger B., et al. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol* 2000;142(6):623-29.
- 59 Homko C., Sivan E., Chen X., Reece EA., Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):568-73.
- 60 Menon RK., Cohen RM., Sperling MA., Cutfield WS., Mimouni F., Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990;323(5):309-15.
- 61 Weiss PA., Kainer F., Pürstner P., Zehetleitner G., Hüttner U., Haas J. Anti-insulin antibodies and birth weight in pregnancies complicated by diabetes. *Early Hum Dev* 1998;53(2):145-54.
- 62 Lindsay RS., Ziegler AG., Hamilton BA., Calder AA., Johnstone FD., Walker JD. Type 1 diabetes-related antibodies in the fetal circulation: Prevalence and influence on cord insulin and birth weight in offspring of mothers with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3436-39.
-

-
- 63 Yogeve Y., Ben Haroush A., Langer O., Hod M., Orvieto R. Insulin autoantibodies in cord blood from neonates with and without a sibling with type 1 diabetes - prevalence and characterization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(2):166-69.
- 64 Carpenter MW., Canick JA., Hogan JW., Shellum C., Somers M., Star JA. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001;24(7):1259-63.
- 65 Lindsay RS., Walker JD., Halsall I., Hales CN., Calder AA., Hamilton BA., et al. Insulin and insulin propeptides at birth in offspring of diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1664-71.
- 66 Westgate JA., Lindsay RS., Beattie J., Pattison NS., Gamble G., Mildenhall LF., et al. Hyperinsulinemia in cord blood in mothers with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in New Zealand. *Diabetes Care* 2006;29(6):1345-50.
- 67 Hunter WA., Cundy T., Rabone D., Hofman PL., Harris M., Regan F., et al. Insulin sensitivity in the offspring of women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1148-52.
- 68 Chao W., D'Amore PA. IGF2: Epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(2):111-20.
- 69 Yan-Jun L., Tsushima T., Minei S., Sanaka M., Nagashima T., Yanagisawa K., et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins (IGFBP-1,-2 and -3) in diabetic pregnancy: relationship to macrosomia. *Endocr J* 1996;43(2):221-31.
- 70 Loukovaara S., Kaaja RJ., Koistinen RA. Cord serum insulin-like growth factor binding protein-1 and -3: effect of maternal diabetes and relationships to fetal growth. *Diabetes Metab* 2005;31(2):163-67.
- 71 Lauszus FF. The clinical significance of IGF-1 in maternal serum during pregnancy in type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2007;3(3):194-97.
- 72 Gibson JM., Westwood M., Lauszus FF., Klebe JG., Flyvbjerg A., White A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1 is increased in pregnant diabetic subjects. *Diabetes* 1999;48(2):321-26.
- 73 Loukovaara M., Leinonen P., Teramo K., Nurminen E., Andersson S., Rutanen EM. Effect of maternal diabetes on phosphorylation of insulin-like growth factor binding protein-1 in cord serum. *Diabet Med* 2005;22(4):434-39.
- 74 Lindsay RS., Westgate JA., Beattie J., Pattison NS., Gamble G., Mildenhall LF., et al. Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2007;66(3):322-28.
- 75 Nelson SM., Freeman DJ., Sattar N., Johnstone FD., Lindsay RS. IGF-1 and leptin associate with fetal HDL cholesterol at birth: examination in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56(11):2705-09.
- 76 Hayati AR., Cheah FC., Yong JF., Tan AE., Norizah WM. The role of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) in neonatal outcome. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1299-301.
- 77 Hayati AR., Cheah FC., Tan AE., Tan GC. Insulin-like growth factor-1 receptor expression in the placentae of diabetic and normal pregnancies. *Early Hum Dev* 2007;83(1):41-46.
-

-
- 78 Farquhar J., Heiman M., Wong AC., Wach R., Chessex P., Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4324-27.
- 79 Riedl M., Maier C., Handisurya A., Luger A., Kautzky-Willer A. Insulin resistance has no impact on ghrelin suppression in pregnancy. *J Intern Med* 2007;262(4):458-65.
- 80 Ng PC., Lee CH., Lam CW., Chan IH., Wong E., Fok TF. Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol* 2005;63(2):217-22.
- 81 Chanoine JP., Yeung LP., Wong AC. Umbilical cord ghrelin concentrations in asian and caucasian neonates. *Horm Res* 2003;60(3):116-20.
- 82 Herbstman J., Apelberg BJ., Witter FR., Panny S., Goldman LR. Maternal, infant and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid* 2008;18(1):67-76.
- 83 Kooistra L., Crawford S., van Baar AL., Brouwers EP., Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117(1):161-67.
- 84 Pop VJ., Kuijpers JL., van Baar AL., Verkerk G., van Son MM., de Vijlder JJ., et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50(2):149-55.
- 85 Idris I., Srinivasan R., Simm A., Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol* 2005;63(5):560-65.
- 86 Wilker RE., Fleischman AR., Saenger P., Pan C., Surks MI. Thyroid hormone levels in diabetic mothers and their neonates. *Am J Perinatol* 1984;1(3):259-62.
- 87 Ward LS., Kunii IS., de Barros Maciel RM. Thyroid stimulating hormone levels in cord blood are not influenced by non-thyroidal mothers' diseases. *Sao Paulo Med J* 2000;118(5):144-47.
- 88 Franklin RC., Carpenter LM., O'Grady CM. Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Arch Dis Child* 1985;60(2):141-44.
- 89 Leung WC., Chan KKL., Lao TT. Neonatal hyperthyrotropinemia in gestational diabetes mellitus and perinatal complications. *Neuroendocrinology* 2004;80(2):124-28.
- 90 Lao TT., Lee CP. Gestational diabetes mellitus and neonatal hyperthyrotropinemia. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(3):135-39.
- 91 Chan LY., Chiu PY., Lau TK. Cord blood thyroid-stimulating hormone level in high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;108(2):142-45.
- 92 Gualillo O., González-Juanatey JR., Lago F. The emerging role of Adipokines as mediators of cardiovascular function: Physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17(8):275-283.
- 93 Winkler G., Cseh K., Baranyi É., Melczer Z., Speer G., Hajós P., et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56(2):93-99.
-

-
- 94 Mantzoros C., Petridou E., Alexe DM., Skalkidou A., Dessypris N., Papathoma E., et al. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol* 2004;151(6):741-46.
- 95 Vitoratos N., Valsamakis G., Mastorakos G., Boutsiadis A., Salakos N., Kouskouni E., et al. Pre- and early post-partum adiponectin and interleukin-1beta levels in women with and without gestational diabetes. *Hormones* 2008;7(3):230-36.
- 96 Cortelazzi D., Corbetta S., Ranzoni S., Pelle F., Marconi A., Cozzi V., et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(3):447-53.
- 97 Retnakaran R., Hanley AJ., Raif N., Connelly PW., Sermer M., Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):799-800.
- 98 Chen D., Fang Q., Chai Y., Wang H., Huang H., Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clin Endocrinol* 2007;67(2):208-11.
- 99 Sagawa N., Yura S., Itoh H., Mise H., Kakui K., Korita D., et al. Role of leptin in pregnancy - a review. *Placenta* 2002;23:80-86.
- 100 Chen MP., Chung FM., Chang DM., Tsai JC., Huang HF., Shin SJ., et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):295-99.
- 101 Nien JK., Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic JP., Erez O., Gotsch F., et al. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2007;35(6):513-21.
- 102 Megia A., Vendrell J., Gutierrez C., Sabaté M., Broch M., Fernández-Real JM., et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):173-78.
- 103 Lappas M., Yee K., Permezel M., Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005;186(3):457-65.
- 104 Samal B., Sun Y., Stearns G., Xie C., Suggs S., McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14(2):1431-37.
- 105 Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008;15(18):1851-62.
- 106 Katwa LC., Seidel ER. Visfatin in pregnancy: proposed mechanism of peptide delivery. *Amino Acids* 2008;[Epub ahead of print].
- 107 Dogru T., Sonmez A., Tasci I., Bozoglu E., Yilmaz MI., Genc H., et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):24-29.
- 108 Li L., Yang G., Li Q., Tang Y., Yang M., Yang H., et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(10):544-48.
-

-
- 109 Morgan SA., Bringolf JB., Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides* 2008;29(8):1382-89.
- 110 Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic JP., Vaisbuch E., Erez O., Than NG., et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37(3):206-17.
- 111 Lewandowski KC., Stojanovic N., Press M., Tuck SM., Szosland K., Bienkiewicz M., et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007;50(5):1033-37.
- 112 Krzyzanowska K., Krugluger W., Mittermayer F., Rahman R., Haider D., Shnawa N., et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(5):605-09.
- 113 Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic JP., Vaisbuch E., Erez O., Than NG., et al. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweigh. *J Perinat Med* 2008;[Epub ahead of print].
- 114 Telejko B., Kuzmicki M., Zonenberg A., Szamatowicz J., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Nikolajuk A., et al. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(1):68-75.
- 115 Akturk M., Altinova AE., Mert I., Buyukkagnici U., Sargin A., Arslan M., et al. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest* 2008;31(7):610-13.
- 116 Haider DG., Handisurya A., Storka A., Vojtassakova E., Luger A., Pacini G., et al. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(7):1889-91.
- 117 Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic JP., Erez O., Gotsch F., Mittal P., et al. Visfatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, preterm labor and prelabor rupture of membranes: an association with subclinical intrauterine infection in preterm parturition. *J Perinat Med* 2008;36(6):485-96.
- 118 Coughlan MT., Oliva K., Georgiou HM., Permezel JM., Rice GE. Glucose-induced release of tumor necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(11):921-27.
- 119 Kirwan JP., Hauguel-De Mouzon S., Lepercq J., Challier JC., Huston-Presley L., Friedman JE., et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51(7):2207-13.
- 120 Nelson SM., Sattar N., Freeman DJ., Walker JD., Lindsay RS. Inflammation and endothelial activation is evident at birth in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56(11):2697-704.
- 121 Bohmova K., Hladikova Z., Cerny M., Flajsmanova K., Vrabelova Z., Skramlikova T., et al. Cord blood cytokine profile detection in neonates with T1D parents -- monitoring of cellular auto-reactivity using protein microarray. *Scand J Immunol* 2007;66(5):563-71.
- 122 Pschera H., Persson B., Lunell NO. Amniotic fluid c-peptide and cortisol in normal and diabetic pregnancies and pregnancies accompanied by fetal growth retardation. *Am J Perinatol* 1986;3(1):16-21.
-

- 123 Cugini P., Letizia C., Murano G., Lucia P., Scavo D., Gerlini G., et al. Increased serum aldosterone in diabetic pregnancy. *Diabetologica* 1987;30(3):166-68.
- 124 Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(5):1061-68.
- 125 Lygnos MC., Pappa KI., Papadaki HA., Relakis C., Koumantakis E., Anagnou NP., et al. Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF-beta1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes. *In Vivo* 2006;20(1):157-63.
- 126 Wolff K., Carlstrom K., Fyhrquist F., Hemsén A., Lunell NO., Nisell H. Plasma endothelin in normal and diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 1997;20(4):653-56.
- 127 Di Iorio R., Marinoni E., Picca A., Letizia C., Cosmi EV. Amniotic fluid endothelin-1 levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1996;28(1):39-40.

Lebenslauf

Zur Person:

Name: Petra Tomaschitz
Adresse: Dorfstraße 4,
9300 St. Veit/ Glan
Geburtsdatum: 09. Mai 1985
Geburtsort: St. Veit/ Glan
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig
Kontakt: petra.tomaschitz@gmx.at
Religion: röm. – kath.
Eltern: Peter Tomaschitz (Pensionist)
Helga Tomaschitz (Angestellte)



Bildungsweg:

1991-1995 Volksschule Obermühlbach
1995-2003 BG Tanzenberg – humanistischer Zweig (Latein und Altgriechisch)
Matura mit ausgezeichnetem Erfolg Juni 2003
Seit 2003 Diplomstudium der Humanmedizin,
Medizinische Universität Graz

Famulaturen:

03.07. – 28.07.2006 Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder St. Veit/ Glan
05.02. – 23.02.2007 Abteilung für Chirurgie, Barmherzige Brüder St. Veit/ Glan
03.09. – 21.09.2007 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Barmherzige Brüder St. Veit/ Glan
04.02. – 15.02.2008 Universitätsklinik für Radiologie, LKH Graz
18.02. – 29.02.2008 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin,
Barmherzige Brüder St. Veit/ Glan
09.06. – 20.06.2008 Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder St. Veit/ Glan

Praktika im 6. Studienjahr:

- 10 Wochen Praktikum an der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/ Glan
- 10 Wochen Praktikum an der Abteilung für Innere Medizin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/ Glan
- 5 Wochen Famulatur Allgemeinmedizin bei Dr. Hatzenbichler Karl-Johann in St. Veit/ Glan
- 5 Wochen Praktikum an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/ Glan

Spezielle Studienmodule:

- Case-based learning in Klinik und Praxis
- Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten
- Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
- Klinisch-topographische Anatomie der Kopf- Hals- Region
- Neuro- und Gastrointestinalpharmakologie