

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Körperliche Leistungsfähigkeit, Diabetesrisiko und das Myokin
Interleukin-6 bei Frauen nach Gestationsdiabetes**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Victoria Dauber
aus München
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Lechner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Udo Jeschke

Prof. Dr. Klaus Parhofer

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Uta Ferrari

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2018

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel der Arbeit

Körperliche Leistungsfähigkeit beeinflusst Insulinempfindlichkeit und Diabetesrisiko. Gestationsdiabetes zeigt ein erhöhtes Risiko für einen späteren Diabetes mellitus Typ 2 an. Frauen nach Gestationsdiabetes sind somit ein geeignetes Kollektiv, um Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes genauer zu untersuchen.

Die Muskulatur hat auf verschiedenen Ebenen Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel. Durch direkte Aufnahme von Glukose ist sie wesentlich für den postprandialen Metabolismus verantwortlich. Darüber hinaus setzt die Muskulatur auch Proteine mit hormoneller Funktion frei, die sogenannten Myokine. Einige davon beeinflussen ebenfalls direkt den Zuckerstoffwechsel.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob sich Frauen, die vor kurzer Zeit einen Schwangerschaftsdiabetes hatten, von Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft bezüglich der spiroergometrisch gemessenen körperlichen Leistungsfähigkeit unterscheiden. Außerdem wurde untersucht, ob die körperliche Leistungsfähigkeit in Zusammenhang mit einem pathologischen Glukosestoffwechsel und Insulinresistenz nach Schwangerschaftsdiabetes steht. Als dritte Fragestellung wurde evaluiert, ob sich die Spiegel des Myokins Interleukin-6, nach körperlicher Aktivität, zwischen Frauen nach Gestationsdiabetes und solchen nach normoglykämischer Schwangerschaft unterscheiden.

Methodik

Diese Arbeit ist eine Querschnittsanalyse im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie PPS-Diab. In diese werden Frauen im ersten Jahr nach einer Schwangerschaft eingeschlossen, einerseits eine Fallgruppe nach Gestationsdiabetes und andererseits eine Kontrollgruppe nach normoglykämischer Schwangerschaft. Für die aktuelle Arbeit wurden die Daten von 104 Probandinnen (62 nach Gestationsdiabetes und 42 Kontrollen) ausgewertet. Alle Probandinnen absolvierten eine Spiroergometrie nach standardisiertem Stufenprotokoll (Ausbelastungskriterien: Respiratorischer Quotient $\geq 1,1$; Borg-Skala-Wert ≥ 17), eine körperliche Untersuchung mit Körperfettmessung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse und einen oralen Glukosetoleranztest. Gruppenvergleiche wurden mittels Mann-Whitney-U-

Test und Korrelationen nach Spearman erstellt. Variablen werden als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben.

Ergebnisse

Die Analyse der Spiroergometriedaten ergab signifikante Unterschiede zwischen Frauen nach Gestationsdiabetes und Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft bezüglich maximaler Belastung (128 (109/144) vs. 138 (120/155) Watt; $p=0,007$) und max. Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht (26 (21/30) vs. 29 (26/32) ml/min/kg KG; $p=0,003$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang der spiroergometrisch gemessenen Leistungsparameter gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht (VO_{2peak}/kg KG) mit der Insulinempfindlichkeit gemessen am Insulinsensitivitätsindex (ISI) ($\rho=0,549$; $p<0,001$), der auch nach Adjustierung für den BMI bestehen blieb ($\rho=0,259$; $p=0,009$).

Der basale Interleukin-6-Spiegel im Plasma zeigte einen Zusammenhang zum Körperfettgehalt ($\rho=0,385$; $p<0,001$) und BMI ($\rho=0,345$; $p<0,001$). Zudem ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem basalen Interleukin-6-Spiegel und der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht ($\rho=-0,308$; $p=0,002$). Nach der Spiroergometrie ließ sich ein signifikanter Anstieg des IL-6-Niveaus um durchschnittlich 43,6% in der Gesamtkohorte messen. Gruppenunterschiede zwischen Frauen nach Gestationsdiabetes und Kontrollen zeigten sich jedoch nicht. Außerdem konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Interleukin-6-Anstieg und den Parametern körperlicher Fitness nachgewiesen werden.

Diskussion

Die körperliche Leistungsfähigkeit bei Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes ist im Vergleich zu Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft herabgesetzt. Niedrige Leistungsparameter sind in der untersuchten Kohorte insbesondere mit Insulinresistenz assoziiert, welche wesentlich zur verschlechterten Glukosetoleranz bei Risikopersonen beiträgt. Erniedrigte körperliche Leistungsfähigkeit kann ein Grund für das erhöhte Diabetesrisiko post GDM sein. Eine trainingsinduzierte Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit könnte daher einen effektiven Präventionsansatz bei Frauen nach GDM darstellen.

Körperliche Aktivität bewirkt die Ausschüttung von Myokinen wie am Beispiel von IL-6 für die untersuchte Kohorte gezeigt werden konnte. Inwieweit Myokine Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben, ist Gegenstand aktueller Forschung. Man erhofft sich daraus Therapieansätze zur Behandlung von Glukosestoffwechselstörungen ableiten zu können. In wissenschaftliches Interesse ist dabei u.a. das Myokin Irisin gerückt, das weißes Fettgewebe zur Umwandlung in braunes Fettgewebe anregen soll und damit einen erhöhten Grundumsatz erzeugen soll. Ohne Zweifel sind noch weitere Studien nötig, um die Rolle der Myokine zu entschlüsseln und sie als therapeutische Targets nützen zu können.

Die Ergebnisse der Arbeit dienen als Grundlage für weitere Untersuchungen zur Assoziation zwischen Biomarkern wie z.B. Leptin und körperlicher Leistungsfähigkeit sowie einer webbasierten Interventionsstudie für Frauen nach Gestationsdiabetes, die unter anderem eine Steigerung der körperlichen Aktivität zum Ziel hat.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1. Einleitung	1
1.1. Diabetes mellitus Typ 2	1
1.1.1. Definition und Epidemiologie	1
1.1.2. Risikofaktoren und Pathogenese	1
1.2. Gestationsdiabetes.....	4
1.2.1. Definition, Epidemiologie und Diagnostik	4
1.2.2. Risiken für Mutter und Kind	5
1.3. Körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit.....	5
1.3.1. Definition und Bedeutung	5
1.3.2. Messung körperlicher Leistungsfähigkeit	6
1.3.3. Physiologische Auswirkungen körperlicher Aktivität	6
1.4. Myokine	7
1.4.1. Der Muskel als endokrines Organ	7
1.4.2. Interleukin-6 Wirkung und Funktion als Myokin	8
2. Zielsetzung	10
3. Material und Methoden	11
3.1. Studienaufbau.....	11
3.1.1. Studieninhalt.....	11
3.1.2. Studienpopulation.....	11
3.1.3. Studienablauf.....	12
3.2. Untersuchungsablauf, erfasste Parameter und berechnete Indices	14
3.2.1. Anamnese	14
3.2.2. Körperliche Untersuchung	15
3.2.3. Nüchternblutentnahme	15
3.2.4. Oraler Glukosetoleranztest	17
3.2.4.1. Ablauf des oGTT	17

3.2.4.2.	Indices des Glukose- und Insulinhaushalts.....	18
3.2.5.	Spiroergometrie	20
3.2.5.1.	Ablauf der Spiroergometrie	20
3.2.5.2.	Erfasste Parameter	21
3.2.6.	weitere Untersuchungen	27
3.3.	ELISA zur Interleukin-6 Bestimmung	28
3.3.1.	Grundprinzip des ELISAs	28
3.3.2.	Durchführung des Interleukin-6-ELISAs	29
3.4.	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	30
4.	Ergebnisse	31
4.1.	Überblick über die Studienpopulation	31
4.2.	Gruppenvergleich zwischen Fällen und Kontrollen.....	31
4.2.1.	Baselinecharakteristika.....	31
4.2.2.	Parameter des Glukosestoffwechsels	33
4.2.3.	Spiroergometrie	36
4.3.	Einfluss der Spiroergometrieparameter auf den Fall-Status im univariaten und multivariaten Modell.....	38
4.4.	Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Glukosestoffwechsel ..	39
4.4.1.	Korrelationen zwischen Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit und Parametern des Glukosestoffwechsels	39
4.4.2.	Für BMI adjustierte Korrelationen zwischen Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit und Parametern des Glukosestoffwechsels	40
4.5.	Einfluss von BMI, Fall-Kontroll-Status und VO_{2peak} auf den Insulinsensitivitätsindex .	41
4.6.	Interleukin-6.....	43
4.6.1.	Basalspiegel von IL-6 im Gruppenvergleich und Assoziation zu anderen Faktoren.....	43
4.6.2.	IL-6-Anstieg im Gruppenvergleich und Assoziation zu Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit und des Glukosestoffwechsels	44
5.	Diskussion der Ergebnisse	46
5.1.	Hauptresultate	46
5.2.	Baselinecharakteristika im Gruppenvergleich	46

5.3. Körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetesrisiko.....	47
5.3.1. Unterschiede in der Körperliche Leistungsfähigkeit bei Frauen post GDM und Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft	47
5.3.2. Körperliche Leistungsfähigkeit und Übergewicht als unabhängige Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte	47
5.3.3. Lebensstilintervention bei Diabetesrisiko und manifestem Typ-2-Diabetes	48
5.3.4. Probleme bei Lebensstilinterventionen nach Gestationsdiabetes.....	50
5.3.5. Interventionsmöglichkeiten durch verschiedene Arten körperlicher Aktivität ..	50
5.4. Interleukin-6.....	51
5.4.1. Basallevel von Interleukin-6 und Einflussfaktoren	51
5.4.2. Interleukin-6-Anstieg bei körperlicher Aktivität.....	53
5.5. Stärken und Limitationen der Arbeit.....	54
5.6. Ausblick	56
5.6.1. Weiterführende wissenschaftliche Arbeiten.....	56
5.6.2. Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit nach Gestationsdiabetes	56
5.6.3. Therapeutische Optionen durch Myokine am Beispiel von Irisin.....	56
5.6.4. Weitere Myokine.....	59
Literaturverzeichnis.....	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Wirkung von Interleukin-6 als Myokin	9
Abbildung 2:	Zuteilung zu den Gruppen GDM mit und ohne Insulin oder Kontrolle.....	12
Abbildung 3:	Studienablauf der PPS-Diab Studie	13
Abbildung 4:	Borg-Skala	27
Abbildung 5:	BMI Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen.	32
Abbildung 6:	Vergleich der Waist-to-hip-ratio zwischen Fällen und Kontrollen.....	33
Abbildung 7:	Gruppenvergleich der Nüchtern glukosewerte.	34
Abbildung 8:	Gruppenvergleich der Glukosewerte nach 2h im oGTT.....	34
Abbildung 9:	Gruppenvergleich des Insulinsensitivitätsindex.....	35
Abbildung 10:	Der Disposition Index im Gruppenvergleich.	35
Abbildung 11:	Glukosestatus bei der Baselinvisite.....	36
Abbildung 12:	Die maximale Sauerstoffaufnahme im Gruppenvergleich.....	37
Abbildung 13:	Gruppenvergleich bezüglich der maximalen Belastung.	38
Abbildung 14:	Zusammenhang zwischen BMI, max. Sauerstoffaufnahme und ISI.....	42
Abbildung 15:	Korrelation zwischen basalem IL-6-Level und Körperfettanteil.	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien für T2D [4, 5].	1
Tabelle 2:	Blutabnahmeröhrchen zu Beginn des oGTT.....	16
Tabelle 3:	Blutentnahmen während des oGTT.	18
Tabelle 4:	Blutentnahme vor und nach der Spiroergometrie	21
Tabelle 5:	Spiroergometrieparameter.....	22
Tabelle 6:	Vergleich der Baseline-Charakteristika zwischen Post-GDM- und Kontroll- Probandinnen.	32
Tabelle 7:	Vergleich der Glukosestoffwechselfparameter zwischen Fällen und Kontrollen.	33
Tabelle 8:	Vergleich wichtigere Parameter der Spiroergometrie.....	37
Tabelle 9:	Einfluss von VO_{2peak} und BMI auf den Fall-Kontroll-Status.....	38
Tabelle 10:	Korrelation zwischen Spiroergometrie- und Glukosestoffwechselfparametern ..	39
Tabelle 11:	Für BMI adjustierte Korrelation	41
Tabelle 12:	Multivariates Modell für den ISI	42
Tabelle 13:	Korrelation zwischen Interleukin-Basallevel und Baselincharakteristika sowie VO_{2peak}/kg KG	44
Tabelle 14:	Interleukin-6 im Gruppenvergleich zwischen Fällen und Kontrollen.	44
Tabelle 15:	Korrelation zwischen IL-6-Anstieg und Spiroergometrie- sowie Glukosestoffwechsel-Parametern.....	45

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AMP Kinase	Adenosinmonophosphat Kinase
BE	Blutentnahme
Bel max.	maximal Belastung
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Calcium
cm	Zentimeter
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
dl	Deziliter
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FEV1	Einsekundenkapazität
FFA	freie Fettsäuren
FFM	fettfreie Masse
g	Gramm
GAD	Glutamatdecarboxylase
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GDM m. Ins.	Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes mellitus
GDM o. Ins.	Diätetisch eingestellter Gestationsdiabetes mellitus
H	Stunde
HF	Herzfrequenz
IA2	Tyrosinkinase IA2
IAS	Individuell anaerobe Schwelle
IGT	Impaired glucose tolerance/ gestörte Glukosetoleranz
IL-1	Interleukin-1
IL-1 α	Interleukin-1 alpha
IL-1 β	Interleukin-1 beta
IL-1RA	Interleukin-1 receptor antagonist
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8

IL-10	Interleukin-10
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
JNK	c-Jun N-terminal kinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KU	körperliche Untersuchung
Laktat max.	Maximale Laktatkonzentration
LT	Lactate Treshold
MAPK	Mitogen.-activated protein kinase
max	Maximum
mg	Milligramm
min	Minimum
MIP α	Macrophage inflammatory protein alpha
ml	Milliliter
Mio.	Millionen
Mmol	Millimol
Mo	Monat
mRNA	mitochondriale RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
nG	normoglykämie Schwangerschaft
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAL	Physical activity level
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCO	polyzystisches Ovarsyndrom
pg	Pikogramm
p.p.	post partum
RCP	respiratorischer Kompensationspunkt
RER	Respiarory exchange ratio
RNA	Ribonucleic acid
RPM / rpm	Rounds per minute
RQ	Respiratorischer Quotient

s.o.	siehe oben
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
sTNFR	Soluble tumor necrosis factor receptors
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
VC	Vitalkapazität
VO ₂ peak	maximale Sauerstoffaufnahme (ml/min)
VO ₂ peak/kg KG	maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht (ml/kg/min)
VO ₂ peak/kg FFM	maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm fettfreie Masse (ml/kg FFM/min)
VT1	Ventilatory Treshold 1
VT2	Ventilatory Treshold 2
W	Watt
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
μ l	Mikroliter
μ U	Mikrounits
°C	Grad Celsius

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus Typ 2

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Aktuell leiden in Deutschland ca. sechs Millionen Menschen an Typ-2-Diabetes (T2D) [1, 2]. Weltweit wird die Zahl der Diabetes-Erkrankten auf ca. 380 Mio. Menschen geschätzt. Bis zum Jahr 2035 soll die Prävalenz auf knapp 600 Mio. Menschen weltweit steigen [3]. T2D ist somit eine Erkrankung, die ein Problem für jedes Land der Welt und Menschen aus allen sozialen Schichten darstellt. Die Prävention und Behandlung dieser Krankheit ist von größtem sozialem und gesundheitsökonomischem Interesse.

T2D ist eine chronische, metabolische Störung, die mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie einhergeht. Der Wandel des Lebensstils in den letzten Jahrzehnten - zu vermehrt sitzender Arbeitstätigkeit und sehr kalorienreicher Ernährung - trägt wesentlich zu einem rasanten Anstieg der Diabetesinzidenz bei [2].

Die Diagnose eines T2D kann entweder anhand von Nüchternblutglukosewerten, Zufallsglukosewerten, eines oGTT oder anhand eines HbA1c-Wertes gestellt werden. In Deutschland gelten die in der folgenden Tabelle dargestellten Grenzwerte zur Diagnose eines T2D (und auch jeder anderen Diabetesform):

Tabelle 1: Diagnosekriterien für T2D [4, 5].

Plasmaglukosewert, nüchtern	$\geq 126 \text{mg/dl}$
Plasmaglukosewert, nicht nüchtern	$\geq 200 \text{mg/dl}$
2h-Plasmaglukosewert im oGTT	$\geq 200 \text{mg/dl}$
HbA1c-Wert	$\geq 6,5\%$

1.1.2. Risikofaktoren und Pathogenese

Für die Entstehung eines T2D gibt es sogenannte modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren. Insbesondere „Lifestyle“-Faktoren, wie Essgewohnheiten, körperliche Aktivität und psychische Belastungen, haben als modifizierbare Risikofaktoren in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Übergewicht hat als Bestandteil des Metabolischen Syndroms

einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Als Metabolisches Syndrom bezeichnet man den Symptomkomplex aus Adipositas, vermehrtem viszeralem Fett, arterieller Hypertonie, einer Fettstoffwechselstörung (erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride) und gestörter Glukosetoleranz [6]. Neben einer erhöhten Kalorienaufnahme scheint auch die Zusammensetzung der Nahrung, zum Beispiel eine ballaststoffarme Ernährung mit erhöhtem Anteil an gesättigten Fettsäuren, das Diabetesrisiko zu erhöhen [7, 8]. Bewegungsmangel ist ein weiterer Risikofaktor für den T2D, der durch den grundsätzlich körperlich eher inaktiven Lebensstil in der industrialisierten Gesellschaft weiter an Bedeutung gewinnt [9]. Ein ungünstiges Risikoprofil ist unglücklicherweise auch häufig mit einem niedrigen sozioökonomischen Status assoziiert. Somit ist gerade in den ärmeren Bevölkerungsschichten das Risiko für einen Diabetes besonders hoch [10]. Auch einige Medikamente weisen ein diabetogenes Nebenwirkungsprofil auf. Das für seine diabetogene Nebenwirkung bekannteste Medikament ist Cortison bzw. seine Derivate, zum Beispiel Prednisolon oder Dexametason. Das Stresshormon entfaltet seine diabetogene Wirkung durch eine Verstärkung der hepatischen Glukoseproduktion und eine Verminderung der Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe. Hinzu kommen noch weitere Stoffklassen wie Thiazide, Beta-Blocker, Statine oder Antidepressiva, die vor allem die Insulinresistenz verstärken und das Diabetesrisiko in geringem Umfang erhöhen können [11, 12].

Den Gegenpol zu den modifizierbaren Risiken bilden die nicht beeinflussbaren Faktoren. Zu diesen zählt zum Beispiel das polyzystische Ovar Syndrom als komplexe hormonelle/metabolische Erkrankung [4, 13]. Auch die genetische Prädisposition spielt eine wesentliche Rolle in der T2D-Entstehung. Die Vererbung von T2D ist polygen. Bisher sind im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) mehr als 300 Genloci entdeckt worden, die mit der Entstehung eines T2D in Verbindung gebracht werden [14, 15]. Genetisch sind wahrscheinlich alle Bestandteile der Diabetespathogenese beeinflusst, wobei nach heutigem Kenntnisstand insbesondere die β -Zellfunktion eine große genetische Komponente hat. [16].

Verschiedene andere Organsysteme und Gewebe, wie Muskulatur, Fettgewebe, Leber oder ZNS, haben Einfluss auf die Entstehung des T2D. Zur Störung der Glukosetoleranz führt dann im Endeffekt ein Zusammenspiel aus einer verminderten Insulinsensitivität an insulinempfindlichen Geweben wie Muskulatur, Leber und Fettgewebe sowie eine Störung der Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas [17, 18].

Man geht davon aus, dass sich erste Veränderungen in der Diabetesentstehung am insulinempfindlichen Gewebe abspielen. Circa 10 bis 20 Jahre vor Krankheitsmanifestation weist die Muskulatur bereits eine eingeschränkte Insulinempfindlichkeit auf [19]. Normalerweise bindet Insulin am Muskel an Rezeptoren auf der Myozytenmembran und setzt eine Signalkaskade in Gang, welche zum vermehrten Einbau von insulinabhängigen Glukosetransportern in die Myozytenwand führt [19]. Dadurch kommt es zur vermehrten Glukoseaufnahme in die Myozyten. Nahezu jeder Bestandteil dieser Signalkaskade kann einer Störung unterliegen und so zu Insulinresistenz führen. Zudem scheinen eine gestörte intramyozytäre Glykogensynthese und die vermehrte Freisetzung freier Fettsäuren (FFA) im Myozyten eine Rolle in der Entstehung der muskulären Insulinresistenz zu spielen [20]. Der erhöhte Spiegel an FFA Auch eine Störung der mitochondrialen ATP-Synthese ist wahrscheinlich an der Entwicklung der muskulären Insulinresistenz beteiligt [17, 20]. Es ist noch nicht geklärt, welche der genannten Störungen wirklich zuerst auftritt und wodurch genau das Problem ausgelöst wird.

Ein weiteres, wesentliches Organ, das zur Insulinresistenz bei T2D beiträgt, ist die Leber. Hier kommt es zu einer übermäßigen Glukosefreisetzung ins Blut. Zudem sind auch eine veränderte Inkretinwirkung im Darm und auch eine vermehrte Lipolyse im Fettgewebe mitverantwortlich für die Entstehung von Diabetes. Auch die Niere scheint über eine vermehrte Reabsorption von Glukose am Entstehungsprozess eines Diabetes Anteil zu haben. Die genauen Pathomechanismen hinter diesen Dysfunktionen sind leider noch unzureichend bekannt [21].

Zusätzlich zur Insulinresistenz ist eine Dysfunktion der β -Zellen des Pankreas notwendig, damit ein Diabetes entsteht. Insulinresistenz kann in einem individuell unterschiedlichen Maß durch vermehrte Insulinproduktion ausgeglichen werden. Bei Prädisposition für T2D kommt es allerdings zu einer Überlastung der insulinproduzierenden Zellen und dadurch zu ansteigenden Blutzuckerwerten. Eine Abnahme der β -Zell-Funktion ist nicht erst bei manifestem Diabetes nachweisbar, sondern lässt sich selbst bei Risikokollektiven mit normoglykämischer Stoffwechsellage finden [16, 22, 23]. Im Verlauf kommt zur Dysfunktion wahrscheinlich auch noch eine Abnahme der β -Zellmasse [16]. Der Glukosemetabolismus gerät aus dem Gleichgewicht [20].

1.2. Gestationsdiabetes

1.2.1. Definition, Epidemiologie und Diagnostik

Gestationsdiabetes (GDM) ist die häufigste metabolische Erkrankung in der Schwangerschaft. Die Inzidenz lag in Deutschland 2010 bei 3,7 % aller Schwangerschaften [24]. GDM wird definiert als eine meist transiente Form des Diabetes, die erstmalig in der Schwangerschaft auftritt [25]. Ausgelöst wird GDM durch einen physiologischen Anstieg der Insulinresistenz in der 2. Schwangerschaftshälfte, der durch antiinsulinäre Hormone verursacht wird. Beim GDM kann diese Insulinresistenz durch einen Anstieg der Insulinproduktion und –sekretion durch die β -Zellen des Pankreas nicht ausreichend kompensiert werden [26]. Ursächlich für einen GDM ist meist eine Kombination aus genetischen Faktoren und einigen, auch für Typ 2 Diabetes typischen Risikofaktoren – zum Beispiel Adipositas, PCO, geringe körperliche Aktivität oder höheres Alter.

Nach der Entbindung weisen die meisten Frauen wieder einen normoglykämischen Stoffwechsel auf. Für Frauen nach einem GDM besteht allerdings ein circa siebenfach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines T2D innerhalb von zehn Jahren nach Entbindung im Vergleich zu Frauen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft [19]. Aus diesem Grund wird Frauen mit GDM ein oGTT 6 Wochen bis 6 Monate nach Entbindung empfohlen, um den Glukosestatus zu kontrollieren [24, 27]. Zeigt das Screening nach der Geburt eine normoglykämische Stoffwechsellaage, ist eine Kontrolluntersuchung circa alle drei Jahre empfohlen. Bei gestörter Glukosetoleranz sollten jährliche Kontrollen stattfinden [19, 24].

Das erhöhte T2D-Risiko macht Frauen, die einem GDM hatten, zu einem geeigneten Kollektiv, um Einflussfaktoren auf die Diabetesentstehung zu untersuchen und neue Strategien zur Diabetesprävention zu entwickeln.

Nach den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien wird allen schwangeren Frauen ein oGTT in der 24.-28. Schwangerschaftswoche (SSW) empfohlen. Bei Frauen, die keine Risikofaktoren aufweisen, erfolgt häufig zunächst nur ein 50g-Screening-oGTT. Dieser kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von vorheriger Nahrungsaufnahme durchgeführt werden. Nur bei Auffälligkeiten (1h-Wert ≥ 135 mg/dl) wird ein 75g-oGTT angeschlossen. Dieser erfolgt immer nüchtern und mit drei venösen Blutentnahmen (EDTA-Plasma mit Glukolyseinhibitor). Ein GDM liegt vor, sobald ein Wert über dem Grenzwert von

92/180/153 mg/dl (Nüchtern/nach einer Stunde/nach 2 Stunden) liegt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie höheres Alter, Adipositas, GDM in einer früheren Schwangerschaft, sollte schon vor der 24. SSW ein Nüchternblutglukosewert bestimmt oder ein oGTT durchgeführt werden [24, 28].

1.2.2. Risiken für Mutter und Kind

Durch einen GDM entstehen für Mutter und Fetus sowohl akute als auch langfristige Risiken. Akut besteht für die Mutter ein erhöhtes Risiko für vaginale Infektionen und Harnwegsinfektionen, die wiederum das Risiko für Frühgeburten steigern. Außerdem birgt ein GDM ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Makrosomie beim Feten und somit Schulterdystokien, Dammrisse, postpartale Blutungen und erhöhte Sectio-Rate. Langfristig besteht für die Mutter vor allem ein erhöhtes Risiko für einen T2D (s.o.) sowie ein Wiederholungsrisiko eines GDMs in der nächsten Schwangerschaft [29]. Der Fetus wird durch die mütterlichen Hyperglykämien zu vermehrter Insulinsekretion angeregt. Die Glykogen- und Fetteinlagerung beim Fetus steigt. Es entwickelt sich eine Makrosomie. Das Risiko für Frühgeburtslichkeit und späten intrauterinen Fruchttod steigt. Postnatal ist vor allem auf Hypoglykämien zu achten. Trotz der Makrosomie sind die Kinder oft unreif und Atem- und Elektrolytstörungen treten auf. Langfristig haben die Kinder ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Glukosetoleranzstörungen und metabolisches Syndrom [24, 30], wobei hier nicht eindeutig zwischen genetischer Disposition, intrauterinen Einflüssen und Verhaltensprägung durch die Eltern unterschieden werden kann.

Die Risiken eines GDM gilt es durch eine adäquate Therapie während der Schwangerschaft abzuwenden. Zunächst kommen diätetischen Maßnahmen und Blutzuckerselbstkontrollen zum Einsatz, um die erhöhten Blutzuckerwerte zu senken. Reicht dies nicht mehr aus, wird eine Insulintherapie begonnen [31].

1.3. Körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit

1.3.1. Definition und Bedeutung

Körperliche Aktivität bezeichnet jede körperliche Betätigung, die durch die Skelettmuskulatur geleistet wird und den Energieumsatz über den Ruheumsatzes anhebt. Dabei kann man körperliche Aktivität unterteilen in sportliche Aktivität, Freizeitaktivität und Aktivität im

(Berufs-)Alltag. Unter sportlicher Aktivität versteht man geplante, strukturierte und wiederholt ausgeübte Aktivität, die die Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit zum Ziel hat [32]. In der vorliegenden Arbeit bezeichnet der Parameter körperliche Aktivität vor allem sportliche Aktivität. Wenn auf körperliche Aktivität im Sinne von Alltagsaktivität eingegangen wird, wird diese auch gesondert so bezeichnet. Körperliche Leistungsfähigkeit hat verschiedene Qualitäten. Zu diesen zählen Ausdauer, Kraft, Schnelligkeit, Koordination und Beweglichkeit [33].

Geringe körperliche Leistungsfähigkeit zeigt einen Zusammenhang mit einigen kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen. Umgekehrt kann körperliche Aktivität zahlreiche chronische Erkrankungen nachweislich reduzieren. Zu diesen Zählen Herz-Kreislauf Erkrankungen, T2D, Osteoporose, Depression, Adipositas und einige Krebsarten [34, 35]. Einen positiven Effekt hat körperliche Aktivität auch auf die Lebenserwartung im Allgemeinen. So zeigten einige Studien, dass körperliche Fitness unabhängig vom Körpergewicht einen positiven Einfluss auf die Gesamtmortalität hat [36] [37].

1.3.2. Messung körperlicher Leistungsfähigkeit

Körperliche Leistungsfähigkeit im Ausdauerbereich wird vor allem über die Spiroergometrie gemessen. Diese kann als Fahrrad- oder Laufbandergometrien durchgeführt werden und misst neben Belastung und Herzfrequenz auch Atemvolumen und Gasaustausch (O₂ und CO₂). Häufig wird zusätzlich das Blut-Laktat bestimmt und der subjektiv empfundene Grad der Belastung aufgezeichnet (Borg-Scala) [38, 39].

1.3.3. Physiologische Auswirkungen körperlicher Aktivität

Schon 15 Minuten körperlicher Aktivität täglich senken die Mortalität [40]. Körperliche Aktivität hat sowohl kurz- als auch langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit. Kurzfristig kommt es zu einer Steigerung des Glukoseverbrauchs, was zu einem erhöhten Energieumsatz führt und somit Adipositas vorbeugt [41]. Dies wird über den vermehrten Einbau von Glukosetransporter (GLUT4) in die Myozytenwand mediiert [42]. Zudem verbessert sich durch regelmäßige Aktivität die kapilläre Blutversorgung der Muskulatur. So kann mehr Glukose aus der Zirkulation in die Muskelzellen aufgenommen werden [43]. Reicht die bereitgestellte Glukose nicht zur Deckung des Bedarfs aus, wird in Leber und Niere durch Glukoneogenese Glukose nachproduziert. Sind die Glykogenspeicher dieser Organe und der Muskulatur selbst

aufgebraucht, wird Energie vorrangig durch Lipolyse gewonnen. Auch langfristig wird die muskuläre Insulinempfindlichkeit durch vermehrten Einbau von Glukosetransportern (GLUT4) verbessert [44]. Einen positiven Einfluss hat Sport auch auf das Lipidprofil, unabhängig von einer möglichen Gewichtsabnahme. Sowohl ein Anstieg des HDL- und eine Abnahme des LDL-Cholesterins konnten durch regelmäßiges Training erzielt werden [45, 46].

Besonders durch Ausdauertraining werden die kardiorespiratorische Kapazität und die Vitalkapazität gesteigert. Eine Vergrößerung des Schlagvolumens des Herzens führt zu einer Verbesserung des Herzzeitvolumens. In Ruhe sinkt dadurch die Pulsfrequenz. Zudem wird durch regelmäßige sportliche Aktivität der Blutdruck gesenkt [47-49]. Die blutdrucksenkende Wirkung wird über neuro-humorale, vaskuläre und strukturelle Veränderungen mediiert [44]. Unter anderem kommt es zu einer Abnahme des Katecholaminspiegels und somit zu einer verminderten sympathikotonen Vasokonstriktion [50].

Einen weiteren positiven Effekt hat sportliche Aktivität auf proinflammatorische Zytokine [51]. Gerade bei adipösen Menschen kommt es in Folge einer Vermehrung des Fettgewebes zu einer chronischen, leichtgradigen Entzündung, die über verschiedene inflammatorische Singalstoffe mediiert wird. Diese Entzündung spielt eine Rolle in der Entwicklung von Diabetes, Atherosklerose und einigen anderen Erkrankungen [52, 53]. Körperliche Aktivität inhibiert die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine [54].

Ein Teil der positiven Effekte körperlicher Aktivität wird vermutlich durch Signalstoffe mediiert, die vom Muskel auf Kontraktionsreiz ausgeschüttet werden. Diese Signalstoffe werden Myokine genannt. Sie haben unterschiedlichste Wirkungen auf verschiedenste Organe und werden im Folgenden genauer besprochen [55].

1.4. Myokine

1.4.1. Der Muskel als endokrines Organ

Die Muskulatur stellt beim normalgewichtigen Erwachsenen das größte Organ da. Vor wenigen Jahren entdeckte man, dass die Muskulatur nicht nur elementar für jede körperliche Bewegung ist, sondern bei Kontraktion auch eine Vielzahl an Stoffen in die Zirkulation abgibt, die Auswirkungen auf viele Organe haben. Diese endokrin wirksamen Stoffe wurden Myokine genannt [56]. Über 100 wurden bislang entdeckt [57]. Über ihre Funktion ist jedoch bisher nur wenig bekannt.

1.4.2. Interleukin-6 Wirkung und Funktion als Myokin

Interleukin-6 (IL-6) ist das wohl besterforschte Myokin (**Abbildung 1**). Ursprünglich wurde IL-6 als proinflammatorisches Zytokin entdeckt, das unter anderem eine Rolle in der Fieberentstehung spielt [58]. Seit einigen Jahren ist seine Rolle im Muskelstoffwechsel bekannt. IL-6 wird vom Muskel kurzfristig bei Bewegung ausgeschüttet. Dadurch entstehen transiente Konzentrations-Spitzen von IL-6, die gegensätzliche Wirkungen zu dauerhaft erhöhtem IL-6 zu haben scheinen. Eine kurzfristige Erhöhung von IL-6 wirkt also eher antiinflammatorisch [56, 59]. Es wurden Anstiege bis zum 100-fachen des Ausgangswerts beobachtet, allerdings nur bei extremen Belastungen, wie zum Beispiel Marathonläufen. Normal sind moderaterer Anstiege [55].

Belastungsinduzierte IL-6-Spitzen sind vor allem abhängig von der Dauer und der Intensität der körperlichen Belastung. Je intensiver und länger die körperliche Anstrengung ist, umso höher fällt der Anstieg von Interleukin 6 aus [60]. Eine Rolle spielt auch der Energiegehalt des Muskels. Sind die Glykogenspeicher gefüllt, ist ein geringerer Anstieg zu beobachten. Außerdem ist bei gut Trainierten ein geringerer Anstieg auf vergleichbare Belastungen zu erwarten, da durch höhere Rezeptordichte die autokrine Interleukin-6-Sensitivität steigt [60, 61].

Nachgewiesenermaßen hat IL-6 Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus. Am Muskel selbst bewirkt es einen vermehrten Einbau des GLUT-4-Transporters. Dadurch steigt die Glukoseaufnahme während sportlicher Aktivität in die beanspruchte Muskulatur. Zusätzlich kommt es zu einer Steigerung der hepatischen Glukoneogenese. IL-6 wirkt während körperlicher Aktivität wie ein Energiesensor und sichert die Energieversorgung des Muskels [62]. Als weitere Bausteine der Energieversorgung werden die Fettsäureoxidation und die Lipolyse im Muskel und in geringem Maße auch im Fettgewebe angeregt [63]. Aus der Muskelzelle sezerniertes IL-6 kann einerseits an IL-6-Rezeptoren auf Hepatozyten und Immunzellen binden oder über den löslichen IL-6 Rezeptor auch Zellen erreichen, die keinen IL-6 Rezeptor exprimieren. Die Wirkungen werden über das Protein gp130 mediiert, welches intrazellulär eine AMP-Kinase vermittelte Signalkaskade in Gang setzt [58]. Die Ausschüttung von Interleukin-6 erfolgt kontraktionsinduziert über Ca^{2+} , Calcineurin, p38 MAPK, JNK/AP1 [55].

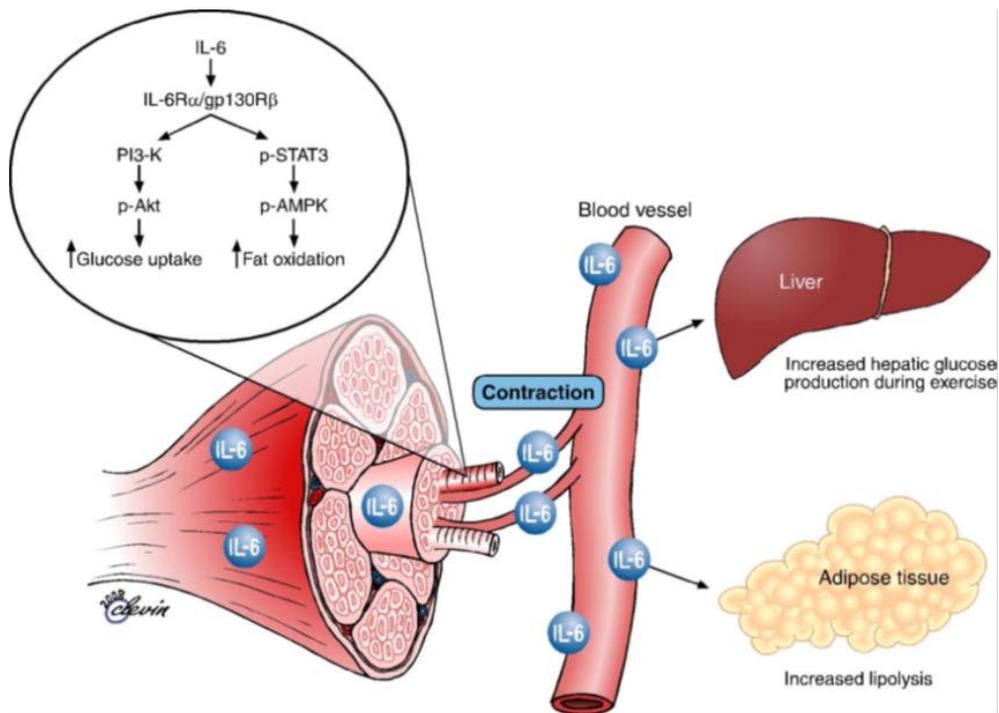


Abbildung 1: Wirkung von Interleukin-6 als Myokin

Die kontraktionsinduzierte Ausschüttung von Interleukin-6 aus der Muskulatur hat verschiedenste endokrine und autokrine Wirkungen auf die Muskulatur selbst sowie Leber und auch Fettgewebe.

Pedersen, B. K. and M. A. Febbraio (2008). "Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6." Physiol Rev 88(4): 1379-1406

Neben seinen Wirkungen auf den Glukosemetabolismus hat Interleukin-6 als Myokin auch noch wesentliche antiinflammatorische Wirkungen. Der kurze Anstieg nach körperlicher Belastung unterstützt die Ausschüttung der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 (verhindert Ausschüttung der inflammatorischen Zytokine IL1 α , IL1 β , TNF α , IL8, MIP α), und IL-1RA (bindet an IL-1 Rezeptor und hemmt die über IL-1 β vermittelte intrazelluläre Proinflammationskaskade) und sTNFR (Inhibitor von TNF α) [57].

2. Zielsetzung

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob ein Unterschied in der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen Frauen nach GDM und Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft besteht.

Außerdem sollte evaluiert werden, ob ein Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und einzelnen Komponenten des Glukosestoffwechsels, beispielsweise Insulinempfindlichkeit und -sekretion, gegeben ist.

Abschließend wurden die Plasmaspiegel von IL-6, als beispielhaftem Myokin, vor und nach körperlicher Aktivität untersucht. Verglichen wurde zudem, ob es Unterschiede zwischen Frauen nach GDM und Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft bezüglich des IL-6-Anstiegs gibt.

3. Material und Methoden

3.1. Studienaufbau

3.1.1. Studieninhalt

Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsanalyse im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie PPS-Diab Studie (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Gestations- und Typ2-Diabetes). Ziel der Studie ist, ein besseres Verständnis für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln und daraus prädiktive Marker abzuleiten. Außerdem sollen pathogenetisch und prognostisch unterschiedliche Subtypen des T2D gefunden werden, um subgruppenspezifische Präventionsansätze zu entwickeln. Hierzu wurden Frauen nach Gestationsdiabetes, welcher ein erhöhtes Risiko für einen späteren T2D anzeigt, sowie Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft bezüglich unterschiedlichster Parameter untersucht.

3.1.2. Studienpopulation

In die Studie wurden Frauen im dritten bis 16. Monat nach einer Schwangerschaft eingeschlossen. In der Schwangerschaft hatten sie entweder einen GDM - diätetisch oder mit Insulin eingestellt - oder einen normoglykämischen Verlauf. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Dokumentation des Glukosestoffwechsels während der Schwangerschaft entsprechend **Abbildung 2**. Die Probandinnen wurden ab November 2011 konsekutiv in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und im Diabeteszentrum des Klinikums der Universität München rekrutiert.

Zum Studieneinschluss wurden interessierte Frauen circa sechs Monate nach der Entbindung kontaktiert und entsprechend in die Gruppen GDM m. Ins., GDM o. Ins. oder Kontrolle eingeteilt. Ausschlusskriterien waren Alter unter 18 Jahren, eine bestehende Schwangerschaft, eine schwerwiegende chronische Allgemeinerkrankung sowie jede Dauermedikation außer L-Thyroxin oder orale Kontrazeptiva. Außerdem sollten die Probandinnen bei Studieneinschluss zum ersten Untersuchungstag (V1a) möglichst nicht mehr voll stillen. Ein Studienabbruch erfolgte nach Ermessen des Arztes oder bei Entzug des Einverständnisses durch die Probandin.

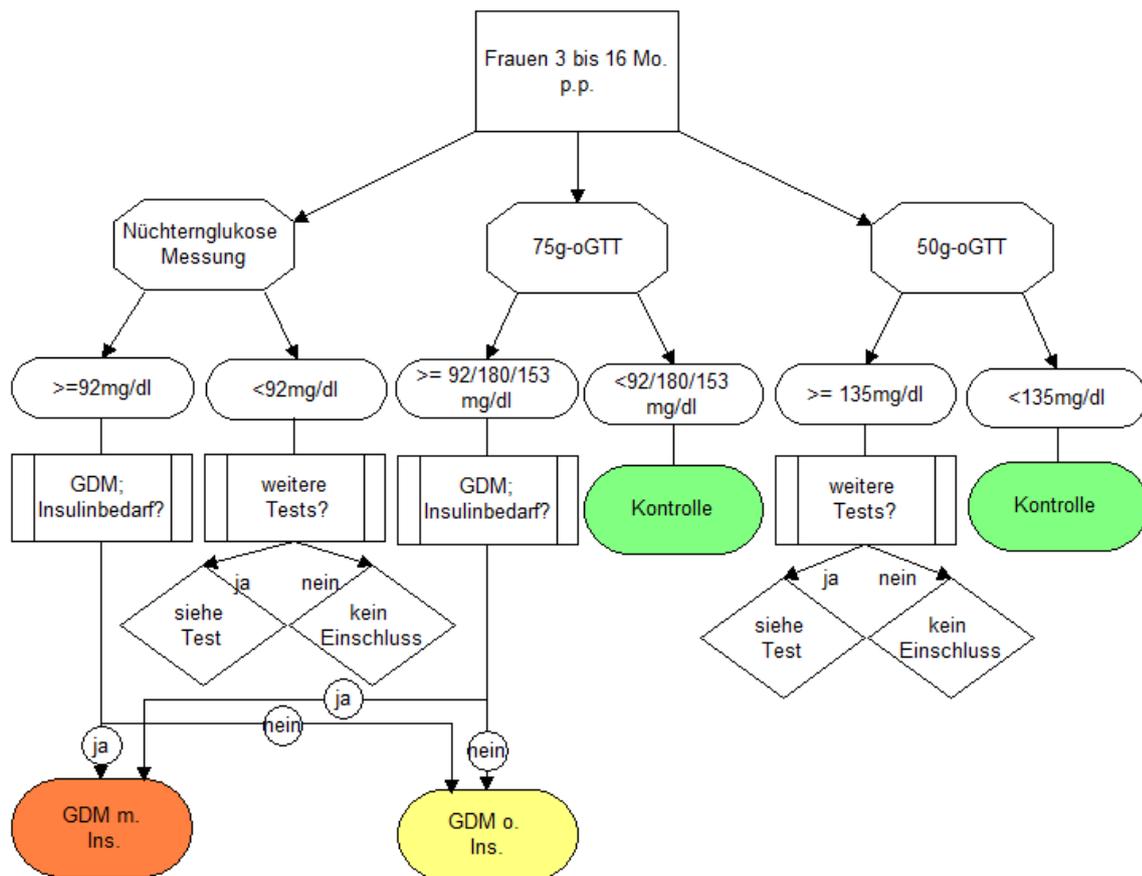


Abbildung 2: Zuteilung zu den Gruppen GDM mit und ohne Insulin oder Kontrolle. Diese erfolgte mittels 50g oGTT, 75g oGTT oder Nüchtern-glukosemessung in der SS nach den jeweiligen Grenzwerten; außerdem war die Testmethode zu beachten (siehe Text).

3.1.3. Studienablauf

Die PPS-Diab Studie ist als prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit einem Follow-Up-Zeitraum von bis zu 60 Monaten post partum (p.p.) angelegt (**Abbildung 3**). Studienendpunkt ist das Diagnose eines Typ-2-Diabetes oder das diabetesfreie Erreichen von 60 Monaten p.p.. Die Baselinevisite (V1) erfolgt drei bis 16 Monate p.p.. Bei Probandinnen mit GDM folgt eine jährliche Follow-Up-Untersuchung. Bei Kontrollprobandinnen ersetzen Telefoninterviews die Visiten nach zwei, drei und vier Jahren. Lediglich die Abschlussvisite nach 5 Jahren wird analog zur Fallgruppe durchgeführt. Bei einer erneuten Schwangerschaft im Studienzeitraum werden die Probandinnen während der Schwangerschaft und wiederum 3 bis 16 Monate nach Entbindung zur Untersuchung einbestellt.

3. Material und Methoden

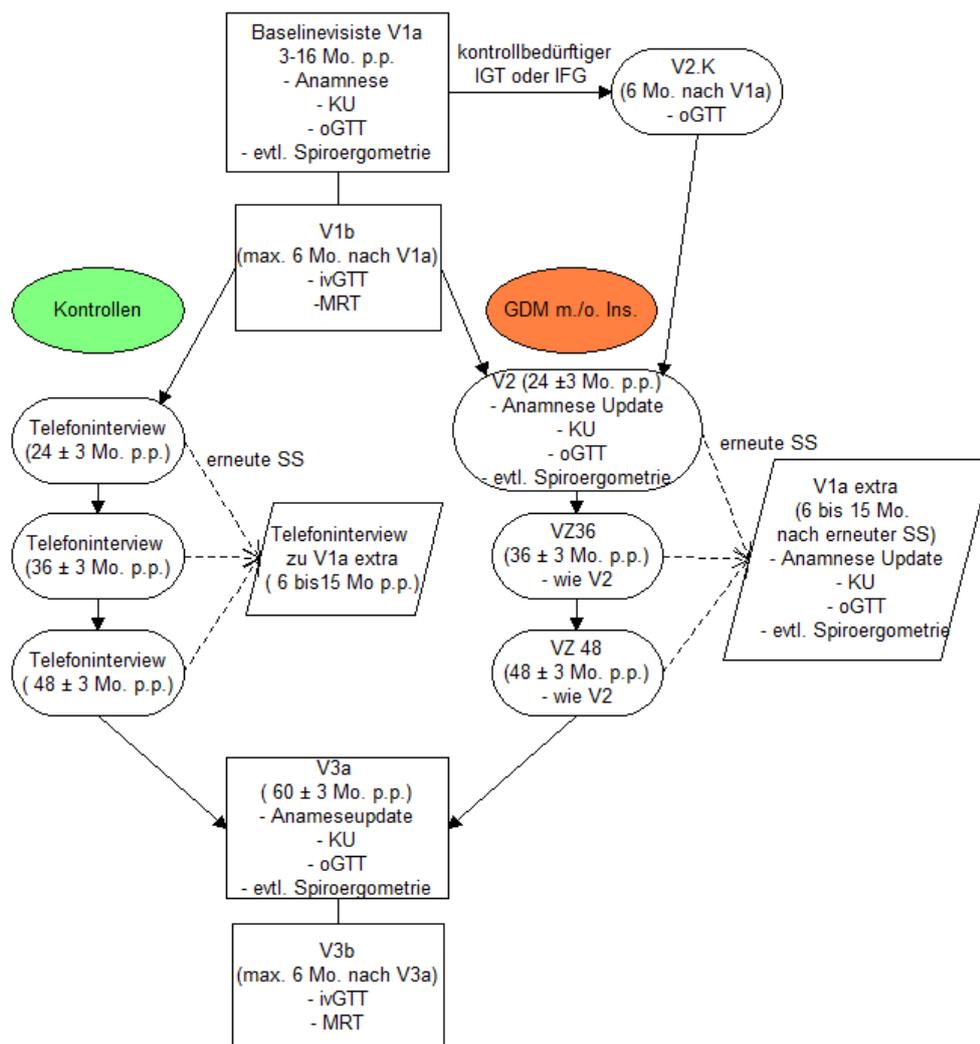


Abbildung 3: Studienablauf der PPS-Diab Studie

Der Baselinevisite V1a (3-16 Monate p.p.) folgte der fakultative Untersuchungstag V1b; jährlich folgend wurden die Probandinnen mit GDM zu Follow-Up Untersuchungen eingeladen (V2, VZ36, VZ48), während bei Kontroll-Probandinnen Telefoninterviews durchgeführt wurden. Zur Abschlussuntersuchung V3 wurden sowohl Kontrollen als auch GDM-Probandinnen einbestellt.

Baselinevisite: Untersuchungstag V1a

Der erste Untersuchungstag beinhaltet für alle Probandinnen eine Anamnese inklusive Ausfüllen einiger validierter Fragebögen, eine Nüchternblutentnahme, eine körperliche Untersuchung, einen 75g-oGTT sowie eine Spiroergometrie. Am Ende des Untersuchungstages erhalten alle Probandinnen ein Akzelerometer zur Aktivitätsmessung und ein Stuhlprobenröhrchen.

Zu Beginn des ersten Untersuchungstages wurden alle Probandinnen über Ablauf und Risiken aller Untersuchungen aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Anamnestisch wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen sowie die Nüchtern-Zeit (mind. 10 Stunden) erfragt. Im Folgenden wurde ein standardisierter oGTT durchgeführt. Die einzelnen Untersuchungen sind unter 4.2. gesondert beschrieben. Bei Interesse der Probandinnen wurde außerdem im Anschluss an den oGTT eine Spiroergometrie durchgeführt.

Baselinevisite: Untersuchungstag V1b

Zum Untersuchungstag V1b gehört ein intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT), an den bei einigen Probandinnen noch ein euglykämischer Clamp-Test angeschlossen wurde, sowie eine MRT-Untersuchung.

Follow-Up-Untersuchungstage

Bestandteile der Follow-Up-Untersuchungen sind: Anamnese-Update, körperliche Untersuchung, Nüchternblutentnahme, oGTT, gegebenenfalls Spiroergometrie und Akzelerometrie. Die Abschlussuntersuchung (V3) wird analog zur Baselinevisite an 2 Untersuchungstagen durchgeführt.

3.2. Untersuchungsablauf, erfasste Parameter und berechnete Indices

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf eine Querschnittsanalyse von Daten der Baselinevisite der PPS-Diab Studie. Die Datenerhebung wird im Folgenden beschrieben.

3.2.1. Anamnese

Den Probandinnen wurde der Anamnesebogen vorab per E-Mail oder postalisch zugesandt. Sie wurden aufgefordert, diesen weit möglichst auszufüllen. Am ersten Untersuchungstag wurde die Anamnese nochmalig mit dem Studienarzt besprochen. Die Anamnese beinhaltet Fragen zum Schwangerschaftsverlauf sowie zur Stillzeit, außerdem eine Erhebung von Vorerkrankungen, Medikation, sportlicher Aktivität und Alltagsaktivität. Es wurde zudem ausführlich auf die Familienanamnese eingegangen und eine Sozialanamnese erhoben.

Während des oGTT wurde den Probandinnen außerdem ein Fragebogenkatalog mit mehreren standardisierten Fragebögen zu den Themen Lebensqualität, Essverhalten, Persönlichkeit, Depression, Angst und Stress sowie Schlaf und Gesundheit ausgehändigt. Dieser sollte während des Tests ausgefüllt werden.

3.2.2. Körperliche Untersuchung

Während dem oGTT wurde den Probandinnen in Ruhe (sitzend) mit einem automatischen Blutdruckgerät (M5 professional Blutdruckmessgerät, OMRON) an beiden Armen der Blutdruck gemessen. Am Arm der höheren Messung wurde nach 10 Min. noch eine Messung durchgeführt. Die Werte der zwei Messungen eines Armes wurden gemittelt und für die Datenanalyse verwendet. Die Herzfrequenz wurde bei der letzten Blutdruckmessung vom Gerät abgelesen. Zwei verschiedene Manschetten wurden je nach Oberarmumfang der Probandinnen verwendet (Armumfang < 32cm: normal cuff, Armumfang = 32-42 cm: large cuff, OMRON).

Nach Beendigung des oGTT wurde die Körpergröße der Probandinnen gemessen. Das Gewicht sowie Körperfettanteil, Körperwasseranteil, Muskelmasse, Viszeralfettlevel u.v.m. wurden mittels BIA-Waage (Body Composition Analyzer BC-418MA, TANITA) gemessen. Außerdem wurden Taillen- und Hüftumfang der Probandinnen gemessen.

Aus Körpergröße und Körpergewicht wurde bei jeder Probandin der Body-Mass-Index (BMI) berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m)}^2}$$

Aus Taillen- und Hüftumfang wurde die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) gebildet:

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang (in cm)}}{\text{Hüftumfang (in cm)}}$$

3.2.3. Nüchternblutentnahme

Vor Beginn des oGTT wurde den Probandinnen rechts oder links ein peripher venöser Zugang (Vasofix® Safety, 20G, B. Braun) in der Antekubitalregion gelegt. An diesen wurde ein Dreiwegehahn (Discofix® C, 35C, B. Braun) angeschlossen, an dem über Eck eine isotone 0,9%ige Kochsalzlösung zum Offenhalten des Zugangs lag. Um Hämolyse zu vermeiden wurde über den geraden Hahn Blut abgenommen.

Zu Beginn jeder Blutabnahme wurden 1-2 ml Blut mit einer Spritze abgenommen und verworfen, um eine Verdünnung des Blutes durch die Kochsalzlösung zu vermeiden. Bei der Nüchtern-Blutentnahme wurden nun zunächst weitere 1-2ml Blut abgenommen, um vor Ort

3. Material und Methoden

den Blutzuckerwert zu bestimmen. Dies wurde mit Hilfe eines vollautomatischen Gerätes zur Analyse von Glukose und Laktat (Super GL, Hitado) und dem dazugehörigen Entnahmesystem (Glucocapil® Entnahmesystem, Hitado) nach Vorgabe des Herstellers durchgeführt. Im Anschluss wurden einige Röhren zur Nüchtern-BE abgenommen. Art, Reihenfolge und Verwendungszweck sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Blutabnahmeröhren zu Beginn des oGTT
Die aufgeführten Röhren wurden vor Beginn des oGTT bei den nüchternen Probandinnen abgenommen. Entweder wurden diese vor Ort verarbeitet (s.u.) oder im Institut für Laboratoriumsmedizin des LMU Klinikums verarbeitet und analysiert.

Art:	Volumen:	Verwendungszweck:
2 ml Spritze	1-2 ml	Verwerfen
2 ml Spritze	0,5-1 ml	Blutzucker (Messung im Drehtellergerät)
Serum	9 ml	Insulin (300µl) Lagerung bei -80°C (12x250µl)
Li-Heparin	2,6ml	Institut für Laboratoriumsmedizin (Parameter s.u.)
EDTA	2x2,7ml	Institut für Laboratoriumsmedizin Blutbild, HbA1c
EDTA	7,5ml	DNA
EDTA	7,5ml	PBMCs
Glucose	2,7ml	Plasmaglukose (Institut für Laboratoriumsmedizin)
p800	8,5ml	Glucagon / GLP (2x 400 µl) Lagerung bei -80°C (12x250µl)
PaxGene	2,5ml	RNA, mRNA

Das Serum Röhren wurde bei Raumtemperatur für 30 Min. inkubiert und anschließend bei 20°C und 2000 x g für 10 Min. zentrifugiert (Centrifuge 5702R, Eppendorf). Darauf folgend wurden 300 µl zur Insulinmessung in ein Insulinröhren (Insulin Tubes, Sarstedt) sowie bei der Nü-BE weitere Aliquots zur Lagerung befüllt (Kryoröhren mit Außengewinde, Brand, Life Science products).

Das p800-Röhren (BD Diagnostics, Preanalytical Systems) wurde nach 10-maligem Schwenken direkt für 10 Min. bei 20°C und 2000 x g zentrifugiert. Der sich bildende klare Plasmaüberstand wurde vorsichtig mit einer Pipette abgenommen ohne die zellulären Blutbestandteile zu berühren und in ein anderes Röhren (Corning ® Centri Star, Corning

Incorporated) umpipettiert. Dieses wurde wiederum für 10 Min. bei 20°C und 2500 x g zentrifugiert. Es bildet sich erneut ein Plasmaüberstand, der mit einer Pipette auf Aliquots und Eppendorf-Tubes verteilt wurde.

Nach der Verarbeitung wurden Aliquots und Insulintubes sofort auf bereitgestelltes Trockeneis gestellt. Die Aliquots wurden für weitere Untersuchungen bei -80°C gelagert. Aus den Eppendorftubes erfolgte die Bestimmung von GLP und Glucagon.

Ein Lithium-Heparin-Röhrchen, zwei EDTA-Röhrchen und ein Glukose-Röhrchen wurden in das Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU am Campus Innenstadt gebracht und dort im Rahmen der Routinechemie nach geltenden Standards einer Universitätsklinik verarbeitet und analysiert (Laborparameter und Grenzwerte siehe Anhang).

Ein 9 ml EDTA-Röhrchen und ein PAXgeneTM-Röhrchen (BD Diagnostics, Preanalytical Systems) wurden zur Bestimmung von DNA und RNA abgenommen und für ca. zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert sowie anschließend im Gefrierschrank bei -80°C eingefroren. Weitere Verarbeitung und Auswertung sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Deshalb wird nicht weiter darauf eingegangen. Ein weiteres EDTA-Röhrchen diente zur Isolation von PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells).

3.2.4. Oraler Glukosetoleranztest

3.2.4.1. Ablauf des oGTT

Der 75g-oGTT gilt nach den Leitlinien der DDG als geeigneter Test zur Diagnostik eines GDM, zur Kontrolle des Glukosestoffwechsels nach GDM sowie zur Diagnostik eines Diabetes mellitus Typ 2 [20]. Der Beginn des oGTTs lag zwischen 8:00 Uhr und spätestens 10:30 Uhr. Wurde bei der Bestimmung der Nüchternglukose im Point-of-Care-Gerät (Super GL) ein Wert über 140mg/dl festgestellt, fand im Anschluss kein oGTT statt, da mit einem diabetischen Wert des im Labor ausgewerteten Plasmazuckers zu rechnen war. Im Normalfall tranken die Probandinnen nach der Nüchternblutentnahme eine Flasche 75g-Glukoselösung (Accu-Chek Dextrose O.G-T. 300 ml). Dazu hatten sie drei bis fünf Minuten Zeit. Mit dem letzten Schluck wurde eine Stoppuhr gestartet.

Zu den Zeitpunkten 30 Min., 60 Min., 90 Min. und 120 Min. des oGTT wurde jeweils eine Blutentnahme durchgeführt. Zu Beginn jeder Abnahme wurde wie zuvor beschrieben etwas

3. Material und Methoden

Blut verworfen. Danach wurden in Tabelle 3 aufgeführte Röhren abgenommen und wie oben beschrieben verarbeitet und analysiert.

Tabelle 3: Blutentnahmen während des oGTT.

Bei 30min., 60min., 90min. und 120min. im oGTT wurden jeweils Serum-, Glukose- und p800-Röhren abgenommen. Das Glukose-Röhren wurde im Zentrallabor analysiert, die anderen Röhren wie oben beschrieben verarbeitet.

Art	Volumen:	Verwendungszweck:
Serum	4,9 ml	Insulin (300µl) Lagerung bei -80°C (6x250µl)
Glucose	2,6ml	Plasmaglukose (Institut für Laboratoriumsmedizin)
p800	8,5ml	Glucagon / GLP (2*500µl) Lagerung bei -80°C (6x500µl)

Außerdem wurde während des oGTT aus einem Serum-Röhren ein Eppendorf-Tube (ca. 300µl) für die Bestimmung der GAD und IA2 Antikörper abgefüllt, welche im endokrinologischen Labor der LMU München bestimmt wurden.

Die Plasmaglukose (in mg/dl) wurde bei 0 Min., 30 Min., 60 Min., 90 Min. und 120 Min. im Zentrallabor der medizinischen Klinik der LMU bestimmt. Zusätzlich wurde bei 0 Min. und 120 Min. zur Kontrolle und ersten Einschätzung eine Bestimmung am Drehtellergerät vor Ort durchgeführt.

Die Insulinwerte (in µU/ml) von 0 Min., 30 Min., 60 Min., 90 Min. und 120 Min wurden mittels DiaSorin LIAISON® Insulinassay bestimmt.

3.2.4.2. Indices des Glukose- und Insulinhaushalts

Zur genaueren Bestimmung der Insulinempfindlichkeit wurden aus den oGTT Daten folgende Indices bestimmt:

Matsuda Index:

Der Matsuda Index ist eine anerkannte Maßzahl zur genaueren Bestimmung der physiologischen peripheren Insulinsensitivität des Körpers. Mittels Plasmaglukose- (mg/dl) und Insulinbestimmung (µU/ml) lässt sich durch unten genannte Formel die Insulinsensitivität ausdrücken. Je höher der Wert, desto insulinsensitiver ist eine Person [64, 65].

$$\text{Matsuda-Index} = \frac{10000}{\sqrt{(\text{fasting } G * \text{fasting } I)(\text{mean } G * \text{mean } I)}}$$

meanG = Mittelwert der Glukosekonzentrationen nach 0', 30', 60', 90', 120' [mg/dl]

meanI = Mittelwert der Insulinkonzentrationen nach 0', 30', 60', 90', 120' [μ U/ml]

Homa-IR Index:

Eine Abschätzung der hepatischen Insulinresistenz gelingt durch den Homa-Index (Homeostatic Model Assessment). Zur Bestimmung von diesem werden ein Nüchternplasmaglukosewert (mg/dl) und ein Nüchterninsulinwert (μ U/ml) benötigt. Bei einem Wert $\leq 2,5$ gilt eine hepatische Insulinresistenz als unwahrscheinlich [66].

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{fasting } G * \text{fasting } I}{405}$$

fastingG = nüchtern-Plasmaglukose [mg/dl]

fastingI = nüchtern-Insulin [μ U/ml]

IGI = Insulinogenic Index

Der Insulinogenic Index ist ein anerkannter Index zur Beurteilung der β -Zell-Funktion nach Belastung [67, 68]. Je besser die β -Zell-Funktion, desto höher fällt der Index aus [69].

$$\text{Insulinogenic Index} = \frac{(\text{Insulin } 30\text{min} - \text{Insulin } 0\text{min})}{(\text{Glucose } 30\text{min} - \text{Glucose } 0\text{min})}$$

Insulin [μ U/ml]

Glukose [mg/dl]

Disposition Index:

Der Disposition Index stellt einen Zusammenhang zwischen β -Zell-Funktion und Insulinsensitivität her und zeigt auch an, inwieweit die β -Zellen eine periphere Insulinresistenz kompensieren können. Der Disposition Index ist also vor allem eine Maßzahl für die β -Zell-Funktion [70-72].

$$\text{DI} = \text{Matsuda-Index} * \Delta\text{Insulin } 0\text{-}30\text{min}$$

3.2.5. Spiroergometrie

3.2.5.1. Ablauf der Spiroergometrie

Allen Studienteilnehmerinnen wurde am ersten Untersuchungstag der Baselinevisite, nach dem oGTT, oder an einem gesonderten Termin im Abstand von maximal sechs Monaten zum oGTT, eine Spiroergometrie auf einem Fahrradergometer angeboten. Ca. 15-20 Min. vor Testbeginn wurde das linke Ohrläppchen mit einer durchblutungsfördernden Creme (Elacur® M hot Creme, RIEMSER) eingecremt, um die Laktatabnahme zu erleichtern. Die Spiroergometrie wurde mit dem Spiroergometrie System MasterScreen CPX der Firma Care Fusion durchgeführt. Alle Zubehörteile waren ebenfalls von diesem Hersteller und wurden nach dessen Maßgaben verwendet, gereinigt und gewartet. Zur Überwachung des Herzkreislaufsystems wurde ein 12-Kanal-EKG leitliniengerecht angebracht. Vor Beginn der Spiroergometrie wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Dazu bekamen die Probandinnen eine Nasenklammer aufgesetzt und ein Mundstück, welches mit den Lippen komplett umschlossen werden musste. Nach einer kurzen Gewöhnungsphase wurde mit den Probandinnen ein Atemmanöver durchgeführt (Langsames Entleeren der Lunge-maximale Inspiration- maximale, schnelle Expiration- maximale Inspiration- maximale, schnelle Expiration- maximale Inspiration- maximale, schnelle Expiration). Der Test diente der groben Einschätzung der Lungenfunktion mittels FEV1 und VC sowie der Eichung des Geräts. Auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung wird in der vorliegenden Arbeit nicht genauer eingegangen.

Außerdem wurden weitere BE vor und nach der Spiroergometrie durchgeführt. Die Verarbeitung erfolgte wie beim oGTT. Eine Übersicht über die BE gibt Tabelle 4.

3. Material und Methoden

Tabelle 4: Blutentnahme vor und nach der Spiroergometrie

Art	Volumen	Verwendungszweck
Serum	4,9ml	Lagerung bei -80°C (6x250µl)
p800	8,5ml	Lagerung bei -80°C (6x650µl)

Im Anschluss wurde den Probandinnen eine Maske zur Messung der Atemvolumina angepasst. Das Spiroergometrieprogramm wurde gestartet und eine Kapillarblutentnahme am Ohr zur Lactatbestimmung in Ruhe durchgeführt (Safety-Lanzette, Sarstedt; 20µl Einmalkapillarpipetten, Hirschmann®). Das Lactat wurde in einem Drehtellergerät (Super GL, Hitado) unmittelbar gemessen. Zeitgleich wurden Puls, VO₂, VO₂/kg, RER und Zeitpunkt der Laktatabnahme erfasst (genauere Beschreibung der Parameter s.u.) und in ein Protokoll handschriftlich eingetragen.

Anschließend wurde die Referenzphase gestartet, in der die Probandinnen drei Min. ohne Widerstand bei einer Geschwindigkeit von 60-70 RPM traten. Die Belastungsphase begann dann mit einem Anfangswiderstand von 25W, welcher sich alle drei Min. um weitere 25W steigerte. In der letzten Minute jeder Stufe wurde eine weitere Laktatabnahme durchgeführt und alle Parameter wie in der Ruhephase (s.o.) auf dem Protokoll eingetragen. Zusätzlich wurde den Probandinnen eine Borg-Skala zur subjektiven Einschätzung der Belastung gezeigt. Kurz vor der subjektiven maximalen Ausbelastung der Probandinnen wurde eine weitere Laktatabnahme durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden nochmal oben beschriebene Werte erfasst. Mit Abschluss der Laktatabnahme wurde die Nachbelastungsphase des Spiroergometrie Programms gestartet. Nach einer und drei Min. der Erholungsphase wurde nochmal eine Laktatabnahme und Erfassung der Ventilations- und Herzkreislaufparameter durchgeführt und im Anschluss die Spiroergometrie beendet. Laktatwerte wurden in das Spiroergometrieprogramm eingegeben und ein Report gedruckt (siehe Anhang), welcher mit dem Ergonizer-Programm durch Studienärzte oder Doktoranden ausgewertet wurde.

3.2.5.2. Erfasste Parameter

Für die Analysen, mit denen sich diese Arbeit beschäftigt, wurden die in Tabelle 5 gelisteten Parameter erhoben.

3. Material und Methoden

Tabelle 5: Spiroergometrieparameter

Folgende Parameter wurden in der Spiroergometrie erfasst. Aufgeführt sind alle verwendeten Abkürzungen, Normwerte und Einheiten, die für die Analysen verwendet wurden.

Parameter	Abkürzung	Normwert	Einheit
Herzfrequenz in Ruhe	HFRuhe	50-80	Schläge/min
Maximale Leistung	Bel _{max}	$\text{♀}=(950*\text{Größe(m)}+9,21*\text{Alter}+6,1*\text{KG}-756)*0,163$	Watt (W)
Maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht	VO _{2max} /kg		ml/min/kg
Maximale Sauerstoffaufnahme	VO _{2peak}	$58-17,04*\text{Alter}+9,97*\text{Größe(cm)}+10,2*\text{KG}$	ml/min
Maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm fettfreie Masse	VO _{2peak} /kg FFM		ml/min/kg FFM
Ventilatory treshold 1	VT1		W
Ventilatory treshold 2	VT2		W
Lactate treshold	LT		W
Individuell aerobe Schwelle	IAS		W
Maximale Laktatkonzentration	Lakt _{max}		mmol/l
Maximaler Puls	HFmax	$208-(0,7*\text{Alter})$ [73]	Schläge/min
Respiratory exchange ratio	RER	Ausbelastung > 1,1	--
Borg-Skala-Wert	Borg		--

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}, VO_{2 peak})

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein Maß zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und gibt die maximale Menge an Sauerstoff an, die während maximaler Anstrengung aufgenommen werden kann. Somit kann sie nur in Tests mit Maximalbelastung ermittelt werden. Die VO_{2peak} stellt die beanspruchte Muskulatur und deren Sauerstoffbedarf und -aufnahmefähigkeit sowie die Kapazität des kardiorespiratorischen Systems zum Sauerstofftransport dar [74]. Die VO_{2peak} variiert somit sportartspezifisch, denn

je mehr Muskelgruppen beansprucht werden, umso höher sind der Sauerstoffbedarf des Körpers und auch die VO_{2peak} . Bei Fahrradergometrien ist im Vergleich zu Laufbandergometrien mit einer 10-15% geringeren VO_{2peak} zu rechnen [75].

Die Ermittlung von VO_{2peak} setzt voraus, dass im Rahmen der Spiroergometrie tatsächlich ein Plateau der Sauerstoffaufnahme erreicht wird. Dies ist in der Regel nur bei einem individuell angepassten Spiroergometrieprotokoll möglich und setzt einen gewissen Trainingszustand des Probanden voraus. Im Rahmen dieser Studie sollte ein einheitliches Stufenprotokoll verwendet werden, da der Trainingszustand der Teilnehmerinnen sehr heterogen und im Voraus nicht bekannt war. Deshalb wurde immer der höchste Peak der Sauerstoffaufnahmekurve kurz vor Ende der Spiroergometrie bei höchster Belastung bestimmt, egal ob ein echtes Plateau nachweisbar war, oder nicht.

Die maximale Sauerstoffaufnahme kann trainingsinduziert durch Verbesserung von kardiorespiratorischer Kapazität sowie muskulärer Leistungsfähigkeit gesteigert werden. Spitzensportler erreichen Maximalwerte bis zu 90 ml/min/kg, Untrainierte liegen meist zwischen 30 und 40 ml/min/kg. Bei herzinsuffizienten Patienten kann der VO_{2peak} Wert auf bis zu 15ml/min/kg sinken. Die maximale Sauerstoffaufnahme wird häufig zur besseren Vergleichbarkeit auf das Körpergewicht bezogen. Wegen des höheren Körperfettanteils erreichen Frauen hier aber ca. 10-15% niedrigere Werte als Männer [38, 74]. Außerdem werden im hier betrachteten Probandenkollektiv durch Bezug der VO_{2peak} auf das Körpergewicht Probandinnen mit höherem BMI und Körperfettanteil in ihrer Leistungsfähigkeit unterschätzt. Bezieht man die VO_{2peak} auf die fettfreie Körpermasse geht man diesem Problem aus dem Weg. Die Messung der fettfreien Körpermasse steht allerdings häufig nicht zur Verfügung. Daten über die Genauigkeit der Messung der fettfreien Körpermasse durch die BIA Waage sind derzeit nicht bekannt.

Ventilatorische Schwellen

Ventilatorische Schwellen können durch die Aufzeichnung inspiratorischer und expiratorischer Gasflüsse in der Spiroergometrie gemessen werden. Sie dienen der Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung. Sie geben Aufschluss darüber, ab welcher Belastung zusätzlich zu aerober Energiegewinnung auch die anaerobe Energiegewinnung einsetzt und welchen Anteil diese an der Energiegewinnung hat und kennzeichnen somit Beginn und Ende des aerob-anaeroben Übergangs. Die Schwellen können unabhängig von

Ausbelastung und Motivation gemessen werden und dienen somit als unabhängige Beurteilung der aktuellen Ausdauerleistungsfähigkeit [76-78]. Durch eine Orientierung an an der Schwelle gemessenen Puls können so Empfehlungen für Ausdauertrainingsbereiche gegeben werden.

Ventilatory threshold 1 (VT1; AT; ventilatorische Schwelle 1)

Die VT1 entspricht aus physiologischer Sicht der aeroben Schwelle bzw. dem Beginn des aerob-anaeroben Übergangs. Durch Beginn der anaeroben Energiegewinnung fallen Laktat und H^+ - Ionen an. Vor allem über das Bikarbonatsystem sollen diese H^+ Ionen gepuffert werden, wobei CO_2 entsteht, welches dann abgeatmet werden muss. Der Anstieg der CO_2 Abatmung ist in der Spiroergometrie messbar sowie ein allgemeiner Anstieg der Ventilation durch den durch einen erhöhten CO_2 Partialdruck gesteigerten Atemantrieb. Training knapp unterhalb der VT1 wird als regeneratives Training bezeichnet und steigert die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit [38, 77].

Ventilatory threshold 2 (VT2; respiratorischer Kompensationspunkt; RCP)

Die VT2 markiert das Ende des aerob-anaeroben Übergangs. Mit steigendem Laktatwert fallen im Verlauf immer mehr H^+ -Ionen an, die irgendwann nicht mehr ausreichend gepuffert werden können. Der pH-Wert fällt dann und triggert den Atemantrieb. Die CO_2 Abatmung steigt dabei jedoch nicht weiter an. Dieser überproportionale Anstieg der Ventilation gegenüber der CO_2 Atmung wird spiroergometrisch als Knick in der Ventilationskurve sichtbar. Training zwischen VT1 und VT2 ist vor allem für Tempoausdauerläufe wichtig, da sich der Körper unterhalb der VT2 noch in einem Laktat-steady-state befindet, in dem er lange Zeit durchhalten kann [36].

Laktatschwellen

Da ventilatorische Schwellen nicht immer gemessen werden können, kann man den Bereich des aerob-anaeroben Übergangs auch mittels Laktatmessung bestimmen. Zur Festlegung der Laktatschwellen werden unterschiedlichste Methoden und Konzepte benutzt, wobei noch Uneinigkeit über eine Art „Goldstandard“ besteht. Auch ist der Begriff der „Laktatschwellen“ nach der Meinung einiger Experten unglücklich gewählt, da der Übergang von aeroben zum anaeroben Stoffwechsel nicht plötzlich mit einer Schwelle beginnt, sondern einen

kontinuierlichen Prozess darstellt. Im Folgenden wird ausgeführt, wie die Laktatschwellen in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden [79].

Lactate treshold = LT = aerobe Schwelle

Die „aerobe Schwelle“ wird verwirrenderweise im Englischen u.a. häufig als „anaerobic treshold“ oder „lactate treshold“ bezeichnet und kennzeichnet den ersten Anstieg der Laktatkonzentration vom Basislevel. Hier beginnt also zusätzlich zur aeroben Energiegewinnung die Energieproduktion durch anaerobe Mechanismen [9, 79]

Individuell anaerobe Schwelle= IAS

Die IAS ist wie die ventilatorischen Schwellen ein von Motivation und Ausbelastung unabhängiger Parameter zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und markiert das Ende des aerob-anaeroben Übergangs zwischen LT und IAS. Somit wird bei Überschreiten der IAS mehr Laktat gebildet als abgebaut werden kann und der maximale Laktat-steady-state wird überschritten [76, 80, 81]. Die IAS orientiert sich an der LT und wird im für die vorliegende Arbeit verwendeten Ergonizer Programm durch Addition von 1,0 mmol/l zur LT berechnet.

Maximale Laktatkonzentration

Die maximale Laktatkonzentration ist stark vom individuellen Trainingszustand abhängig. Während bei im anaeroben Bereich sehr gut trainierten Personen Laktatwerte von bis zu 25 mmol/l tolerieren, schaffen Personen, die v.a. im aeroben Bereich trainieren maximal 15 mmol/l [38]. Gänzlich Untrainierte gelangen unter maximaler Anstrengung sogar nur zu Werten zwischen 4 und 6 mmol/l. Deshalb ist der Laktatwert als Kriterium zur Ausbelastung für das hier untersuchte Probandinnenkollektiv, Frauen nach Schwangerschaft und teils noch während der Stillzeit, nicht uneingeschränkt geeignet.

Maximale Herzfrequenz

Die Höhe der maximalen Herzfrequenz ist u.a. abhängig von Alter und Trainingszustand und kann von Medikamenteneinnahme oder kardialen Erkrankungen beeinflusst werden. Bei den Probandinnen in der hier betrachteten Kohorte spielen diese Einflussfaktoren allerdings keine Rolle, da abgesehen von L-Thyroxin und oralen Kontrazeptiva jede Medikation ein Ausschlussgrund war und bei keiner Probandin eine Herzerkrankung vorlag. Der am stärksten Einfluss nehmende Faktor bleibt bei dieser Kohorte das Alter. Am häufigsten wird für die

Berechnung der max. Herzfrequenz folgende Formel verwendet: $HF_{max} = 220 - \text{Lebensalter}$. Nach der Meinung mehrerer Autoren sollte diese Formel jedoch nicht mehr verwendet werden, da Sie vor allem zu einer Überschätzung der HF im jüngeren Alter führt. Folgende Formel gilt als bessere Annäherung: $HF_{max} = 208 - (0,7 \times \text{Lebensalter})$ [73]. Das Erreichen von 90% der maximalen Herzfrequenz gilt als Ausbelastungskriterium.

RER= Respiratory exchange ratio

Die RER oder der RQ (respiratorischer Quotient) wird aus dem Verhältnis von Kohlendioxidabgabe zu Sauerstoffaufnahme berechnet.

$$RER = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

Er beschreibt aktuelle Stoffwechsellustände und gibt Aufschluss über den Grad der Ausbelastung bei Maximaltests. Reine Verstoffwechslung von Fettsäuren hätte einen RER von 0,7 zur Folge, reine Verbrennung von Kohlenhydraten einen RER von 1,0. Unter Belastung erhöht sich sowohl Sauerstoffaufnahme wie auch Kohlendioxidabgabe. Bei laktazider Belastung fällt vermehrt Kohlendioxid an, welches zusätzlich abgeatmet werden muss. Somit steigt der RER über 1,0. Sportler mit guter Laktattoleranz erreichen so Werte über 1,15. Bei untrainierten Personen, wie es im hier behandelten Probandenkollektiv häufig der Fall ist, dient ein $RER \geq 1,1$ als valides Ausbelastungskriterium [76, 82]

Borg-Skala

Die Borg- Skala gibt Aufschluss über das subjektive Empfinden einer Versuchsperson, wie schwer/ anstrengend eine bestimmte Leistung ist. Da eine enge Korrelation zwischen Borg-Skala-Wert zu physiologischen Ausbelastungskriterien wie Laktat, Herzfrequenz oder Sauerstoffaufnahme besteht, gilt die Borg-Skala mittlerweile als aussagekräftiges Kriterium, um Ausbelastung festzulegen. Ab einem Wert ≥ 17 gilt ein Proband als ausbelastet [83].

RPE	Belastungsempfinden
6	
7	sehr, sehr leicht
8	
9	sehr leicht
10	
11	leicht
12	
13	etwas anstrengend
14	
15	anstrengend
16	
17	sehr schwer
18	
19	sehr, sehr schwer
20	zu stark, geht nicht mehr

Abbildung 4: Borg-Skala

Sie dient zur Erfassung des subjektiven Belastungsempfindens. Die Einschätzung der Probandinnen wurde am Ende jeder Stufe der Spiroergometrie dokumentiert.

3.2.6. weitere Untersuchungen

Akzelerometer

Am Ende des ersten Untersuchungstages erhielten die Probandinnen ein Akzelerometer (Aiper Motion 440, Aipermon GmbH). Dieses wurde auf Größe und Gewicht der Probandinnen eingestellt. Die Probandinnen wurden gebeten das Gerät 10-14 Tage am Stück zu tragen, um ihre Alltagsaktivität messen zu können. In die Datenanalysen gingen der PAL Wert und die Gesamtgehstrecke pro Tag ein. Die Ergebnisse der Akzelerometerauswertung sind Gegenstand einer anderen wissenschaftlichen Arbeit und werden deshalb hier nicht genauer betrachtet.

ivGTT und Clamp

Zusätzlich wurde bei einigen Probandinnen ein intravenöser Glukosetoleranztest durchgeführt. Bei manchen schloss sich an diesen Test noch ein euglykämischer-

hyperinsulinämischer Clamp an. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind Gegenstand anderer wissenschaftlicher Arbeiten und werden daher hier nicht genauer besprochen.

MRT

Bei Interesse der Probandinnen wurde eine MRT Untersuchung durchgeführt, in der unter anderem der Körperfettgehalt, der intrahepatische Fettgehalt mittels Leberspektroskopie oder auch der intramyozytäre Fettgehalt gemessen wurde. Als Kontraindikation zum MRT galt eine Schwangerschaft sowie jegliches Metall im oder am Körper.

3.3. ELISA zur Interleukin-6 Bestimmung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die IL-6 Konzentrationen vor und nach der Spiroergometrie gemessen. Die BE wurden wie oben beschrieben durchgeführt und die Proben verarbeitet. Serumproben, die bei -80°C gelagert wurden, wurden nun mittels eines high sensitive ELISA (Quantikine HS ELISA, Human IL-6, RnD Systems, Minneapolis) auf ihre IL-6-Konzentration untersucht.

3.3.1. Grundprinzip des ELISAs

Der verwendete ELISA funktionierte nach dem Prinzip eines Sandwich ELISAs. Für den zu messenden Parameter (Antigen) werden auf einer 96-Well-Platte spezifisch passende Antikörper vorfixiert. Auf diese Platte wird dann die antigenhaltige Probe aufgetragen. Das Antigen kann sich nun an seinen spezifischen Antikörper anlagern. Nach einer Inkubationszeit wird die 96-Well-Platte gewaschen, um alle ungebundenen Proteine heraus zu spülen. Daraufhin wird ein weiterer, für den zu messenden Stoff spezifischer Antikörper zugegeben, der aber an einen anderen Teil des Antigens bindet. Dieser Antikörper ist mit einem Farbstoff markiert, der später durch eine enzymatische Reaktion je nach Konzentration des Antigens einen Farbumschlag auslöst. Nach einer weiteren Inkubationszeit wird die Platte wieder gewaschen, um nicht gebundene Antikörper heraus zu waschen. Danach wird ein Substrat hinzugegeben, welches eine enzymatische Reaktion des an den Antikörper gebundenen Farbstoffes auslöst. Nach weiterer Inkubation und stoppen der Reaktion mittels Stopp-Lösung, kann die enzymatische Reaktion und der dadurch ausgelöste Farbumschlag mittels photometrischer Messung in einem ELISA Reader quantifiziert werden und so die Konzentration des gesuchten Parameters ermittelt werden [84].

3.3.2. Durchführung des Interleukin-6-ELISAs

Vor Beginn des ELISAs wurden alle Test-Reagenzien auf Raumtemperatur erwärmt und der Waschpuffer (100ml Waschpuffer + 900 ml Aqua dest.), die Substrat Lösung (Substrat Pulver + 6ml Substrat Verdünner) und die Verstärker Lösung (Verstärker Pulver + 6 ml Verstärker Verdünnung) angesetzt. Die auf -80°C gelagerten Proben wurden vor Testbeginn auf Eis stehend aufgetaut. Außerdem wurde eine Standardreihe mit folgenden Konzentrationen hergestellt:

Standard 1: 0pg/ml

Standard 2: 0,156pg/ml

Standard 3: 0,312pg/ml

Standard 4: 0,625pg/ml

Standard 5: 1,25pg/ml

Standard 6: 2,5pg/ml

Standard 7: 5pg/ml

Standard 8: 10pg/ml

Zu Beginn des Tests wurde zunächst 100µl Proben-Verdünnungs-Lösung in jede Vertiefung der 96-Well-Platte aufgetragen. Die ersten zwei Reihen jeder ELISA Platte wurden zur Doppelbestimmung der Standard Reihe verwendet. Dazu wurde in jede Vertiefung je 100µl der jeweiligen Standard Verdünnung gegeben. In die restlichen Vertiefungen wurden ebenfalls in Doppelbestimmungen 100µl der jeweiligen Probe gegeben. Die Platte wurde dann für 2h auf einem Microplate-Shaker bei 500±50 rpm inkubiert. Nach der Inkubation wurde der Inhalt der Platte ausgekippt und die Platte dann sechs Mal mit jeweils 400µl Waschpufferlösung gewaschen und anschließend ausgeklopft. Dabei wurde ein vollkommenes Austrocknen der Platten vermieden. Nach den Waschgängen wurde in jede Vertiefung 200ml Interleukin-6 Konjugat gegeben. Dieses wurde wiederum für 2h auf dem Microplate-Shaker inkubiert. Anschließend wurde die Flüssigkeit wieder abgeschüttet und der Waschvorgang wurde wiederholt. Nun wurden 50µl Substrat Lösung in jede Vertiefung gegeben, welche dann 1h auf dem Labortisch stehend inkubierte. Ohne Ausschütten des Inhalts oder Waschvorgang wurden dann 50µl der Verstärkerlösung in jede Vertiefung hinzugegeben. Es folgte wieder eine 30 minütige Inkubationszeit. Im letzten Schritt wurde dann die Stop-Lösung (je 50µl) aufgetragen. Danach blieben 30 min. zur photometrischen Messung der

Platte. Die Messung wurde mittels ELISA Reader bei einer Wellenlänge von 492nm mit Korrektur für 650nm durchgeführt.

Alle verwendeten Medien stammten aus dem Quantikine HS ELISA Kit der Firma RnD und wurden nach deren Vorgaben vorbereitet und verarbeitet. Die Sensitivität des Tests wurde mit 0,11pg/ml angegeben. Die Assay Range liegt nach Angaben des Herstellers zwischen 0,2-10pg/ml. Der ELISA gilt als spezifisch für natürliches und rekombinantes humanes IL-6. Der Variationskoeffizient lag bei allen Messungen unter 10% [85].

3.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Daten aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, oGTT und Spiroergometrie wurden zunächst handschriftlich erfasst und im Anschluss in die Studiendatenbank (Microsoft Access) eingetragen. Laborergebnisse der Routinechemie konnten als Excel-Tabellen abgespeichert und direkt in die Datenbank eingespielt werden. Daten der BIA-Waage konnten ebenfalls über die Abspeicherung einer csv.-Datei direkt in die Datenbank importiert werden. Die Daten der Spiroergometrie wurden manuell und mit Hilfe der Ergonizer-Software ausgewertet und in die Datenbank eingegeben. Ebenso wurden die Daten des Akzelerometer in die Datenbank eingegeben. Die Betreuung und Auswertung der Datenbank erfolgte mit Hilfe des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU, München.

Zur Auswertung der Daten wurden SAS-Tabellen erstellt, welche für weitere Analysen mittels SPSS Statistics 21 verwendet wurden. Die Daten wurden in den folgenden Analysen als Mittelwert \pm Standardabweichung und Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben. Da bei den Variablen meist nicht von einer Normalverteilung auszugehen war (K-S-Test), wurde für Gruppenvergleiche zwischen zwei Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für Vergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Korrelationen wurden mittels Korrelationkoeffizienten nach Spearman berechnet, Adjustierung der Korrelationen erfolgte mittels partieller Korrelation. Multivariate Analysen wurden mittels logistischer oder linearer Regression durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Überblick über die Studienpopulation

In die Querschnittsanalyse der PPS-Diab-Studie, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, gingen die Daten von 153 Probandinnen ein. Darunter waren 101 „Fälle“, Teilnehmerinnen mit GDM in der letzten Schwangerschaft (mit und ohne Insulinbedarf), und 52 „Kontrollen“ (Frauen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft). Von diesen 153 Probandinnen nahmen 129 an einer Spiroergometrie teil. Eine Probandin wurde wegen nicht vorhandenem Nüchterninsulinwert und eine Probandin wegen einer manifesten Hyperthyreose von den Analysen ausgeschlossen. Von den übrigen 127 wurden in der vorliegenden Arbeit nur solche genauer betrachtet, die, nach im Methodikteil erläuterten Kriterien, in der Spiroergometrie als ausbelastet galten. Die Kriterien erfüllten 60 „Fälle“ und 42 „Kontrollen“, so dass für die folgenden Analysen eine Kohorte mit 102 Probandinnen verwendet wurde.

4.2. Gruppenvergleich zwischen Fällen und Kontrollen

4.2.1. Baselinecharakteristika

Für die folgenden Analysen wurden die Gruppen „Frauen post GDM“ (Fälle) und „Frauen post normoglykämischer Schwangerschaft“ (Kontrollen) verglichen. Um sich ein Bild von der untersuchten Kohorte zu verschaffen, wurden zunächst im Gruppenvergleich zwischen Fällen und Kontrollen einige anamnestische, anthropometrische und laborchemische Daten der Probandinnen analysiert. Weder bei Alter (post GDM: 37 (33/ 40) vs. Kontrollen: 36 (32,8/ 38) in Jahren; $p= 0,214$) noch bei Zeit nach Entbindung (8,7 (6,8/ 10,8) vs. 8,3 (6,9/ 10,0) in Monaten; $p= 0,371$) unterschieden sich Fälle und Kontrollen. Bei den Parametern BMI (23,8 (21,6/ 29,6) vs. 22,1 (21,1/ 24,3): $p= 0,032$), systolischer/diastolischer Blutdruck (120/75 (111/70//129/81) vs. 114/72 (107/64//123/ 82) in mmHg; $p_{RR_{syst}}= 0,035$; $p_{RR_{diast}}= 0,048$) und Waist-To-Hip-Ratio (0,81 (0,76/ 0,86) vs. 0,79 (0,74/ 0,84); $p= 0,035$) wiesen die Fälle signifikant höhere Werte auf, während beim Parameter LDL-Cholesterin (103 (84/115) vs. 108 (96/125) in mg/dl; $p=0,049$) höhere Werte in der Kontrollgruppe auffielen.

4. Ergebnisse

Tabelle 6: Vergleich der Baseline-Charakteristika zwischen Post-GDM- und Kontroll-Probandinnen. Signifikante Unterschiede ergaben sich beim BMI, dem systolischen und diastolischen Blutdruck, der Waist-to-hip-ratio und dem LDL-Cholesterin (Mann Whitney U Test).

	Post-GDM (n= 60)	Kontrollen (n=42)	p-Wert
	Median (25./75. Perzentile)	Median (25./75. Perzentile)	
Alter [Jahre]	37 (33/ 40)	36,0 (32,8/ 38,0)	0,214
Zeit nach Entbindung [Monate]	8,7 (6,8/ 10,8)	8,3 (6,9/ 10,0)	0,371
Gewichtszunahme in SS [kg]	12,5 (8,3/ 15,0)	12,9 (11,0/ 17,1)	0,163
BMI [kg/m²]	23,8 (21,6/ 29,6)	22,1 (21,1/ 24,3)	0,032
Körperfettanteil [%]	30,3 (25,5/ 39,0)	29,2 (25,4/ 33,2)	0,263
Viszeralfettlevel	4 (2/ 6)	3 (2/ 4)	0,081
RR syst. [mmHg]	120 (111/ 129)	114 (107/ 123)	0,035
RR diast. [mmHg]	75 (70/ 81)	72 (64/ 82)	0,048
Waist-To-Hip-Ratio	0,81 (0,76/ 0,86)	0,79 (0,74/ 0,84)	0,035
Gamma-GT [U/l]	14 (12/ 20)	15 (11/ 18)	0,900
Cholesterin [mg/dl]	175 (153/ 197)	187 (167/ 206)	0,061
Triglyzeride [mg/dl]	69 (53/89)	61 (50/ 87)	0,452
LDL-Cholesterin [mg/dl]	103 (84/ 115)	108 (96/ 125)	0,049
HDL-Cholesterin [mg/dl]	63 (49/ 72)	62 (57/ 73)	0,446

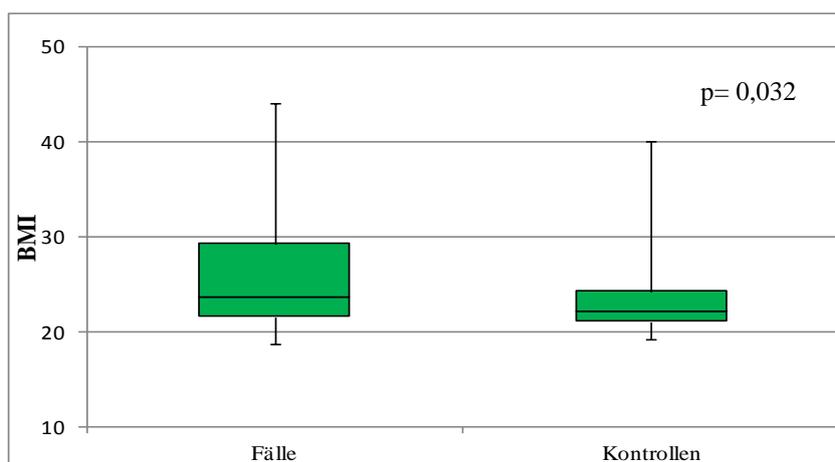


Abbildung 5: BMI Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen.

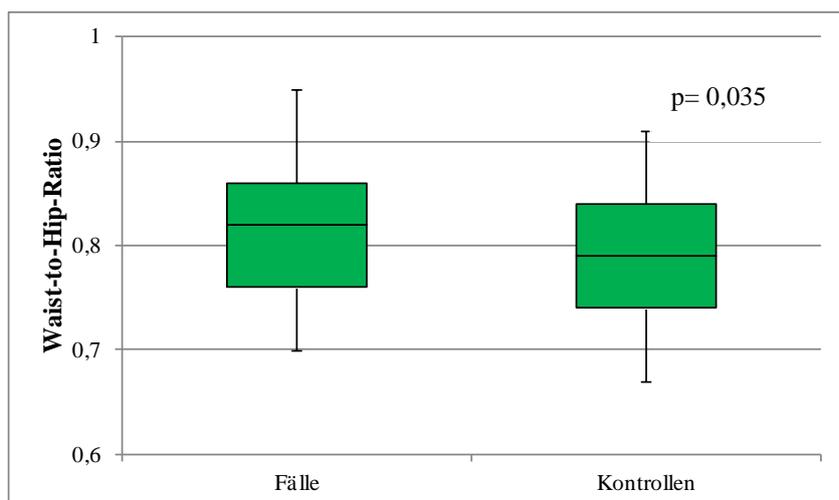


Abbildung 6: Vergleich der Waist-to-hip-ratio zwischen Fällen und Kontrollen.

4.2.2. Parameter des Glukosestoffwechsels

Deutliche Unterschiede ergaben sich bei der Analyse der Parameter des Glukosestoffwechsels zwischen Fällen und Kontrollen. Sowohl der Plasmazucker bei 0min. im oGTT (92 (89/98) vs. 90 (84/92) in mg/dl; $p = 0,003$) als auch bei 120 min im oGTT (116 (101/ 132) vs. 92 (81/109) in mg/dl; $p < 0,001$) lag in der Fallgruppe höher.

Tabelle 7: Vergleich der Glukosestoffwechselfparameter zwischen Fällen und Kontrollen. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Plasmaglukose bei 0min. und 120min. sowie dem ISI, dem HOMA-Index und dem Disposition-Index

	Post GDM (n=60)	Kontrollen (n=42)	p-Wert
	Median (25./ 75. Perzentile)	Median (25./ 75. Perzentile)	
Plasmaglukose bei 0min. im oGTT (mg/dl)	92 (89/ 98)	90 (84/ 92)	0,003
Plasmaglukose bei 120min. im oGTT (mg/dl)	116 (101/ 132)	92 (81/ 109)	<0,001
Insulinsensitivitätsindex	4,7 (3,0/ 7,3)	6,9 (4,8/ 9,5)	<0,001
HOMA-Index	1,9 (1,0/ 2,9)	1,2 (0,8/1,9)	0,018
Insulinogenic Index	0,7 (0,5/ 1,1)	1,0 (0,7/ 1,4)	0,007
Insulin Response 30min-0min	42,3 (29,4/ 63,5)	39,4 (30,9/55,7)	0,518
Disposition Index	197 (149/ 279)	286 (218/352)	<0,001

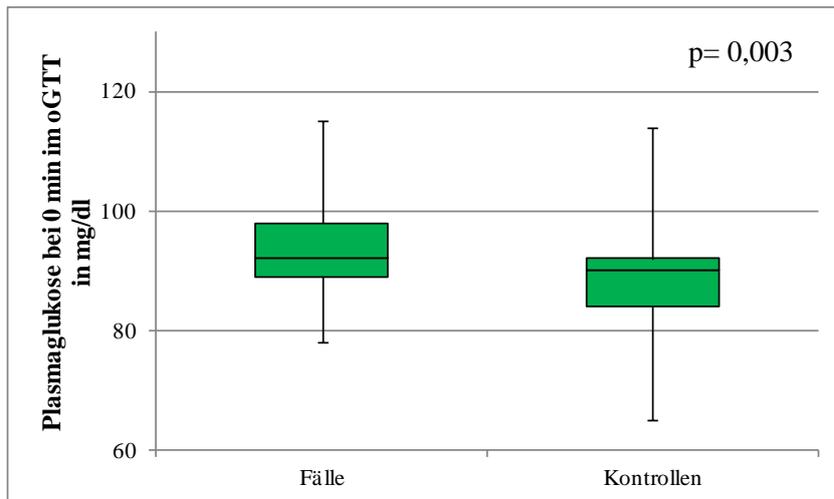


Abbildung 7: Gruppenvergleich der Nüchtern-glukosewerte.

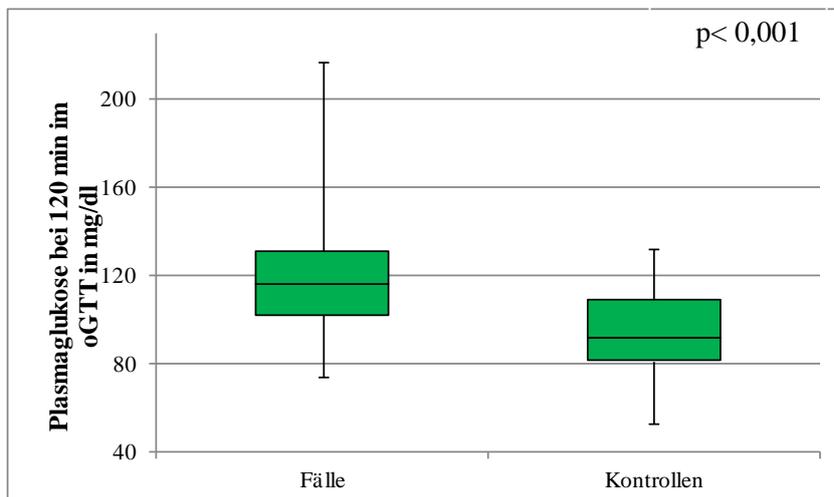


Abbildung 8: Gruppenvergleich der Glukosewerte nach 2h im oGTT.

Außerdem zeigten die Fälle einen erniedrigten ISI (4,67 (3,01/ 7,32) vs. 6,91 (4,84/ 9,53); $p < 0,001$) und einen signifikant höheren HOMA-Index (1,87 (0,97/ 2,87) vs. 1,20 (0,65/ 1,39); $p = 0,018$). Beim Insulinogenic Index (0,68 (0,47/ 1,09) vs. 1,00 (0,65/ 1,39); $p = 0,007$) und Disposition Index (197 (149/ 279) vs. 286 (218/ 352); $p < 0,001$) ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen.

4. Ergebnisse

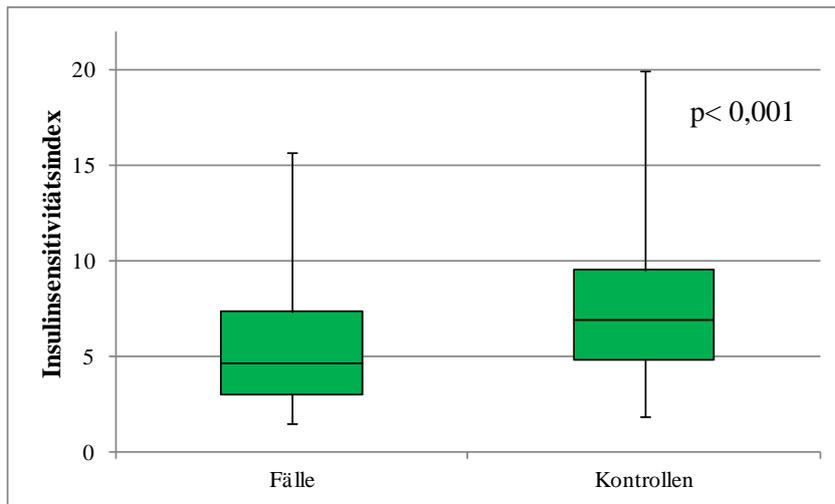


Abbildung 9: Gruppenvergleich des Insulinsensitivitätsindex

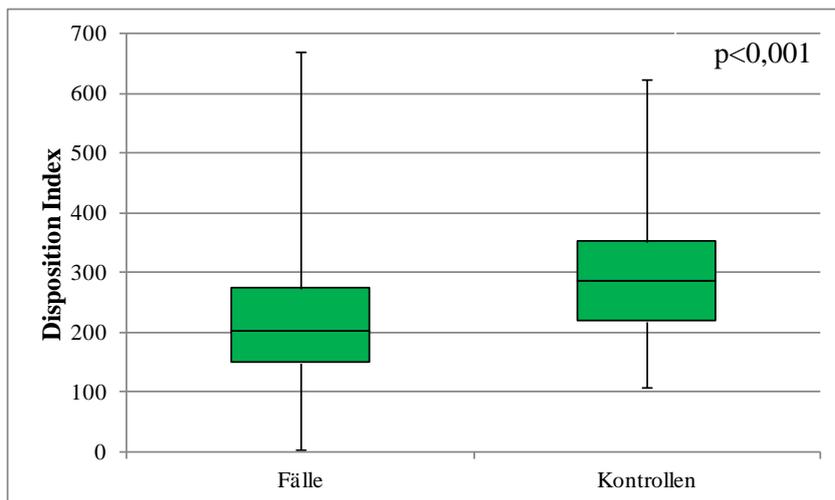


Abbildung 10: Der Disposition Index im Gruppenvergleich.

Zum Untersuchungszeitpunkt stellte sich der Glukosestatus der Probandinnen folgendermaßen dar:

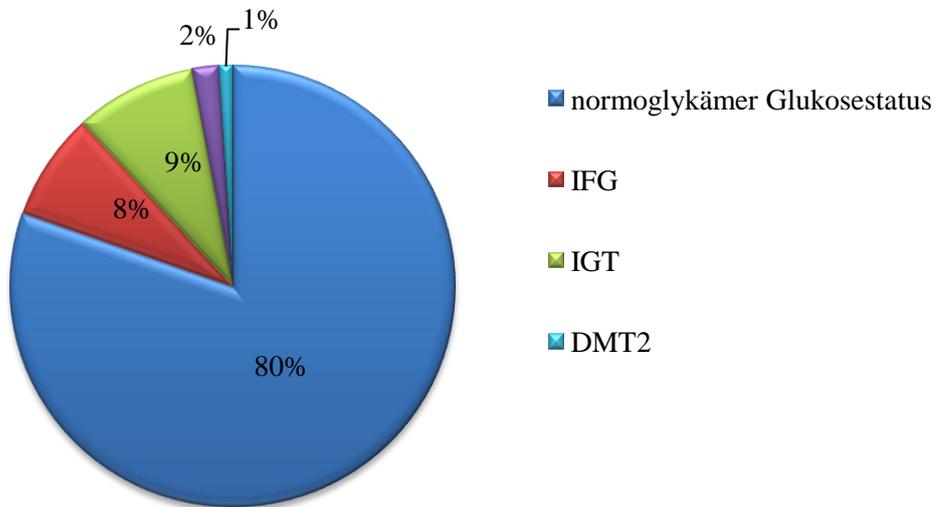


Abbildung 11: Glukosestatus bei der Baselinvisite

Bei der Baselinevisite waren 80% aller Probandinnen normoglykäm (80 Probandinnen, 42 Fälle, 40 Kontrollen), 8% wiesen einen IFG auf (6 Fälle, 2 Kontrollen), 9% zeigten einen IGT (9 Probandinnen, nur Fälle), bei 2% zeigte sich ein IFG und IGT (2 Probandinnen, nur Fälle) und bei einer Probandin wurde ein manifester T2D diagnostiziert (Fall)

4.2.3. Spiroergometrie

Die Analyse der Parameter der Spiroergometrie ergab signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen bezüglich folgender Parameter: Die maximale Belastung (126 (109/144) vs. 138 (120/155) in Watt; $p= 0,007$) war bei den Kontrollprobandinnen signifikant höher. Ebenso die maximale Laktatkonzentration (7,49 (6,17/8,62) vs. 8,46 (7,38/ 9,26) in mmol/l; $p= 0,005$) sowie die maximalen Sauerstoffaufnahme wiesen im Kontrollkollektiv höhere Werte auf. Sowohl der Absolutwert der maximalen Sauerstoffaufnahme (1786 (1583/2042) vs. 1908 (1699/2187) in ml/min; $p= 0,034$) als auch bezogen auf das Körpergewicht (25,93 (21,31/29,57) vs. 28,84 (26,40/32,38) in ml/min/kg; $p= 0,003$) und die fettfreie Masse (37,75 (33,74/42,76) vs. 41,62 (39,27/45,94) in ml/min/kg FFM; $p= 0,003$) zeigten die Fällen signifikant niedrigere Werte.

4. Ergebnisse

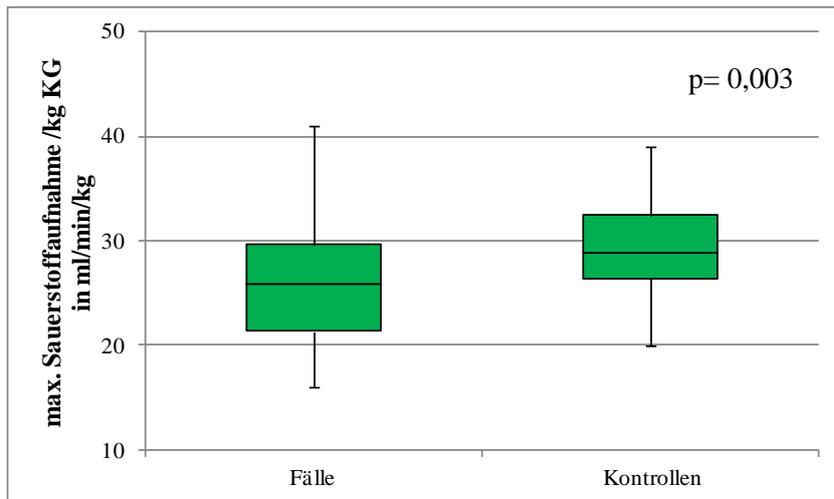


Abbildung 12: Die maximale Sauerstoffaufnahme im Gruppenvergleich

Tabelle 8: Vergleich wichtiger Parameter der Spiroergometrie.

	Post GDM (n=60)	Kontrollen (n=42)	p-Wert
	Median (25./75. Perzentile)	Median (25./75. Perzentile)	
Ruhepuls [Schläge/min]	80 (73/ 90)	85 (76/ 88)	0,471
max. Belastung [Watt]	126 (109/ 144)	138 (120/ 155)	0,007
VT1 [Watt]	50 (35/ 63)	50 (34/ 82)	0,404
VT2 [Watt] m f=22, K=13	108 (88/ 116)	112 (93/ 129)	0,154
LT [Watt]	61 (55/ 71)	61 (51/ 73)	0,892
IAS [Watt]	87 (77/ 94)	87 (72/ 107)	0,645
max. Laktatkonz. [mmol/l]	7,49 (6,17/ 8,62)	8,46 (7,38/ 9,26)	0,005
Maximalpuls [Schläge/min]	171 (160/ 180)	175 (169/ 180)	0,241
max. Sauerstoffaufnahme [ml/min]	1786 (1583/ 2042)	1908 (1699/ 2187)	0,034
max. RER	1,26 (1,22/ 1,32)	1,27 (1,23/ 1,35)	0,458
Borg	18 (17/ 19)	18 (18/ 19)	0,924
max. Sauerstoffaufnahme/kg KG [ml/min/kg KG]	25,93 (21,31/ 29,57)	28,84 (26,40/ 32,38)	0,003
max. Sauerstoffaufnahme pro kg FFM [ml/min/kg KG FFM]	37,75 (33,74/ 42,76)	41,62 (39,27/ 45,94)	0,003

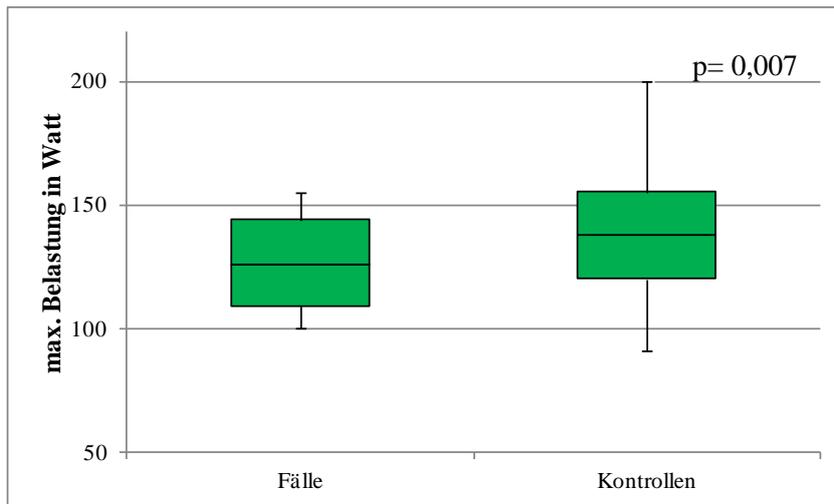


Abbildung 13: Gruppenvergleich bezüglich der maximalen Belastung.

4.3. Einfluss der Spiroergometrieparameter auf den Fall-Status im univariaten und multivariaten Modell

Da sich ein deutlicher Unterschied in der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen Fällen und Kontrollen zeigte, wurde im Folgenden der Einfluss der Parameter körperlicher Leistung auf den Fall-Kontroll-Status Berücksichtigung anderer einflussreicher Risikofaktoren untersucht.

In einer binären logistischen Regression zeigte sich der VO_{2peak} als signifikanter Prädiktor ($p=0,024$) für den Fall-Kontroll-Status. Nach Adjustierung für BMI ($p=0,012$) und Alter ($p=0,157$) blieb der signifikante Zusammenhang zwischen Fall-Kontroll-Status und VO_{2peak} bestehen ($p=0,004$). Somit scheint die körperliche Fitness unabhängig von BMI und Alter einen Einfluss auf den Fall-Kontroll-Status zu haben.

Tabelle 9: Einfluss von VO_{2peak} und BMI auf den Fall-Kontroll-Status.

Die maximale Sauerstoffaufnahme und der BMI sind signifikante Prädiktoren für den Fall-Kontroll-Status in der binär logistischen Regression.

	B	Standardfehler	Sig.	Exp(B)	95%KI für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Alter	-0,081	0,057	0,159	0,922	0,824	1,032
BMI	-0,136	0,054	0,012	0,873	0,785	0,970
VO_{2peak}	2,178	0,754	0,004	8,825	2,011	38,719

4.4. Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Glukosestoffwechsel

4.4.1. Korrelationen zwischen Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit und Parametern des Glukosestoffwechsels

Da nun gezeigt wurde, dass erniedrigte körperliche Leistungsfähigkeit in einer Kohorte post GDM unabhängig von BMI und Alter Einfluss auf den Fall-Kontroll-Status hat, wurden nun mögliche pathophysiologische Mechanismen gesucht, die diesem Zusammenhang zugrunde liegen könnten.

Tabelle 10: Korrelation zwischen Spiroergometrie- und Glukosestoffwechselfparametern
In der Korrelation nach Spearman zeigen sich einige signifikante Zusammenhänge zwischen Parametern körperlicher Fitness und Parametern des Glukosestoffwechsels.

		Glukose 0 min.	Glukose 120 min.	ISI	HOMA- Index	DI
Ruhepuls	Kor. koef.	0,114	0,013	-0,268	0,261	-0,174
	Sig.	0,253	0,899	0,006	0,008	0,080
max. Belastung	Kor. koef.	-0,137	-0,215	0,291	-0,245	0,080
	Sig.	0,170	0,030	0,003	0,013	0,425
max. Laktat- konzentration	Kor. koef.	-0,174	-0,259	0,350	-0,373	0,217
	Sig.	0,080	0,008	<0,001	<0,001	0,029
max. Puls	Kor. koef.	-0,178	-0,266	0,274	-0,255	0,007
	Sig.	0,074	0,007	0,005	0,010	0,941
VO2 peak	Kor. koef.	-0,069	-0,093	0,079	-0,019	-0,103
	Sig.	0,488	0,354	0,428	0,847	0,303
VO2 peak/kg KG	Kor. koef.	-0,289	-0,303	0,547	-0,557	0,190
	Sig.	0,003	0,002	<0,001	<0,001	0,055
VO2 peak/kg FFM	Kor. koef.	-0,153	-0,199	0,286	-0,257	0,035
	Sig.	0,127	0,046	0,004	0,010	0,727

Zunächst wurde ein potentieller Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Spiroergometrie und dem Glukosestoffwechsel in der Korrelation nach Spearman analysiert. Der Insulinsensitivitätsindex als Maß für periphere Insulinempfindlichkeit korrelierte dabei

sowohl mit dem Ruhepuls ($\rho = -0,268$; $p=0,006$), der maximalen Belastung ($\rho = 0,291$; $p=0,003$), der maximalen Laktatkonzentration ($\rho = 0,350$; $p< 0,001$), dem maximalen Puls ($\rho = 0,274$; $p= 0,005$) sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme pro kg KG ($\rho = 0,547$; $p< 0,001$) und pro kg FFM ($\rho = 0,286$; $p= 0,004$). Der HOMA Index zeigte ähnliche Korrelationen wie der ISI. Der Disposition Index korrelierte nur leicht mit der maximalen Laktatkonzentration ($\rho = 0,217$; $p= 0,029$), der Insulinogenic Index zeigte keinerlei Korrelation zu den Spiroergometrie Parametern. Die Insulin Response zeigte eine negative Korrelation zur max. Belastung ($\rho = -0,230$; $p= 0,020$) sowie zum max. Puls ($\rho = -0,277$; $p= 0,005$), zur max. Sauerstoffaufnahme pro kg KG ($\rho = -0,372$; $p< 0,001$) und pro kg FFM ($\rho = -0,244$; $p= 0,014$).

Der Plasmazucker bei 0min. im oGTT korrelierte lediglich negativ mit der max. Sauerstoffaufnahme pro kg KG ($\rho = -0,289$; $p= 0,003$), während der Plasmazuckerwert bei 120 min. sowohl negativ mit der max. Belastung ($\rho = -0,215$; $p= 0,030$), der max. Laktatkonzentration ($\rho = -0,259$; $p= 0,008$), dem max. Puls ($\rho = -0,266$; $p=0,007$) als auch der max. Sauerstoffaufnahme pro kg KG ($\rho = -0,303$; $p= 0,002$) und pro kg FFM ($\rho = -0,199$; $p= 0,046$).

4.4.2. Für BMI adjustierte Korrelationen zwischen Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit und Parametern des Glukosestoffwechsels

Da der BMI wiederum einer der stärksten Einflussfaktoren auf den Insulinsensitivitätsindex ist ($\rho = -0,624$; $p< 0,001$) und ebenso Einfluss auf Glukosestoffwechselfparameter und Spiroergometriewerte hat, wurde die Korrelation zwischen ISI, Disposition Index und Plasmazucker bei 120min. und den Spiroergometrie Parametern im Anschluss mittels partieller Korrelation für BMI adjustiert. Nach dieser Adjustierung blieb der Plasmazucker bei 120 min. nur in Korrelation mit der max. Belastung signifikant. Für den Disposition Index ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mehr. Die Korrelationen zwischen ISI und den Messwerten aus der Spiroergometrie blieben abgesehen vom max. Puls signifikant im Vergleich zu vor Adjustierung. Dazu kam noch die absolute Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak) ($\rho = 0,264$; $p= 0,008$).

Tabelle 11: Für BMI adjustierte Korrelation

Nach Adjustierung für den BMI zeigt sich weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Insulinsensitivitätsindex und einigen Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit.

		ISI	DI
VO ₂ peak	Kor. koef.	0,264	-0,042
	Sig.	0,008	0,679
Ruhepuls	Kor. koef.	-0,268	-0,137
	Sig.	0,007	0,174
max. Belastung	Kor. koef.	0,343	0,070
	Sig.	0,000	0,488
max. Laktatkonzentration	Kor. koef.	0,210	0,150
	Sig.	0,036	0,135
max. Puls	Kor. koef.	0,114	-0,091
	Sig.	0,257	0,369
VO ₂ peak/kg	Kor. koef.	0,259	-0,016
	Sig.	0,009	0,876
VO ₂ peak/kg FFM	Kor. koef.	0,197	-0,036
	Sig.	0,049	0,720

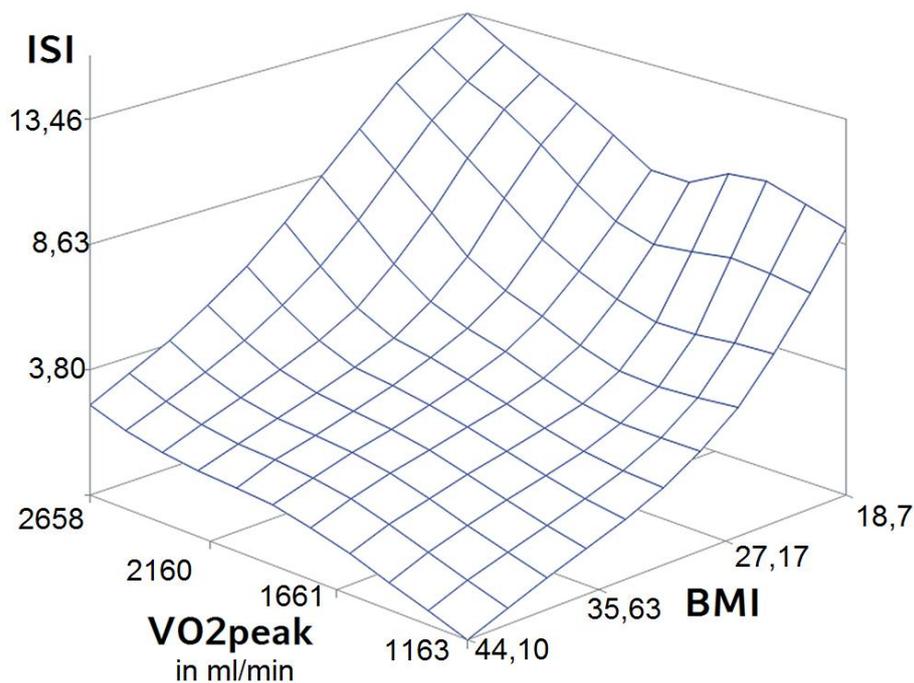
4.5. Einfluss von BMI, Fall-Kontroll-Status und VO_{2peak} auf den Insulinsensitivitätsindex

Der Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Insulinempfindlichkeit wurde im Folgenden auch im multivariaten Modell geprüft. Als unabhängige Variablen wurden BMI, Fall-Kontroll-Status und stellvertretend als Parameter körperlicher Fitness der VO_{2 peak} verwendet. Da im multivariaten Modell für den Parameter BMI korrigiert wurde, wurde der VO_{2 peak} als Absolutwert ohne Adaptation auf das Körpergewicht verwendet, da sonst eine doppelte Korrektur erfolgen würde. Der R-Square für dieses Modell betrug 0,35.

Tabelle 12: Multivariates Modell für den ISI

	Nicht standard. Koeffizienten		Standard. Koeffizienten	t	Sig.	KI für B (95,0%)	
	B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
(Konstante)	9,594	2,238		4,286	<0,001	5,152	14,036
BMI	-0,385	0,062	-0,540	-6,231	<0,001	-0,508	-0,263
Fall-Kontroll-Status	0,958	0,659	0,127	1,455	0,149	-0,349	2,265
VO ₂ peak	2,722	1,004	0,235	2,710	0,008	0,729	4,714

Signifikanten Zusammenhang mit dem ISI zeigten sich hier sowohl der BMI ($p < 0,001$) als auch der VO₂ peak ($p = 0,008$). Der Fall-Kontroll-Status hatte in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf den ISI ($p = 0,149$).

**Abbildung 14:** Zusammenhang zwischen BMI, max. Sauerstoffaufnahme und ISI.

4.6. Interleukin-6

4.6.1. Basalspiegel von IL-6 im Gruppenvergleich und Assoziation zu anderen Faktoren

Im Gruppenvergleich zwischen Frauen post GDM und Frauen post normoglykämischer Schwangerschaft zeigte sich kein Unterschied bezüglich des basalen Interleukinspiegels (1,283 (0,802/ 1,858) vs. 0,903 (0,554/ 2,181) in pg/ml; $p = 0,352$). Ein positiver Zusammenhang der IL-6-Spiegel vor Spiroergometrie ergab sich allerdings zu Adipositas. So korrelierte das basale IL-6 u.a. mit dem Körperfettanteil ($\rho = 0,385$; $p < 0,001$)

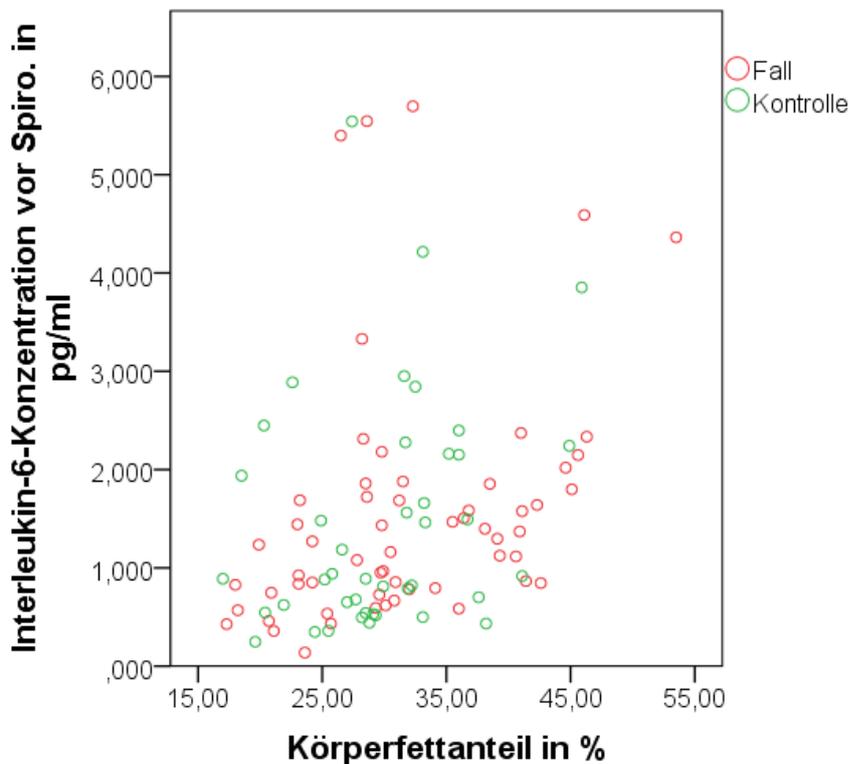


Abbildung 15: Korrelation zwischen basalem IL-6-Level und Körperfettanteil. Der Zusammenhang zwischen den basalen Level von Interleukin-6 und dem Körperfettanteil ist in der Gesamtkohorte signifikant.

Außerdem zeigte sich eine Korrelation zum BMI ($\rho = 0,345$; $p < 0,001$), zu den Triglyzeriden ($\rho = 0,197$; $p = 0,048$) und zur Plasmaglukose bei 120min im oGTT ($\rho = 0,226$; $p = 0,026$). Eine signifikante, negative Korrelation zeigt sich zwischen dem basalen Interleukin-6-Level und VO_{2peak}/kg KG ($\rho = -0,308$; $p = 0,002$).

Tabelle 13: Korrelation zwischen Interleukin-Basallevel und Baselincharakteristika sowie VO_{2peak}/kg KG

		Körperfettanteil	BMI	Triglyzeride	Plasmaglukose bei 120min.	ISI	VO _{2peak} /kg KG
IL6 vor Spiroergometrie	Kor.koef.	0,385	0,345	0,197	0,226	-0,222	-0,308
	Sig.	<0,001	<0,001	0,048	0,023	0,026	0,002
	N	101	101	101	101	101	101

4.6.2. IL-6-Anstieg im Gruppenvergleich und Assoziation zu Parametern körperlicher Leistungsfähigkeit und des Glukosestoffwechsels

Der Anstieg des Interleukin Spiegels während der Spiroergometrie wurde sowohl als absoluter Anstieg als auch als prozentualer Anstieg, ausgehend vom Ausgangswert, betrachtet. Ein Unterschied im Anstieg zwischen den Gruppen post GDM und Kontrollen konnte nicht festgestellt werden. Durchschnittlich zeigte sich in der Gesamtkohorte ein Anstieg des Interleukin-6 von 43,6% durch die körperliche Belastung der Spiroergometrie.

Tabelle 14: Interleukin-6 im Gruppenvergleich zwischen Fällen und Kontrollen.

	Post GDM (n=60)	Kontrollen (n=42)	p-Wert
	Median (25./75. Perzentile)	Median (25./75. Perzentile)	
IL-6 vor Spiro. (pg/ml)	1,27 (0,79/ 1,85)	0,90 (0,54/ 2,18)	0,42
IL-6 nach Spiro. (pg/ml)	1,71 (1,10/ 2,49)	1,54 (0,88/ 2,75)	0,64
IL-6 Anstieg (%)	41,1 (13,20/ 62,50)	50,80 (15,90/ 81,40)	0,39
IL-6 Anstieg (pg/ml)	0,38 (0,17/ 0,91)	0,46 (0,13/ 0,77)	0,97

Eine BMI unabhängige Korrelation zwischen Parametern des Glukosestoffwechsels oder Parametern körperlicher Leistung zum IL-6-Anstieg bestand ebenfalls nicht.

4. Ergebnisse

Tabelle 15: Korrelation zwischen IL-6-Anstieg und Spiroergometrie- sowie Glukosestoffwechsel-Parametern.

		VO2max	max. Belastung	VO2max/kg	VO2max/kg FFM	ISI	DI
IL-6 Anstieg in %	Korr. koef.	-0,105	-0,103	-0,105	-0,096	-0,068	0,128
	Sig.	0,302	0,310	0,302	0,346	0,501	0,205
Abs. IL-6 Anstieg	Korr. koef.	-0,131	-0,148	-0,178	-0,138	-0,062	0,064
	Sig.	0,197	0,144	0,078	0,173	0,544	0,532

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Hauptresultate

Im Hinblick auf die einleitend formulierte Fragestellung ergaben sich in meiner Arbeit folgende Resultate:

- Die körperliche Leistungsfähigkeit ist bei Frauen nach Gestationsdiabetes niedriger als bei Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft.
- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach multivariater Adjustierung signifikant.
- Der basale Interleukin-6-Spiegel im Serum korreliert stark mit dem Körperfettanteil.
- Interleukin-6 steigt durch die ergometrische Belastung deutlich an. Es zeigt sich jedoch kein Zusammenhang des absoluten Anstiegs mit dem Fall-Kontroll-Status, der körperlichen Belastbarkeit, der Insulinempfindlichkeit und der Betazellfunktion.

5.2. Baselinecharakteristika im Gruppenvergleich

In der hier untersuchten Kohorte zeigten Frauen nach Gestationsdiabetes verglichen mit Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft einen höheren BMI, höhere Blutdruckwerte und eine höhere Waist-to-hip Ratio. Auch der Glukosestoffwechsel war bei Frauen post GDM deutlich schlechter. Sowohl der Nüchterblutzucker als auch der 2h-Plasmaglukose-Wert in oGTT waren vergleichsweise deutlich erhöht. Des Weiteren zeigten sich bei den Fällen eine geringere Insulinsensitivität anhand des ISI und HOMA-Index und eine schlechtere β -Zell-Funktion anhand des Disposition-Index. Die Baselinecharakteristika und Parameter des Glukosestoffwechsels zeigten also typische Risikofaktoren für die Entstehung eines T2D in der Fallgruppe. Dies ist ein erwarteter Befund, den bereits andere Studien mit Frauen nach GDM gezeigt haben [86]. GDM ist nicht umsonst mit einem hohen T2D-Risiko verbunden. Einige der beschriebenen Faktoren gehören zum sogenannten metabolischen Syndrom, welches selbst ein hohes T2D Risiko anzeigt [87].

Unsere Ergebnisse bestätigen das hohe metabolische und kardiovaskuläre Risikoprofil von Frauen mit einem GDM in der Vorgeschichte. Modifizierbare Risikofaktoren, wie

beispielsweise eine schlechte körperliche Fitness, haben deshalb in diesem Kollektiv eine besondere Bedeutung.

5.3. Körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetesrisiko

5.3.1. Unterschiede in der Körperliche Leistungsfähigkeit bei Frauen post GDM und Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen Frauen post GDM und den Kontrollprobandinnen nach normoglykämischer Schwangerschaft. Frauen post GDM erreichten niedrigere maximale Belastungswerte und zeigten auch niedrigere Werte in der maximalen Sauerstoffaufnahme, sowohl im Absolutwert (VO₂peak), als auch bezogen auf das Körpergewicht (VO₂peak/kg). Die maximale Sauerstoffaufnahme gibt einen guten Anhaltspunkt für den Trainingszustand eines Menschen, da sie eine gute Maßzahl für die beanspruchte Muskulatur und deren Sauerstoffbedarf und -aufnahmefähigkeit sowie die Kapazität des kardiorespiratorischen Systems zum Sauerstofftransport ist [74]. Andere Studien und Daten zu körperlicher Leistungsfähigkeit von Frauen nach GDM sind bisher rar. Studien über den Zusammenhang zwischen körperlicher Fitness und Diabetesrisiko in der Gesamtbevölkerung sind allerdings vorhanden. In einer Studie mit über 2500 finnischen Männern mit über 20 Jahren Follow-Up konnte gezeigt werden, dass eine inverse Korrelation zwischen Fitnesszustand und Diabetesrisiko besteht, was zudem in einer Metaanalyse aus acht anderen Studien bestätigt wurde [88]

5.3.2. Körperliche Leistungsfähigkeit und Übergewicht als unabhängige Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte

Auch im multivariaten Modell zeigte sich ein Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme, auf den Fall-Kontroll-Status. Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor war der BMI, jedoch nicht das Alter.

T2D entsteht in der Regel durch eine Kombination von Insulinresistenz und inadäquater Insulinsekretion. Wir untersuchten deshalb auch die Zusammenhänge zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit, BMI und der Insulinsensitivität (anhand von ISI und Homa-Index), sowie der β -Zell-Funktion (anhand des Disposition Index). Hier zeigte sich eine Korrelation

zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität, nicht aber der β -Zell-Funktion. Dieser Einfluss blieb auch nach Adjustierung für den stärksten Einflussfaktor, den BMI, bestehen. Im multivariaten Modell mit BMI, maximaler Sauerstoffaufnahme und Fall-Kontroll-Status für den ISI ergab sich ein signifikanter Einfluss von BMI und VO_{2peak} auf den ISI mit einem R-Square von 0,35. Das Modell liefert somit einen eher geringen prädiktiven Wert für den Insulinsensitivitätsindex. Die erhobenen Daten zeigen, dass körperliche Leistungsfähigkeit und BMI zwei wichtige Einflussfaktoren auf die Insulinempfindlichkeit in der untersuchten Kohorte sind, dass jedoch noch weitere, hier nicht untersuchte Risikofaktoren vorhanden sind.

5.3.3. Lebensstilintervention bei Diabetesrisiko und manifestem Typ-2-Diabetes

Es wurde bereits in unterschiedlichen Risikokollektiven gezeigt, dass eine Steigerung körperlicher Aktivität eine geeignete Präventionsmaßnahme für T2D ist [89]. Meist wird die Steigerung körperlicher Fitness im Rahmen von Lebensstilinterventionen, zusammen mit einer Ernährungsumstellung, angestrebt. Werden diese Konzepte konsequent umgesetzt, ist deren Wirksamkeit gleichwertig mit einer medikamentösen Prävention, zum Beispiel mit Metformin [9]. Zudem konnte eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit in prädiabetischen Kollektiven durch Verbesserung körperlicher Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden und das unabhängig von etwaigen Gewichtsverlusten [90]. Das Auftreten von T2D kann in Hochrisikopopulationen durch kombinierte Lebensstilintervention mittelfristig um bis zu 58% gesenkt werden [91]. In großen Studien wie dem Diabetes Preventing Program [92], der Finnish Diabetes Prevention Study [93] und der Da-Qing Studie [94] konnten sogar nach einem Follow-Up von 10 Jahren eine Risikoreduktion für das Auftreten von T2D um jeweils über 30% gezeigt werden, sowie das diabetesfreie Überleben verlängert werden.

Auch bei bereits manifestem T2D gilt eine Steigerung körperlicher Aktivität als erste Therapieoption. Leider wird eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Patienten häufig nicht als therapeutische Intervention wahrgenommen [91]. Vor allem eine HbA1c Verbesserung, Verbesserung des Lipidprofils, des Blutsdrucks, des Gewichts, der körperlichen Fitness und der Lebensqualität wurde in einigen Studien durch regelmäßige körperliche Aktivität erreicht [95, 96]. Auch eine Reduktion der Dauermedikation kann durch Ernährungsumstellung und Erhöhung der körperlichen Aktivität erreicht werden [97]. Eine

Reduktion der Gesamtmortalität konnte sowohl für prädiabetische Individuen wie auch für Patienten mit manifestem T2D in einigen Studien gezeigt werden [93, 94, 98-100].

Die Effekte körperlicher Aktivität sind vielfältig. Die Glukoseaufnahme in die Muskulatur wird gefördert, um die Energieversorgung während sportlicher Betätigung zu sichern. Vor allem durch eine Durchblutungsverbesserung in der Muskulatur gelangt mehr Insulin an die Myozyten und steigert die Glukoseaufnahme. Zudem wird durch körperliche Aktivität der Gehalt an AMP-Kinase gesteigert. Dadurch werden einige Signalkaskaden in Gang gesetzt, die u.a. den Einbau von GLUT4 initiieren und die Insulinsensitivität verbessert [101]. Die hepatische Glukoseproduktion wird durch sportliche Aktivität erhöht, um genug Energie bereitzustellen. Die systemische Wirkung von Insulin wird für bis zu drei Tagen nach sportlicher Betätigung verbessert. Deshalb kommt es auch zu einer sichtbaren Senkung und Stabilisierung der Nüchternglukosewerte [90, 91]. Langfristig führt vor allem Ausdauertraining zu einer Umstrukturierung der Muskulatur. Um den Muskel optimal auf körperliche Aktivität vorbereiten zu können, wird sowohl die β -Oxidation als auch die Fettsäuregenese hochreguliert. Dadurch werden die Energiespeicher des Muskels vergrößert. Dieser Umbau wird durch PGC1 α mediiert, dessen Expression durch größere Trainingsumfänge gesteigert wird. PGC1 α ist außerdem für die Balance zwischen anabolen und katabolen Prozessen im Myozyten zuständig. Eine Dysfunktion von PGC1 α steht in Verdacht mitunter für Insulinresistenz verantwortlich zu sein [102]. Nicht zu unterschätzen ist der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität im Allgemeinen. Das Wohlbefinden und der subjektive Gesundheitszustand werden dadurch verbessert [91].

Nicht nur körperliche Aktivität im Sinne von Sport hat einen positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Auch Alltagsaktivität scheint gerade in der heutigen Zeit, in der ein sitzender Lebensstil immer mehr zur Gewohnheit wird, ein wichtiger Faktor in der Diabetesprävention zu sein [103, 104]. In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der täglichen Schrittzahl und der Insulinempfindlichkeit gezeigt werden. Menschen, die hauptsächlich einen sitzenden Lebensstil pflegten und ihre tägliche Schrittzahl auf 10.000 Schritte steigerten verbesserten ihre Insulinsensitivität um das Dreifache im Vergleich zu Menschen, die ihre Schrittzahl nur auf 3.000 Schritte steigerten [103].

5.3.4. Probleme bei Lebensstilinterventionen nach Gestationsdiabetes

Auch Frauen nach GDM wird eine Gewichtsreduktion bei Adipositas, eine Steigerung ihrer körperlichen Aktivität, sowie regelmäßige Kontrollen des Glukosestoffwechsels empfohlen [86]. Diese Empfehlungen werden jedoch nicht ausreichend umgesetzt. Aufgrund der veränderten Lebenssituation mit Säuglingen oder Kleinkindern ist bereits der Anteil der Frauen post GDM, die ihren Glukosestoffwechsel regelmäßig kontrollieren lassen, gering. In einer kanadischen Studie mit 14-jährigem Follow-up zeigte sich, dass lediglich eine von sechs Frauen nach GDM postpartal ihrem Glukosestoffwechsel kontrollieren ließ [105]. Frauen post GDM mit normaler Glukosetoleranz haben zwar ein niedrigeres Kurzzeitrisiko für die Diabetesentwicklung, ihr Langzeitrisiko ist allerdings im Vergleich zu einem Normalkollektiv erhöht [106]. Ebenfalls ist die Abbruchrate bei Interventionsstudien für Frauen nach einem Schwangerschaftsdiabetes leider hoch [107, 108]. Obwohl sich viele Frauen über ihr erhöhtes Diabetesrisiko im Klaren sind, ist die Motivation zu ausreichenden Veränderungen oft nicht groß genug [109]. Die Betreuung dieser Risikogruppe stellt also eine ganz spezielle Herausforderung dar. Wichtig erscheint, eine Lebensstilintervention anzubieten, die in die Lebensumstände junger Mütter integriert werden kann [90].

5.3.5. Interventionsmöglichkeiten durch verschiedene Arten körperlicher Aktivität

Wie zu Beginn dieser Arbeit erläutert, umfasst körperliche Fitness folgende Qualitäten: Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit, Schnelligkeit und Koordination. Zur Prävention chronischer Erkrankungen wird Ausdauer- oder Krafttraining, sowie eine Kombination beider, empfohlen. Die WHO empfiehlt aktuell für Menschen zwischen 18 und 64 Jahren wöchentlich 150 min moderates Training im aeroben Trainingsbereich oder 75 min Training mit höherer Intensität, wobei eine Trainingseinheit mindestens 10 min dauern sollte. Um zusätzlich eine Gesundheitsverbesserung zu erlangen, sollte das Training, laut WHO, auf den doppelten Umfang gesteigert werden (300min moderates, 150min intensiviertes Training). Zweimal wöchentlich sollte Krafttraining auf dem Trainingsplan stehen [110].

In den meisten großen T2D-Präventionsstudien wurde auf eine Steigerung körperlicher Aktivität im Sinne von Ausdauerbelastung und teilweise Ergänzung durch Krafttraining gesetzt, wobei der Umfang der körperlichen Aktivität dabei von Studie zu Studie auch stark variiert. Die meisten Studien setzten dabei auf eine Steigerung des Fitnesszustandes als Teil

einer Lifestyle-Intervention, die meist vor allem auf eine Gewichtsreduktion mittels Ernährungsmodifikation setzt [95].

Weniger Studien haben sich bisher mit dem alleinigen Effekt körperlicher Aktivität –ohne Ernährungsumstellung - auf das Diabetesrisiko befasst. Zusätzlich stellt sich noch die Frage, welche Art körperlicher Aktivität den größten Nutzen bringt und in welcher Intensität diese betrieben werden muss, um zu signifikanten Ergebnissen bei Patienten mit Prädiabetes zu kommen [111]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 zeigte, dass Krafttraining zusätzlich zu Ernährungsumstellung und Ausdauertraining das Diabetesrisiko senkt [112]. Diese Ergebnisse stützen die aktuellen WHO Empfehlungen zur körperlichen Aktivität [110]. Im Rahmen der DaQing-Studie wurden Probanden in die Gruppen „Exercise“, „Diet + Exercise“, „Diet“ und „Control“ zugeteilt. Der „Exercise“-Gruppe wurden 1-2 Ausdauereinheiten pro Woche empfohlen, die je nach Intensität in ihrer Dauer variierten (30 min bei sehr leichter bis nur 5 min bei sehr intensiver Intensität). Während der BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Änderungen zeigte, reduzierte sich die Diabetesinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich und war sogar etwas niedriger als in der „Diet+Exercise“-Gruppe [94]. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass gute körperliche Leistungsfähigkeit unabhängig vom BMI vor der Entstehung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen schützt [37, 113]. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass Ausdauerbelastung (Walking, 50min, 4x/Woche, 60-70% der max. HF) im Vergleich zu einer Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining gleichwertige gute Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel hat [114]. Insgesamt zeigen bisherige Studien klar, dass Lebensstilinterventionen das Diabetesrisiko nachweislich senken. Auch scheint unstrittig, dass körperliche Aktivität großen Einfluss darauf hat teils auch unabhängig von Gewichtsreduktion. Welche Art der körperlichen Aktivität in welchem Maße das Diabetesrisiko senkt ist stellt sich letztendlich jedoch noch nicht klar dar und bedarf weiterer Studien [111].

5.4. Interleukin-6

5.4.1. Basallevel von Interleukin-6 und Einflussfaktoren

Einige der gesundheitsfördernden Effekte von Sport werden den Myokinen zugeschrieben [115]. Aktuell stehen der Muskelstoffwechsel und dessen durch körperliche Aktivität ausgelöste Veränderungen im Fokus vieler wissenschaftlicher Projekte. Laufend werden neue

Myokine entdeckt, die kontraktionsinduziert sezerniert werden [116, 117]. Nun gilt es vor allem, die Bedeutung und Wirkungsweise der Myokine besser zu erforschen, um mögliche Therapieoptionen zu erkennen. Das bisher am besten beforschte Myokin IL-6 wurde im Rahmen der PPS-Diab-Studie gemessen und das Basallevel, der Anstieg durch sportliche Aktivität, sowie die Assoziation zum Trainingszustand und Glukosestoffwechsel untersucht. Wie in der Einleitung erläutert, gilt IL-6 eigentlich als proinflammatorisches Zytokin, welches eine entscheidende Rolle in der Entzündungsentstehung hat [58].

Die vorliegenden Daten zeigen eine starke Korrelation zwischen dem Basallevel von IL-6 und dem BMI sowie dem Körperfettanteil in der hier untersuchten Kohorte. IL-6 wird in Ruhe vor allem im viszeralen Fettgewebe von Adipozyten sowie von ins Fettgewebe eingewanderten Immunzellen gebildet. Circa ein Drittel des IL-6 Basallevels stammt aus dem Fettgewebe [118, 119]. Den größten Anteil an der IL-6 Sekretion in Ruhe haben Makrophagen und T-Lymphozyten, die ihrerseits jedoch oft ins Fettgewebe einwandern [120]. Grund für die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen aus den Adipozyten bei Adipositas könnte eine Hypertrophie der Zellen mit daraus resultierender Gewebehypoxie sein. Diese kann eine Zellnekrose und das Einwandern von Immunzellen ins Fettgewebe bewirken [61, 121]. Bei Adipositas findet also eine kontinuierliche, gesteigerte Ruheproduktion der proinflammatorischen Zytokine, wie IL-6, statt. Diese wird als chronische low-grade Inflammation bezeichnet und gilt als Risikofaktor für Störungen des Glukosestoffwechsels und für kardiovaskuläre und andere chronische Erkrankungen [120]. Insbesondere vermindert eine chronische IL-6 Erhöhung auch die Insulinwirkung an peripheren Geweben und führt so zu einer Insulinresistenz [119, 122].

Menschen mit guter körperlicher Fitness zeigen ein niedriges Level an Markern der low-grade Inflammation im Vergleich zu Personen mit inaktivem Lebensstil [123, 124]. Obwohl die Datenlage nicht ganz eindeutig ist, zeigte sich auch in verschiedenen Studien eine Abnahme der low-grade Inflammation durch Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Probanden mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [122]. Passend dazu zeigt sich auch in der hier untersuchten Kohorte eine negative Korrelation zwischen dem basalen Interleukin-6 Level und der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht. Frauen, die also eine bessere Fitness zu haben scheinen, haben ein niedrigeres basales IL-6-Level.

Dem gegenüber steht die Freisetzung von IL-6 aus der Muskulatur während körperlicher Aktivität. Der Anstieg von IL-6 im Plasma ist in diesem Zusammenhang verhältnismäßig stark, aber von kurzer Dauer. IL-6 gilt dann als Myokin mit autokriner, parakriner und endokriner Funktion zur Energiesicherung der Muskulatur während der Belastung. Dem Myokin werden, gegensätzlich zu seiner basalen proinflammatorischen Wirkung, gesundheitsfördernde und antiinflammatorische Effekte zugeschrieben [60, 61].

5.4.2. Interleukin-6-Anstieg bei körperlicher Aktivität

Die vorliegenden Daten zeigten eine große Bandbreite im Anstieg zwischen IL-6-Basallevel und Level nach der Spiroergometrie. Es wurden Anstiege bis zum zehnfachen des Ausgangswertes beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei einigen Probanden auch nur minimale Anstiege. Zwischen den Gruppen post GDM und Kontrollen zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied bezüglich des Anstiegs. Auch in anderen Studien wurden teilweise nur sehr geringe Anstiege des belastungsinduzierten Interleukin-6 verzeichnet [125]. Dies wird in der Regel auf den größten Einflussfaktor des IL-6-Anstiegs zurückgeführt, die Belastungsdauer. Auch die Intensität und der individuelle Fitnesszustand bzw. der damit zusammenhängende Glykogengehalt des Muskels spielen eine, allerdings untergeordnete, Rolle [55, 60]. Je höher dieser ist, umso geringer fällt der IL-6-Anstieg aus [57, 126]. Ruft man sich ins Gedächtnis, dass IL-6 bei körperlicher Belastung als eine Art Energiesensor des Muskels dient, scheint dies logisch. Durch regelmäßiges Training erfolgt im Muskel ein Umbau, durch den die Energiespeicher vergrößert werden und somit der Glykogengehalt im Muskel steigt. Dadurch können bei gut Trainierten die IL-6-Anstiege geringer ausfallen [57]. Ein Zusammenhang zwischen Fitnesszustand und IL-6-Anstieg zeigte sich jedoch in der hier untersuchten Kohorte nicht. Zudem wird diskutiert, ob der Glukosestoffwechsel einen Einfluss auf den Interleukin6-Anstieg hat. Es wurde gezeigt, dass die IL-6-Wirkung an kultivierten Myofibrillen von Typ 2 Diabetikern stark abgeschwächt oder gar fehlend ist, vielleicht weil das basale IL-6 Level in dieser Gruppe höher ist. Bei Diabetikern scheint also eine Art IL-6-Resistenz zu entstehen. Um diese IL-6 Resistenz zu kompensieren, wird vermehrt IL-6 auf Kontraktionsreiz ausgeschüttet [127]. Für eine bessere Vergleichbarkeit der IL-6-Anstiege wäre ein Belastungstest mit gleicher Belastungsdauer wünschenswert.

Die autokrinen Auswirkungen von IL-6 am Muskel selbst sind ein vermehrter GLUT 4 Einbau [63], vermehrte Glukoseaufnahme und Glykogensynthese [128] sowie vermehrte Fettsäureoxidation und Lipolyse [127, 129]. Endokrine Wirkung von IL-6 zeigt sich unter anderem auf die Leber durch Erhöhung der hepatischen Glukoseproduktion. Zudem wird in Nagetiermodellen die GLP-1 Produktion angeregt sowie die α - und β -Zell Proliferation im Pankreas [130, 131]. Die klinische Bedeutung der letztgenannten Ergebnisse ist allerdings fraglich.

Es ist bisher nicht geklärt, wie die beschriebenen, gegensätzlichen Wirkungen der belastungsinduzierten IL-6-Ausschüttung aus der Muskulatur und der basalen, proinflammatorischen IL-6-Freisetzung aus dem Fettgewebe zustande kommt. Bisher gibt es dazu folgende Erklärungsansätze: IL-6 reguliert während der Entzündungsreaktion die TNF- α -Ausschüttung, welches ein weiteres wichtiges Zytokin darstellt und große Bedeutung in der Entstehung von Insulinresistenz und chronischen Erkrankungen hat. Während sportlicher Aktivität findet die IL-6-Freisetzung jedoch unabhängig von TNF- α statt [132]. Der episodische Anstieg der IL-6-Konzentration bei körperlicher Aktivität setzt vielmehr eine antiinflammatorische Signalkaskade in Gang, indem die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 α oder IL-1 β inhibiert wird [133]. Zudem führt die IL-6-Sekretion zur Freisetzung von IL-1ra und IL-10, welche als antiinflammatorische Zytokine gelten und ihrerseits proinflammatorische Zytokine inhibiert [129]. Außerdem soll IL-6 in diesem Zusammenhang einen Einfluss auf die Adrenalin- und Cortisolausschüttung haben. Daraus resultieren weitere antiinflammatorische Effekte [61]. Es muss aber noch weitere Co-Faktoren geben, die die gesundheitsfördernden Effekte von IL-6 bei körperlicher Aktivität vermitteln, da eine intravenöse Verabreichung von IL-6 allein bei ruhenden Probanden in Studien nicht zu den Wirkungen von IL-6 als Myokin führte [62].

5.5. Stärken und Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der PPS Diab Studie erstellt, die als deskriptive, prospektive Kohortenstudie Frauen nach Schwangerschaft mit oder ohne GDM einschloss. Insgesamt sollten 300 Probandinnen in die Studie eingeschlossen werden. Für die vorliegende Arbeit wurde eine Querschnittsanalyse verwendet, in der circa die Hälfte der Probandinnen erfasst wurde.

Durch die konsekutive Rekrutierung in der Frauenklinik der LMU sowie der Diabetesambulanz und den diabetologischen Schwerpunktpraxen wurde versucht, einen Selektionsbias weitgehend zu vermeiden. Trotz konsekutiver Rekrutierung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich bestimmte Subgruppen der Zielpopulation verstärkt zu einer Studienteilnahme entschlossen haben, besonders in der Kontrollgruppe. Dies könnten einerseits besondere gesundheitsbewusste Frauen gewesen sein, die sich eventuell durch einen besonders guten Fitnesszustand auszeichnen. Andererseits könnten sich auch Frauen aufgrund einer Familienanamnese für T2D entschlossen haben, an der Studie teilzunehmen.

Allerdings wurde durch den Status nach Schwangerschaft ein in Alter, Geschlecht, hormonellem Status und Alltagsablauf gut vergleichbares, homogenes Studienkollektiv geschaffen, welches sich durch wenige Begleiterkrankungen auszeichnet. Dadurch konnten physiologische Zusammenhänge sauber untersucht werden.

Alle Untersuchungen wurden nach standardisierten Abläufen vorgenommen, um einen Informationsbias zu vermeiden. Auch die Probenverarbeitung erfolgte standardisiert.

Das standardisierte Vorgehen bei der Spiroergometrie mittels Stufenprotokoll und standardisierter Laktatabnahme führten zu validen und gut vergleichbaren Ergebnissen. Zur Bestimmung der IL6-Freisetzung unter Belastung wäre, neben der durchgeführten Auslastungsergometrie, eine einheitliche Untersuchung mit gleicher Dauer und Belastung für alle Teilnehmerinnen sinnvoll gewesen. Das war aus praktischen Gründen jedoch nicht durchführbar. Die meisten Studienteilnehmerinnen standen für einen weiteren Untersuchungstag nicht zur Verfügung.

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist ihr Querschnitts-Design, das es nicht möglich macht Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu untersuchen. Die Fallzahl war mit über 100 Probandinnen recht hoch, müsste zur Identifizierung von Subgruppen aber noch weiter erhöht werden.

Die Anwendbarkeit unserer Erkenntnisse auf andere Kollektive muss ebenfalls noch verifiziert werden.

5.6. Ausblick

5.6.1. Weiterführende wissenschaftliche Arbeiten

Die vorliegende Arbeit zeigt eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit bei Frauen nach GDM im Vergleich zu einem Kollektiv nach normoglykämischer Schwangerschaft. Eine Untersuchung weiterer laborchemischer Marker, von denen vermutet wird, dass sie in Zusammenhang mit Diabetesrisiko, Adipositas oder körperlicher Leistungsfähigkeit stehen, wie zum Beispiel Leptin, könnte weiteren Aufschluss über die pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Entitäten geben [134].

Durch den signifikanten Anstieg von IL-6 in der Spiroergometrie wurde eine Veränderung im Myokinprofil durch das angewendete Belastungsprotokoll verifiziert. Der Zusammenhang zwischen niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit und erhöhtem IL-6-Anstieg pro Belastungseinheit sollte an einer größeren Kohorte reproduziert werden. Ein verändertes Belastungsprotokoll im Sinne eines Ausdauertests wäre hierfür sinnvoll. Wie beschrieben ist die Belastungsdauer der größte Einflussfaktor auf die IL-6-Ausschüttung. Ein Test mit einer längeren Belastungsdauer von z.B. 60min. im Trainingsbereich um die aerob-anaerobe Schwelle würde die Vergleichbarkeit der Messwerte verbessern.

Zudem wäre eine Untersuchung weiterer Myokine spannend. Hier sind allerdings auch noch zahlreiche grundlagenwissenschaftliche Arbeiten notwendig, da die physiologischen Wirkungen vieler Myokine noch nicht geklärt sind.

5.6.2. Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit nach Gestationsdiabetes

Im Anschluss an die PPS- Diab Studie ist eine Interventionsstudie für Frauen post GDM geplant. Die Studie soll Frauen post GDM zu einer Ernährungsumstellung sowie Steigerung körperlicher Aktivität verhelfen sowie Strategien zur Stressbewältigung beinhalten. Die Evaluation des Zusammenhangs zwischen verbesserter körperlicher Leistungsfähigkeit und dem Diabetesrisiko kann weitere Erkenntnisse zu der Thematik bringen.

5.6.3. Therapeutische Optionen durch Myokine am Beispiel von Irisin

Neben Interleukin 6 sind mittlerweile hunderte weitere Myokine bekannt, doch nur über die Funktion weniger besteht schon Klarheit [116]. Dennoch es gibt Hinweise darauf, dass die

kontraktionsinduzierte Ausschüttung von Myokinen einige gesundheitsfördernden Effekte vermittelt [56, 57]. Einige Myokine rücken dabei aber mehr in wissenschaftliches Interesse, da man hofft deren positive Effekte auf den Glukosemetabolismus therapeutisch nutzen zu können.

Ein interessantes, aber auch sehr umstrittenes Myokin ist „Irisin“. Primär wurde eine durch den transkriptionalen Co-Aktivator PGC1 α stimulierte erhöhte Synthese des Proteins FNDC5 bei Mäusen und Menschen nach einem Trainingsreiz beschrieben [135]. PGC1- α ist dafür bekannt, positive Effekte von Sport zu mediieren und vor Adipositas und Insulinresistenz zu schützen [102]. Es wird sowohl im braunen Fettgewebe als auch in der Muskulatur auf Trainingsreiz exprimiert [136]. FNDC5 fungiert als Transmembranprotein, von dem der C-terminale, extrazelluläre Teil als Hormon, dem sogenannten Irisin, abgespalten werden soll [135]. Irisin soll dann uncoupling protein 1(UCP-1) in Adipozyten stimulieren. UCP-1 ist ein Protein, das weißes Fettgewebe zum „Browning“, also zur Umwandlung in braunes Fettgewebe, anregen soll. Hierdurch sollen in weißen Adipozyten Thermogenesegene induziert und die Mitochondriendichte gesteigert werden. Weiße Adipozyten nehmen dadurch also Eigenschaften von braunem Fettgewebe an und steigern den Energieverbrauch des Körpers in Ruhe [136]. Braunes Fettgewebe ist bei Erwachsenen nur noch in geringem Maße vorhanden. Es zeigte sich aber in mehreren Studien eine umgekehrte Korrelation zwischen BMI und braunem Fettgewebe [137]. Sowohl in vitro als auch in vivo bei Mäusen führte das Verabreichen von FNDC5 an weißes Fettgewebe zu vermehrtem Energieverbrauch. Somit wäre Irisin eine vielversprechende therapeutische Option, um den Ruheumsatz ohne Erhöhung der körperlichen Aktivität zu steigern und so Adipositas und der damit verbundener Insulinresistenz vorzubeugen oder diese zu bekämpfen [135]. Mittlerweile wurden einige weitere Studien zu FNDC5 und Irisin durchgeführt. Über den Einfluss sportlicher Aktivität auf den FNDC5 und Irisin Spiegel beim Menschen entstanden dadurch einige Kontroversen.

In der primären Arbeit von Boström et al. wurde ein Anstieg der PGC1- α und FNDC5 mRNA sowohl bei Nagetieren als auch in menschlichen Muskelbiopsien infolge einiger Wochen Ausdauertraining detektiert [135]. Der Anstieg der FNDC5 mRNA beim Menschen in Reaktion auf sportliche Aktivität konnte in darauffolgenden Studien allerdings kaum reproduziert werden [137, 138]. Ein Anstieg von PGC1- α mRNA ließ sich in vielen Studien vor allem durch mehrwöchiges regelmäßiges Training wiederholen, während akute Trainingseinheiten keinen Einfluss darauf hatten [135, 139]. Auch bei in vitro Versuchen an

humanen Myozyten mit elektrischer Stimulation ließ sich kein FNDC5-Anstieg nachweisen, während die PGC1- α Level einen Anstieg zeigten [140].

In vielen Studien wurde ein Irisin Anstieg infolge von akuter sportlicher Belastung gemessen [139], was allerdings widersprüchlich zur Steigerung der FNDC5-Expression vor allem auf langfristige Belastung wäre. In manchen Studien konnten gar kein Anstieg von Irisin weder akut nach sportlicher Aktivität noch nach langfristigem Ausdauertraining nachgewiesen detektiert werden [137, 138, 141]. Im Gegensatz dazu konnte in einigen Studien ein verminderter Irisin Spiegel bei adipösen Menschen und Typ-2-Diabetikern nachgewiesen werden, was wiederum eine mögliche Therapieoption mittels Irisin bei diesen Patientenkollektiven suggerierte [142]. Ein Kritikpunkt an den Studien war allerdings, dass keiner der Tests zu Detektion von Irisin für die extrazelluläre, C-terminale Domäne von FNDC5 spezifisch war und somit Kreuzreaktionen mit anderen Proteinen potentiell mögliche Ursache für falsch hohe Messungen waren [57, 140]. Ob also mit den genutzten ELISA Kits tatsächlich Irisin gemessen wurde, bleibt im Moment fraglich. Zudem wurde eine Mutation im menschlichen FNDC5-Gen (Startcodon mutiert von ATG zu ATA) beschrieben, wodurch die Translation von FNDC5-Gen zum Protein bis auf 1% der Aktivität ohne Mutation vermindert ist. Durch dieses Pseudogen ist ein tatsächliches Vorhandensein von FNDC5 und somit Irisin im menschlichen Körper fraglich und bedarf weiterer Untersuchungen [140]. Es gelang mittlerweile jedoch humanes Irisin aus dem Plasma mittels Tandem Massenspektrometrie zu sichern sowie eine Steigerung durch aerobes Training zu zeigen [143]. Wegen dieser kontroversen Ergebnisse bedarf es also noch einiger gut angelegter und geplanter Studien, um wirklich Klarheit über die Rolle von Irisin beim Menschen zu bekommen.

Auch der Einfluss von sportlicher Aktivität auf das sogenannte „Browning“ der weißen Fettgewebszellen stellte sich in den verschiedenen Studien unterschiedlich dar. In keiner Studie konnte eine Erhöhung der Thermogenese in dem bereits vorhandenen braunen Fettgewebe nachgewiesen werden [137]. Die zuerst veröffentlichte Arbeit von Boström et al. zeigte jedoch einen Effekt körperlicher Aktivität vor allem auf das subkutane weiße Fettgewebe von Nagetieren [135], während eine andere Studie „Browning“ Effekte im Sinne von vermehrter UCP-1-Expression vor allem im viszeralen Fettgewebe von Ratten nachwies [144]. Eine weitere Studie am Menschen zeigte derweil aber keinen oder nur minimalen

Effekt von akuter oder langfristiger sportlicher Aktivität auf UCP-1 oder Expression von Thermogeneseenen im subkutanen, weißen Fettgewebe [139].

Die therapeutischen Optionen, die hinter dem Wirkmechanismus von Irisin stecken, sind jedoch weiterhin eine interessante Option. Obwohl das menschliche FNDC5 Gen nur ein Pseudogen zu sein scheint, könnten vielleicht die weiteren Mechanismen, die vom FNDC5 zum Browning führen, noch existieren und dadurch doch therapeutische Optionen ergeben. In *in vitro* Versuchen an Prä-Adipozyten von Mäusen konnte gezeigt werden, dass nach Behandlung mit rekombinanten FNDC5 tatsächlich Browning-Effekte nachzuweisen waren [145]. In einer Studie, in der menschliche Prä-Adipozyten aus dem subkutanen Fettgewebe *in vitro* mit FNDC5 oder Irisin behandelt wurden, zeigte sich aber kein „Browning“ der Zellen [142]. In einer anderen Studie, in der menschliche Adipozyten aus der Nackenregion mit FNDC5 behandelt wurden, zeigte sich wiederum eine „Browning“ Induktion [146]. Es scheint also Zellen zu geben, die eine größere Bereitschaft oder Empfänglichkeit zum „Browning“ besitzen. Welche Faktoren dafür jedoch genau eine Rolle spielen, ist aktuell noch nicht geklärt. Mittlerweile werden neben braunen und weißen Fettgewebszellen auch noch ein dritte Subklasse an Fettgewebe diskutiert: Eine Art beige Fettgewebszellen, die Eigenschaften brauner Adipozyten annehmen können. Mit Sicherheit sind weitere Studien nötig, um die aufgetretenen Fragen zu klären und sich Klarheit über die Wirkungsweise von FNDC5 in menschlichen Zellen zu verschaffen.

5.6.4. Weitere Myokine

Auch Interleukin 15 ist ein Myokin, dessen Effekte auf den Metabolismus in Zukunft therapeutisch genutzt werden könnten. Aktuell gibt es allerdings noch kontroverse Ergebnisse über die Expression und Sekretion von IL-15 in Folge sportlicher Aktivität [57]. Eine Studie zeigte einen Anstieg von zirkulierendem IL-15 in der Muskulatur als Folge von mehrwöchigem Ausdauertraining [147], während in einer anderen Studie lediglich ein Anstieg der IL-15 mRNA Expression in Skelettmuskelzellen beobachtet wurde [148]. IL-15 scheint eine Rolle für anabole Prozesse in der Muskulatur zu spielen [149]. Es wurde außerdem eine negative Korrelation zwischen Stammfettmasse und IL-15 Spiegel gefunden [56]. Im Mausmodell, in dem IL-15 überexprimiert wurde, fand sich eine Abnahme des Viszeralfetts, nicht aber des subkutanen Fettgehalts [150]. Somit scheint IL-15 eine Rolle in der Interaktion zwischen Fett und Muskulatur zu spielen. Obwohl unterschiedliche Ergebnisse

bezüglich Trainingsdauer und -art und daraus resultierenden IL-15-Anstiegen beobachtet wurden [151], zeigte sich ein erniedrigter IL-15-Spiegel bei adipösen Probanden [152]. Weiterhin konnte eine Substitution von IL-15 bei adipösen Mäusen zu einer Gewichtsreduktion und Verbesserung der Insulinempfindlichkeit führen [153]. Vermutlich wird die negative Korrelation zwischen Fettmasse und IL-15 durch einen Anstieg der Fettsäureoxidation vermittelt. Zumindest zeigte sich nach Behandlung von isolierten M. extensor digitorum longus eine gesteigerte Fettsäureoxidation durch Induktion von PPAR α [57, 154]. Normalerweise spielt IL-15 unter anderem eine Rolle für die Funktion und Entwicklung von natürlichen Killerzellen. Die Wirkung auf den Fettstoffwechsel scheint aber unabhängig von Immunzellen vermittelt zu werden [155]. Insgesamt stellt auch Interleukin 15 eine potentielle therapeutische Option bezüglich eines gestörten Glukosestoffwechsels dar. Dennoch sind weitere Studien nötig, um die genaue Wirkung von IL-15 auf den Muskel- und Lipidstoffwechsel zu begreifen.

Ein weiteres Myokin, das eine Therapieoption suggeriert, ist der Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21). FGF21 wird zwar hauptsächlich in der Leber und dem Fettgewebe gebildet, aber auch die Muskulatur stellt eine Quelle dar. Bekannt ist, dass die FGF21 Ausschüttung in der Leber vor allem durch Fasten induziert wird [156]. Aber auch durch Sport soll ein Anstieg von FGF21 ausgelöst werden. Dabei scheint der Trigger zur Sekretion von FGF21 nicht die Muskelkontraktion per se, sondern eine durch Sport ausgelöste gesteigerte Lipolyse zu sein. Hierdurch werden nicht nur im Muskel sondern auch in anderen Geweben, vor allem in der Leber, die FGF21 Ausschüttung gesteigert [57]. Die Studien über den Zusammenhang zwischen Sport und FGF21 Ausschüttung zeigen allerdings kontroverse Ergebnisse. Während sich in einer Studie nach drei Monaten kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining verminderte FGF21 Serumspiegel zeigten [157], wurden in anderen Studien erhöhte FGF21 und NEFA Spiegel nach zwei Wochen Ausdauertraining und akuter sportlicher Belastung gezeigt [158, 159]. FGF21 führt zu einer besseren Glukoseaufnahme in die Muskulatur und einer Steigerung der Insulinempfindlichkeit. Außerdem regt es im weißen Fettgewebe die Thermogenese an, steigert somit den Energieumsatz und beugt einer Gewichtszunahme vor [160, 161]. Bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Effekte nicht von FGF21 selbst sondern durch eine Induktion von Adiponektin mediiert werden [162]. Um die therapeutischen Optionen durch FGF21 weiter zu beforschen wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie eine Behandlung mit einem FGF21-Analagon

(LY2405319) begonnen. Übergewichtige Typ-2-Diabetiker erhielten unterschiedliche Mengen des Analogons. Es zeigten sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikante Verbesserungen des Lipidprofils sowie positive Auswirkungen auf das Körpergewicht und die Nüchtern-Insulinwerte [163]. Allerdings sind noch weitaus mehr Studien nötig, um Klarheit über alle Effekte der FGF21-Behandlung sowie mögliche Dosierungen, Behandlungszeiträume und Nebenwirkungen zu bekommen.

Brain-derived neurotrophic factor gehört zur Familie der Neutrophine und wird vorwiegend im Gehirn exprimiert. Jedoch produzieren auch andere Gewebe geringe Mengen an BDNF. Zu diesen zählt auch die Skelettmuskulatur [164]. BDNF reguliert die neuronale Entwicklung und ist wichtig für die Regulation und das Wachstum von Neuronen [150]. Erniedrigte Werte von BDNF im Plasma wurden bei Alzheimer Patienten und bei Patienten mit Gedächtniseinschränkungen gefunden [165, 166]. Doch auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden verminderte BDNF Plasmaspiegel nachgewiesen [167]. Zudem konnte gezeigt werden, dass BDNF in Myozyten nach sportlicher Aktivität vermehrt produziert wird. Sowohl die BDNF-mRNA-Produktion als auch die Synthese des Proteins selbst waren gesteigert. In Folge dessen zeigte sich eine Steigerung der Fettsäureoxidation in den Myozyten, was darauf hindeutet, dass BDNF intramyozytär eine Rolle für die zelluläre Energieversorgung bei sportlicher Betätigung spielt [150].

IL-13 wurde als weiteres Myokine identifiziert. Sowohl der Serumspiegel als auch die Sekretion von IL-13 aus Myofibrillen scheinen bei Patienten mit T2D reduziert zu sein. IL-13 führt zu einer verbesserten Glukoseaufnahme in den arbeitenden Muskel sowie zu einer Sicherstellung der Energieversorgung [57, 168].

Obwohl viele Myokine prinzipiell als Therapieoptionen in Frage kommen könnten, müssen die Mechanismen, die hinter den verschiedenen Stoffen stecken erst noch besser verstanden werden, um sie tatsächlich therapeutisch nutzen zu können. Das ganze Ausmaß der Einflüsse von körperlicher Betätigung auf den Metabolismus ist bei weitem noch nicht verstanden. So sind nicht nur Myokine Gegenstand aktueller Forschung, sondern auch veränderte Fettsäureprofile oder Metabolite in Folge von körperlicher Aktivität im Sinne eines „exercise secretome“ [169]. Die Forschung zu diesem Themenkomplex wird in den nächsten Jahren sicher viele spannende und hoffentlich auch nützliche Erkenntnisse liefern.

Literaturverzeichnis

1. Heidemann C, Du Y, and Scheidt-Nave C, *Diabetes mellitus in Deutschland*. GBE kompakt, 2011. **2**(3).
2. Diabetes-Hilfe, d.-D., *Deutscher gesundheitsbericht Diabetes 2015 - Die Bestandsaufnahme*. 2015.
3. *IDF Diabetes Atlas*. Vol. 6. 2013: International Diabetes Federation.
4. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung*,. 2013.
5. Kerner W, B.J., *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*. Vol. 6. 2011: Diabetologie. 4
6. Preis, S.R., et al., *Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(11): p. 2191-8.
7. Kahn, S.E., M.E. Cooper, and S. Del Prato, *PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES: PERSPECTIVES ON THE PAST, PRESENT AND FUTURE*. Lancet, 2014. **383**(9922): p. 1068-83.
8. Hu, F.B., R.M. van Dam, and S. Liu, *Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate*. Diabetologia, 2001. **44**(7): p. 805-817.
9. Gillies, C.L., et al., *Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2007. **334**(7588): p. 299.
10. Lampert T, K.L., von der Lippe E, Müters S, Stolzenberg h, *Sozioökonomischer Status und Gesundheit*. 2013.
11. Hinneburg, I., *Nebenwirkung Diabetes*. Pharmazeutische Zeitung, 2012. **18/2012**.
12. Schaaf, L., *Vorsicht: Diese Medikamente sind diabetogen*. MMW- Fortschritte der Medizin, 2011. **37**: p. 4.
13. Schöfl C, S.T., Geithövel F, Brabant G., *Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz*. Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**(6): p. 6.
14. Ng, M.C., et al., *Meta-analysis of genome-wide association studies in African Americans provides insights into the genetic architecture of type 2 diabetes*. PLoS Genet, 2014. **10**(8): p. e1004517.
15. Mehta, N.N., *Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus*. Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(6): p. 708-10.
16. Talchai, C., et al., *Genetic and biochemical pathways of β -cell failure in type 2 diabetes*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009. **11**: p. 38-45.
17. Lehmann, R. and G.A. Spinas, *Diagnostik und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2*. Schweiz Med Forum, 2005(5): p. 8.
18. Burr, J.F., et al., *The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives*. Phys Sportsmed, 2010. **38**(1): p. 72-82.
19. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1773-9.
20. DeFronzo, R.A. and D. Tripathy, *Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 2**: p. S157-63.
21. S., B., *Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding*. The Journal of Family Practice, 2016. **65**(4).
22. Cnop, M., et al., *Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 677-82.

23. Ryder, E., et al., *Presence of impaired insulin secretion and insulin resistance in normoglycemic male subjects with family history of type 2 diabetes*. Diabetes Research and Clinical Practice. **60**(2): p. 95-103.
24. Kleinwechter H, et al., *Gestationdiabetes mellitus (GDM) -Diagnostik, Therapie u. Nachsorge*, D.D. Gesellschaft, Editor. 2011.
25. Hunt, K.J. and K.L. Schuller, *The increasing prevalence of diabetes in pregnancy*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2007. **34**(2): p. 173-99, vii.
26. Lechner, A., R. Lohr, and J. Seissler, *Gestationsdiabetes*. Internist (Berl), 2011. **52**(10): p. 1149-57.
27. Kaaja, R.J. and I.A. Greer, *Manifestations of chronic disease during pregnancy*. JAMA, 2005. **294**(21): p. 2751-2757.
28. England, L.J., et al., *Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009. **200**(4): p. 365.e1-365.e8.
29. Buchanan, T.A. and A.H. Xiang, *Gestational diabetes mellitus*. J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 485-91.
30. Page, K.A., et al., *Gestational diabetes mellitus, maternal obesity, and adiposity in offspring*. J Pediatr, 2014. **164**(4): p. 807-10.
31. Koivusalo, S.B., et al., *Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial*. Diabetes Care, 2016. **39**(1): p. 24-30.
32. Krug S, J.S., Mensink G B M, Mütters S, Finger J D, Lampert T,, *Körperliche Aktivität. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt, 2013. **56**(765): p. 7.
33. Bös K, F.C., *Lexikon: Bewegung und Sport zur Prävention und Rehabilitation 1992*: sportinform-Verlag, Oberhaching.
34. Leyk, D., et al., *Körperliche Leistung, Gewichtsstatus, Raucherquote und Sporthäufigkeit von jungen Erwachsenen*. Dtsch Arztebl International, 2012. **109**(44): p. 737-745.
35. Guimaraes, G.V. and E.G. Ciolac, *Physical activity: practice this idea*. Am J Cardiovasc Dis, 2014. **4**(1): p. 31-3.
36. Rütten A, A.-O.K., Lmapert T, Ziese T, *körperliche Aktivität. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2005. Heft 26*.
37. Barry, V.W., et al., *Fitness vs. Fatness on All-Cause Mortality: A Meta-Analysis*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2014. **56**(4): p. 382-390.
38. Friedmann-Bette, B., *Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2011. **62**(1): p. 6.
39. Wonisch M, H.P., Pokan R, Kraxner W, Hödl R, Maier R, Watzinger N, Smekal G, Klein W, Fruhwald F M, *Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie*. Austrian Journal of Cardiology, 2003. **10**(9): p. 383.
40. Wen, C.P., et al., *Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study*. Lancet, 2011. **378**(9798): p. 1244-53.
41. Shaw, K., et al., *Exercise for overweight or obesity*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD003817.
42. Dela, F., et al., *Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM*. Diabetes, 1994. **43**(7): p. 862-5.
43. Coggan, A.R., et al., *Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men*. Am J Physiol, 1993. **264**(2 Pt 1): p. E215-20.
44. Pedersen, B.K. and B. Saltin, *Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases*. Scand J Med Sci Sports, 2015. **25 Suppl 3**: p. 1-72.

45. Mann, S., C. Beedie, and A. Jimenez, *Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations*. Sports Med, 2014. **44**(2): p. 211-21.
46. Kodama, S., et al., *Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2007. **167**(10): p. 999-1008.
47. Ciolac, E.G., *Exercise training as a preventive tool for age-related disorders: a brief review*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(5): p. 710-7.
48. Cornelissen, V.A. and N.A. Smart, *Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(1): p. e004473.
49. Huang, G., et al., *Controlled aerobic exercise training reduces resting blood pressure in sedentary older adults*. Blood Press, 2013. **22**(6): p. 386-94.
50. Esler, M., et al., *The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction?* Am J Hypertens, 2001. **14**(6 Pt 2): p. 139S-146S.
51. Platat, C., et al., *Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents*. Diabetologia, 2006. **49**(9): p. 2078-85.
52. Warnberg, J., et al., *Physical activity, exercise and low-grade systemic inflammation*. Proc Nutr Soc, 2010. **69**(3): p. 400-6.
53. Hotamisligil, G.S., *Inflammation and metabolic disorders*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 860-7.
54. Martinez-Gomez, D., et al., *Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: the AFINOS Study*. Int J Obes (Lond), 2010. **34**(10): p. 1501-7.
55. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6*. Physiol Rev, 2008. **88**(4): p. 1379-406.
56. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ*. Nat Rev Endocrinol, 2012. **8**(8): p. 457-65.
57. Eckardt, K., et al., *Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes*. Diabetologia, 2014: p. 1-13.
58. Munoz-Canoves, P., et al., *Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword?* FEBS J, 2013. **280**(17): p. 4131-48.
59. Febbraio, M.A. and B.K. Pedersen, *Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?* Exerc Sport Sci Rev, 2005. **33**(3): p. 114-9.
60. Fischer, C.P., *Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?* Exerc Immunol Rev, 2006. **12**: p. 6-33.
61. Nimmo, M.A., et al., *The effect of physical activity on mediators of inflammation*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013. **15**(s3): p. 51-60.
62. Febbraio, M.A., et al., *Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction*. Diabetes, 2004. **53**(7): p. 1643-8.
63. Carey, A.L., et al., *Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase*. Diabetes, 2006. **55**(10): p. 2688-97.
64. DeFronzo, R.A. and M. Matsuda, *Reduced Time Points to Calculate the Composite Index*. Diabetes Care, 2010. **33**(7): p. e93.
65. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-1470.
66. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.

67. Kosaka, K., et al., *Insulin secretory responses in patients with glucose intolerance due to extra-pancreatic causes. Comparison with idiopathic diabetes mellitus.* Endocrinol Jpn, 1981. **28**(4): p. 487-98.
68. Kosaka, K., R. Hagura, and T. Kuzuya, *Insulin responses in equivocal and definite diabetes, with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes.* Diabetes, 1977. **26**(10): p. 944-52.
69. Hanson, R.L., et al., *Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies.* Am J Epidemiol, 2000. **151**(2): p. 190-8.
70. Faerch, K., et al., *The disposition index: adjustment for peripheral vs. hepatic insulin sensitivity? J Physiol*, 2010. **588**(Pt 5): p. 759-64.
71. Bergman, R.N., L.S. Phillips, and C. Cobelli, *Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose.* J Clin Invest, 1981. **68**(6): p. 1456-67.
72. Rottenkolber, M., *The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(6).
73. Tanaka, H., K.D. Monahan, and D.R. Seals, *Age-predicted maximal heart rate revisited.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(1): p. 153-156.
74. Meyer, T., Kindermann, W., *Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ max).* Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 1999. **50**(9): p. 2.
75. Verstappen, F.T.J., R.M. Huppertz, and L.H.E.H. Snoeckx, *Effect of Training Specificity on Maximal Treadmill and Bicycle Ergometer Exercise.* Int J Sports Med, 1982. **03**(01): p. 43-46.
76. Wasserman, K., et al., *Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise.* J Appl Physiol, 1973. **35**(2): p. 236-43.
77. Skinner, J.S. and T.M. McLellan, *The transition from aerobic to anaerobic metabolism.* Res Q Exerc Sport, 1980. **51**(1): p. 234-48.
78. Kindermann, W., *Anaerobe Schwelle.* Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2004. **55**(6): p. 161.
79. Heck, R.B., *30 Jahre Laktatschwellen - was bleibt zu tun? .* Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2008. **59**(12): p. 297-302.
80. Urhausen, A., et al., *Individual anaerobic threshold and maximum lactate steady state.* Int J Sports Med, 1993. **14**(3): p. 134-9.
81. Kindermann, W., G. Simon, and J. Keul, *The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1979. **42**(1): p. 25-34.
82. Meyer, T., *Der respiratorische Quotient (RQ).* Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2003. **54**(1): p. 2.
83. Borg, G., *Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität.* Dtsch Arztebl International, 2004. **101**(15): p. 1016-.
84. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).* 11.04.2009 [cited 09.03.2016; Available from: <http://www.analytik.de/content/view/3863/686/>.
85. *Quantikine HS ELISA Human IL-6.* 2012, RnD Systems, Inc.
86. Ratner, R.E., *Prevention of Type 2 Diabetes in Women With Previous Gestational Diabetes.* Diabetes Care, 2007. **30**(Supplement 2): p. S242-S245.
87. Grundy, S.M., *Metabolic syndrome update.* Trends Cardiovasc Med, 2015.
88. Zaccardi, F., et al., *Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies.* Atherosclerosis. **243**(1): p. 131-137.
89. Lie, M.L., et al., *Preventing type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions.* Diabet Med, 2013. **30**(8): p. 986-93.

90. Mann, S., et al., *Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014. **30**(4): p. 257-68.
91. Colberg, S.R., et al., *Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(12): p. 2692-6.
92. Knowler, W.C., et al., *10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. *Lancet*, 2009. **374**(9702): p. 1677-86.
93. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
94. Pan, X.R., et al., *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study*. *Diabetes Care*, 1997. **20**(4): p. 537-44.
95. Yamaoka, K. and T. Tango, *Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(11): p. 2780-6.
96. Halle M, et al., *Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus*, D.D. Gesellschaft, Editor. 2008.
97. *Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(2): p. 145-154.
98. Uusitupa, M., et al., *The Finnish Diabetes Prevention Study*. *Br J Nutr*, 2000. **83 Suppl 1**: p. S137-42.
99. Fiuza-Luces, C., et al., *Exercise is the real polypill*. *Physiology (Bethesda)*, 2013. **28**(5): p. 330-58.
100. Jonker, J.T., et al., *Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study*. *Diabetes Care*, 2006. **29**(1): p. 38-43.
101. Frosig, C., et al., *Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160*. *Diabetes*, 2007. **56**(8): p. 2093-102.
102. Handschin, C. and B.M. Spiegelman, *The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease*. *Nature*, 2008. **454**(7203): p. 463-9.
103. Dwyer, T., et al., *Association of change in daily step count over five years with insulin sensitivity and adiposity: population based cohort study*. *Bmj*, 2011. **342**: p. c7249.
104. Yates, T., et al., *Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis*. *Lancet*, 2014. **383**(9922): p. 1059-66.
105. Shah, B.R., et al., *Missed opportunities for type 2 diabetes testing following gestational diabetes: a population-based cohort study*. *BJOG*, 2011. **118**(12): p. 1484-90.
106. Kjos, S.L., et al., *Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing*. *Diabetes*, 1995. **44**(5): p. 586-91.
107. Nicklas, J.M., et al., *Identifying postpartum intervention approaches to prevent type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2011. **11**: p. 23.
108. England, L.J., et al., *Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus*. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **200**(4): p. 365.e1-8.
109. Hivert, M.F., et al., *Diabetes Risk Perception and Intention to Adopt Healthy Lifestyles Among Primary Care Patients*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(10): p. 1820-2.
110. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010, Geneva: World Health Organization 2010.

111. Senechal, M., et al., *Independent and combined effect of diet and exercise in adults with prediabetes*. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014. **7**: p. 521-9.
112. Aguiar, E.J., et al., *Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis*. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2014. **11**: p. 2.
113. Duncan, G.E., *The "fit but fat" concept revisited: population-based estimates using NHANES*. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2010. **7**: p. 47.
114. Liu, Y., et al., *Effects of exercise intervention on vascular endothelium functions of patients with impaired glucose tolerance during prediabetes mellitus*. *Exp Ther Med*, 2013. **5**(6): p. 1559-1565.
115. Pedersen, B.K., *Muscle as a Secretory Organ*, in *Comprehensive Physiology*. 2013, John Wiley & Sons, Inc.
116. Hartwig, S., et al., *Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells*. *Biochim Biophys Acta*, 2014. **1844**(5): p. 1011-7.
117. Raschke, S., et al., *Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells*. *PLoS One*, 2013. **8**(4): p. e62008.
118. Mohamed-Ali, V., et al., *Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(12): p. 4196-200.
119. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
120. Rosa, J.S., et al., *Resting and exercise-induced IL-6 levels in children with Type 1 diabetes reflect hyperglycemic profiles during the previous 3 days*. *Journal of Applied Physiology*, 2010. **108**(2): p. 334-342.
121. Olefsky, J.M. and C.K. Glass, *Macrophages, inflammation, and insulin resistance*. *Annu Rev Physiol*, 2010. **72**: p. 219-46.
122. Bruunsgaard, H., *Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation*. *J Leukoc Biol*, 2005. **78**(4): p. 819-35.
123. Cesari, M., et al., *Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004. **59**(3): p. 242-8.
124. Stauffer, B.L., et al., *Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal women taking hormone replacement therapy*. *J Appl Physiol* (1985), 2004. **96**(1): p. 143-8.
125. Pedersen, B.K. and C.P. Fischer, *Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine*. *Trends in Pharmacological Sciences*. **28**(4): p. 152-156.
126. Keller, C., et al., *Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content*. *FASEB J*, 2001. **15**(14): p. 2748-50.
127. Al-Khalili, L., et al., *Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle*. *Mol Endocrinol*, 2006. **20**(12): p. 3364-75.
128. Jiang, L.Q., et al., *Altered response of skeletal muscle to IL-6 in type 2 diabetic patients*. *Diabetes*, 2013. **62**(2): p. 355-61.
129. Petersen, E.W., et al., *Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005. **288**(1): p. E155-62.
130. Ellingsgaard, H., et al., *Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(35): p. 13163-8.
131. Ellingsgaard, H., et al., *Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells*. *Nat Med*, 2011. **17**(11): p. 1481-9.
132. Petersen, A.M. and B.K. Pedersen, *The anti-inflammatory effect of exercise*. *J Appl Physiol* (1985), 2005. **98**(4): p. 1154-62.

133. Brandt, C. and B.K. Pedersen, *The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases*. J Biomed Biotechnol, 2010. **2010**: p. 520258.
134. Barwell, N.D., et al., *Exercise training has greater effects on insulin sensitivity in daughters of patients with type 2 diabetes than in women with no family history of diabetes*. Diabetologia, 2008. **51**(10): p. 1912.
135. Bostrom, P., et al., *A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. Nature, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
136. Novelle, M.G., et al., *Irisin, two years later*. Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 746281.
137. Elsen, M., S. Raschke, and J. Eckel, *Browning of white fat: does irisin play a role in humans?* J Endocrinol, 2014. **222**(1): p. R25-38.
138. Timmons, J.A., et al., *Is irisin a human exercise gene?* Nature, 2012. **488**(7413): p. E9-10; discussion E10-1.
139. Norheim, F., et al., *The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans*. Febs j, 2014. **281**(3): p. 739-49.
140. Raschke, S., et al., *Evidence against a beneficial effect of irisin in humans*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e73680.
141. Moraes, C., et al., *Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients*. Horm Metab Res, 2013. **45**(12): p. 900-4.
142. Moreno-Navarrete, J.M., et al., *Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. E769-78.
143. Jedrychowski, M.P., et al., *Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry*. Cell Metab, 2015. **22**(4): p. 734-40.
144. Roca-Rivada, A., et al., *FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e60563.
145. Wu, J., et al., *Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human*. Cell, 2012. **150**(2): p. 366-76.
146. Lee, P., et al., *Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans*. Cell Metab, 2014. **19**(2): p. 302-9.
147. Riechman, S.E., et al., *Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses*. J Appl Physiol (1985), 2004. **97**(6): p. 2214-9.
148. Nielsen, A.R., et al., *Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition*. J Physiol, 2007. **584**(Pt 1): p. 305-12.
149. Pedersen, B.K., *Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases*. Brain, Behavior, and Immunity, 2011. **25**(5): p. 811-816.
150. Pedersen, B.K., *Muscles and their myokines*. J Exp Biol, 2011. **214**(Pt 2): p. 337-46.
151. Raschke, S. and J. Eckel, *Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 320724.
152. Barra, N.G., et al., *Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(8): p. 1601-7.
153. Barra, N.G., et al., *Interleukin-15 treatment improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in obese mice*. Diabetes Obes Metab, 2012. **14**(2): p. 190-3.
154. Almendro, V., et al., *Effects of interleukin-15 on lipid oxidation: disposal of an oral [(14)C]-triolein load*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1761**(1): p. 37-42.
155. Barra, N.G., et al., *Interleukin-15 treatment induces weight loss independent of lymphocytes*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e39553.
156. Schnyder, S. and C. Handschin, *Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise*. Bone, 2015. **80**: p. 115-25.

157. Yang, S.J., et al., *Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women.* Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(4): p. 464-9.
158. Kim, K.H., et al., *Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans.* PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63517.
159. Cuevas-Ramos, D., et al., *Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels.* PLoS One, 2012. **7**(5): p. e38022.
160. Cuevas-Ramos, D., C.A. Aguilar-Salinas, and F.J. Gomez-Perez, *Metabolic actions of fibroblast growth factor 21.* Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(4): p. 523-9.
161. Itoh, N., *FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases.* Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 107.
162. Lin, Z., et al., *Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice.* Cell Metab, 2013. **17**(5): p. 779-89.
163. Gaich, G., et al., *The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes.* Cell Metab, 2013. **18**(3): p. 333-40.
164. Matthews, V.B., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase.* Diabetologia, 2009. **52**(7): p. 1409-18.
165. Laske, C., et al., *Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease.* J Neural Transm (Vienna), 2006. **113**(9): p. 1217-24.
166. Komulainen, P., et al., *BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study.* Neurobiol Learn Mem, 2008. **90**(4): p. 596-603.
167. Krabbe, K.S., et al., *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes.* Diabetologia, 2007. **50**(2): p. 431-8.
168. Jiang, L.Q., et al., *Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013. **305**(11): p. E1359-66.
169. Weigert, C., et al., *The secretome of the working human skeletal muscle--a promising opportunity to combat the metabolic disaster?* Proteomics Clin Appl, 2014. **8**(1-2): p. 5-18.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Victoria Dauber, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Körperliche Leistungsfähigkeit, Diabetesrisiko und das Myokin Interleukin-6 bei Frauen nach Gestationsdiabetes“ selbstständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung ihrer Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei anderen Stellen zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Victoria Dauber

Ingolstadt, 01.02.2018

Unterschrift Doktorand

Danksagung

Für die Unterstützung während meiner Doktorarbeit möchte ich einigen Menschen ein herzliches Dankeschön aussprechen.

Zu allererst danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Andreas Lechner für die wertvolle fachliche Betreuung. Vielen Dank für die Unterstützung in jeglicher Fragestellung und vor allem die Anregung zu neuen Ansätzen, wenn ich in der ein oder andere wissenschaftlichen Sackgasse steckte.

Außerdem möchte ich mich gerne bei der gesamten Arbeitsgruppe bedanken, allen voran Dr. Uta Ferrari, die immer ein offenes Ohr für jedes Problem hatte. Vielen Dank für den konstruktiven Meinungs austausch, Verbesserungsvorschläge und die gute Begleitung. Auch dem restlichen Team möchte ich gerne für die gute Einarbeitung ins wissenschaftliche Arbeiten, die Unterstützung in allen Belangen und das tolle kollegiale Miteinander danken.

Mein großer Dank gilt auch meinen Eltern und Geschwistern, die mich zu jeder Zeit uneingeschränkt unterstützt haben.