

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

## ***Glykämischer Status in der Schwangerschaft***

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

vorgelegt von  
Amelia Alexandra Riffeser  
aus  
München

2022

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Koletzko

PD Dr. med. Bastian Czogalla

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Andreas Lechner

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: 

---

Dr. rer. biol. hum. Christian Hellmuth  
Dr. rer. nat. Hans Demmelmair

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>.....</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>.....</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Metabolomics .....	1
1.2 Metabolismus in der Schwangerschaft.....	2
1.3 Glykämischer Index und Glykämische Last.....	2
1.3.1 Geschichte.....	2
1.3.2 Glykämischer Index (GI) .....	3
1.3.3 Glykämische Last (GL) .....	4
1.3.4 Wirkungsprinzip .....	4
1.3.5 GI und GL in der Schwangerschaft.....	4
1.4 Glukose .....	5
1.5 Insulin.....	6
1.6 Fettleibigkeit in der Schwangerschaft.....	8
1.6.1 Allgemein.....	8
1.6.2 Risiken für die Mutter.....	9
1.6.3 Screening auf Gestationsdiabetes.....	9
1.6.4 Risiken für das Kind.....	10
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>12</b>
3.1 Studienaufbau .....	12
3.2 Studienablauf .....	12
3.3 BMI-Untergruppen.....	14
3.4 Methoden .....	14
3.4.1 Diätische Datenerhebung .....	14
3.4.2 Metabolomische Analyse.....	15
3.4.3 Glukose- und Insulinmessungen.....	18
3.5 Material .....	18
3.6 Statistische Auswertung .....	19
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
4.1 Patientenmerkmale .....	22
4.2 Glykämischer Index (GI).....	23

4.2.1	GI während der Schwangerschaft.....	23
4.2.2	Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren .....	23
4.2.3	Zusammenhang mit dem Metabolom .....	24
4.3	Glykämische Last (GL).....	25
4.3.1	GL während der Schwangerschaft.....	25
4.3.2	Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren .....	25
4.3.3	Zusammenhang mit dem Metabolom .....	26
4.4	Gemeinsamkeiten von GI und GL .....	27
4.5	Glukose .....	28
4.5.1	Glukosespiegel während der Schwangerschaft.....	28
4.5.2	Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren .....	28
4.5.3	Zusammenhang mit dem Metabolom .....	29
4.6	Insulin.....	36
4.6.1	Insulinspiegel während der Schwangerschaft.....	36
4.6.2	Zusammenhang mit dem Metabolom .....	36
4.7	Insulinresistenz .....	44
4.7.1	Insulinresistenz während der Schwangerschaft.....	44
4.7.2	Zusammenhang mit dem Metabolom .....	44
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>45</b>
5.1	Glykämischer Index und Glykämische Last .....	45
5.1.1	Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren .....	45
5.1.2	Zusammenhang mit dem Metabolom .....	45
5.1.3	Diskussion der Methoden .....	46
5.1.4	Fazit.....	47
5.2	Glukose .....	49
5.2.1	Acylcarnitine .....	49
5.2.2	Lysophosphatidylcholine.....	50
5.2.3	Nicht-veresterte Fettsäuren .....	51
5.2.4	Citratzyklus-Intermediate .....	51
5.2.5	Aminosäuren.....	52
5.2.6	Fazit.....	53
5.3	Insulin.....	54
5.3.1	Acylcarnitine .....	54
5.3.2	Lysophosphatidylcholine.....	54

5.3.3	Nicht-veresterte Fettsäuren .....	55
5.3.4	Phosphatidylcholine .....	56
5.3.5	Sphingomyeline .....	57
5.3.6	Citratzyklus-Intermediate .....	58
5.3.7	Aminosäuren.....	59
5.3.8	Fazit.....	61
5.4	Stärken und Schwächen .....	62
5.5	Ausblick.....	63
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>79</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>89</b>
	<b>Affidavit.....</b>	<b>90</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Aminosäuren
AC	Acylcarnitine
BCAA	verzweigt-kettige Aminosäuren (Branched-chain amino acids)
BMI	Body-Mass-Index
FL	Fettleibige
GDM	Gestationsdiabetes (Gestational diabetes mellitus)
GI	Glykämischer Index
GL	Glykämische Last
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IR	Insulinresistenz
IS	Insulinsensitivität
LPC	Lysophosphatidylcholine
NEFA	Nicht-veresterte Fettsäuren (Non-esterified fatty acids)
NG	Normalgewichtige
PC	Phosphatidylcholine
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Polyunsaturated fatty acids)
SM	Sphingomyeline
TCA	Citratzyklus (Tricarboxylic acid cycle)
Tri	Trimester

## Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund starker metabolischer Veränderungen im Verlauf der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom mütterlichen Gewicht wurden in der vorliegenden Studie die Stoffwechselprofile von Schwangeren analysiert. Primäres Ziel war es, die Stoffwechselantworten auf die glykämischen Parameter Glykämischer Index (GI), Glykämische Last (GL), Glukose und Insulin zu untersuchen. Diesbezüglich verglichen wir das erste Trimester mit dem dritten Trimester, welche jeweils durch eine Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz geprägt sind, sowie die jeweiligen Unterschiede zwischen Normalgewichtigen und Fettleibigen.

Hierzu wurden Schwangere an der University of California in Irvine untersucht. Die Datenerhebungen erfolgten im Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung im Gestationsalter von  $12,9 \pm 1,7$  und  $30,4 \pm 1,4$  Wochen. Es gibt eine Gruppe der Unter- und Normalgewichtigen (NG,  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) mit 136 Patientinnen und eine Gruppe der Adipösen/Fettleibigen (FL,  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) mit 59 Patientinnen. Alle Analysen wurden für Alter und Ethnizität adjustiert und Insulin und Glukose wurden zur Korrektur des jeweiligen Confounding-Effektes gleichzeitig untersucht. Die Metabolomics-Analyse erfolgte im Labor der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital am Klinikum der Universität München und umfasste insgesamt 395 verschiedene Plasmametaboliten. Die statistische Auswertung erfolgte anschließend durch lineare Regressionsmodelle mit p-Werten, welche für multiples Testen (Bonferroni) korrigiert wurden.

**GI/GL** zeigten keine Zusammenhänge mit den Glukose- und Insulin-konzentrationen. Zudem waren bis auf einen positiven Einfluss der GL auf die Konzentration der Diacyl-Phosphatidylcholine bei FL im dritten Trimester nur wenige Zusammenhänge mit den Metabolitenkonzentrationen zu sehen.

Da es viele Faktoren gibt, welche den GI und die GL beeinflussen, müssten mehr standardisierte Erhebungsmethoden eingeführt werden, um Ergebnisse besser interpretieren und vergleichen zu können.

**Glukose** zeigte in beiden Trimestern und Gewichtsgruppen einen negativen Zusammenhang mit der Konzentration der Citratzyklus-Intermediate. Bei den NG korrelierte die Glukosekonzentration sowohl im ersten als auch im dritten und bei den FL nur im dritten Trimester negativ mit den Konzentrationen von Acylcarnitinen und Lysophosphatidylcholinen, welche überwiegend 16 oder 18 C-Atome besaßen.

Die Ergebnisse deuten auf veränderte Wege im Glukosestoffwechsel zur Energieproduktion hin. In der Praxis könnte man die Ernährung je nach Glukosebedarf besser anpassen, da sich dieser im Laufe der Schwangerschaft sowie bei steigendem Gewicht verändert.

**Insulin** korrelierte in beiden Trimestern und Gewichtsgruppen positiv mit der Konzentration der Citratzyklus-Intermediate. Zudem war bei den NG in beiden Trimestern, bei den FL hingegen nur im dritten Trimester ein positiver Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Aminosäuren und Insulin zu sehen. Bei den FL zeigte die Insulinkonzentration im ersten Trimester einen stark positiven Zusammenhang mit den Konzentrationen von Sphingomyelinen und Phosphatidylcholinen.

Anhand dieser Ergebnisse kann man den Einfluss von Insulin auf den Glukose-, Protein- und Fettstoffwechsel betrachten, welcher sich mit steigender IR verändert. So könnte man möglicherweise schon früher das Risiko für eine erhöhte IR bei Schwangeren bestimmen.



# 1. Einleitung

## 1.1 Metabolomics

Der Begriff „Metabolomics“ beschreibt die analytische Erfassung von Stoffwechselprodukten mit einer Masse von weniger als 1,5 kDa in einem biologischen System<sup>1-3</sup>. Diese werden identifiziert, quantifiziert und ihre gegenseitigen Abhängigkeiten werden untersucht<sup>4</sup>.

Das Metabolom repräsentiert dabei die Gesamtheit aller Metaboliten in einer Zelle, einem Gewebe, einem Organ oder einem Organismus, welche Anfangs-, Zwischen- und Endprodukte von zellulären Prozessen sind<sup>5</sup>. Es ist gekennzeichnet durch primäre und sekundäre Metaboliten des endogenen Stoffwechsels sowie durch exogene Stoffe, die über den Verzehr von Lebensmitteln und durch die Umwelt aufgenommen werden.

Das Metabolom kann durch mehrere Faktoren beeinflusst werden und ist unter anderem vom biologischen Alter, vom Geschlecht, vom Genotyp, vom Gesundheitszustand, von der Ernährung und vom Ausmaß an körperlicher Aktivität abhängig<sup>1</sup>. Darüber hinaus ermöglicht die Metabolomik, die pathophysiologischen Auswirkungen von Krankheiten zu spiegeln, da Informationen über Krankheitsmechanismen und Arzneimittelwirkungen erfasst werden können<sup>6,7</sup>.

Je nach Fragestellung kann man entweder einen definierten Satz von Metaboliten durch einen gerichteten (targeted) Ansatz untersuchen oder einen ungerichteten (non-targeted) oder globalen Ansatz wählen, bei dem so viele Metaboliten wie möglich ohne Verzerrungen gemessen und verglichen werden<sup>8</sup>. Die gerichtete Metabolomik dient der quantitativen Messung einer ausgewählten Gruppe von Metaboliten, um spezifische Stoffwechselwege zu untersuchen oder um Biomarker zu validieren<sup>9</sup>. Bei der Durchführung nutzt man aufgrund ihrer Spezifität und quantitativen Reproduzierbarkeit vor allem die Massenspektrometrie (MS) und die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR). Ungerichtete Metabolomik kann auch mit NMR-Technologien durchgeführt werden, Methode der Wahl ist hier allerdings die quantitative Flüssigchromatographie mit anschließender Massenspektrometrie (LC/MS)<sup>8</sup>.

## **1.2 Metabolismus in der Schwangerschaft**

Während der Schwangerschaft unterliegt der Körper zahlreichen Veränderungen metabolischer, physiologischer, biochemischer, immunologischer und hämatologischer Natur<sup>10</sup>. Die metabolischen Prozesse wirken sich dabei stark auf die Glukoseverwertung und die Insulinwirkung aus. Dies trägt zu Veränderungen im Lipid- und Proteinstoffwechsel bei und erhöht somit die Verfügbarkeit von Nährstoffen zur Übertragung auf den Fötus<sup>11</sup>. Nach der Geburt sind die Veränderungen aber in der Regel wieder reversibel<sup>12</sup>.

Die Schwangerschaft ist in erster Linie ein anaboler Zustand, in dem sich die Nahrungsaufnahme sowie der Appetit erhöht und die körperliche Aktivität verringert<sup>13</sup>. Am stärksten ausgeprägt ist dies in den ersten zwei Trimestern, in denen es aufgrund erhöhter Lipogenese, der Ansammlung von mütterlichem Fett, zu einer Gewichtszunahme der Mutter kommt<sup>14</sup>.

Während des letzten Schwangerschaftstrimesters hingegen wird die Mutter in einen katabolen Zustand versetzt, da das fetale Wachstum rapide ansteigt und durch einen verstärkten Nährstofftransport der Plazenta aufrechterhalten wird<sup>15</sup>.

## **1.3 Glykämischer Index und Glykämische Last**

### **1.3.1 Geschichte**

Im Jahr 1936 fand der Amerikaner Jerome W. Conn heraus, dass kohlenhydratreiche Lebensmittel unterschiedliche Reaktionen auf den Glukosespiegel hervorrufen<sup>16</sup>. Die systematische Klassifizierung erfolgte aber erst Jahre später durch den deutschen Diabetologen Helmut Otto. Dieser beschrieb 1973 die unterschiedlichen Effekte auf den Blutzuckerspiegel, welche durch gleiche Mengen an verschiedenen Kohlenhydraten verursacht wurden<sup>17</sup>. Schließlich führten Jenkins und Kollegen im Jahr 1981 das Konzept des glykämischen Index (GI) als Instrument zur Bewertung und Klassifizierung der glykämischen Reaktionen von kohlenhydratreichen Lebensmitteln ein<sup>18</sup>.

### 1.3.2 Glykämischer Index (GI)

Der GI ist ein Maß zur Bestimmung der Blutzucker-Antwort auf eine festgelegte Menge an Kohlenhydraten und beschreibt die Qualität des konsumierten Kohlenhydrats. Gemessen wird dabei die glykämische Reaktion durch eine festgelegte Menge an verfügbaren Kohlenhydraten eines Test-Nahrungsmittels im Verhältnis zur Reaktion durch die gleiche Menge an verfügbaren Kohlenhydraten eines Standard-Nahrungsmittels bei derselben Person in Prozent<sup>18</sup>. Hierzu wird die Fläche unter den Blutglukosekurven, welche als „Area-under-the-Curve“ (AUC) bezeichnet wird, als Maß für die Reaktionen benutzt.

$$GI = \left[ \frac{\text{Blutglukose AUC des zu testenden Lebensmittels}}{\text{Blutglukose AUC des Referenzlebensmittels}} \right] \times 100 \%$$

Je größer die AUC, desto höher ist auch der GI eines Lebensmittels (Abb. 1). Lebensmittel mit einem niedrigen GI haben einen Wert von 55 % oder weniger, Lebensmittel mit einem mittleren GI haben einen Wert zwischen 55 % und 70 % und Lebensmittel mit einem hohen GI haben einen Wert von 70 % oder höher<sup>19</sup>. Als Referenz mit Wert 100 % dient meist die Reaktion auf die Aufnahme von 50 g Glukose.

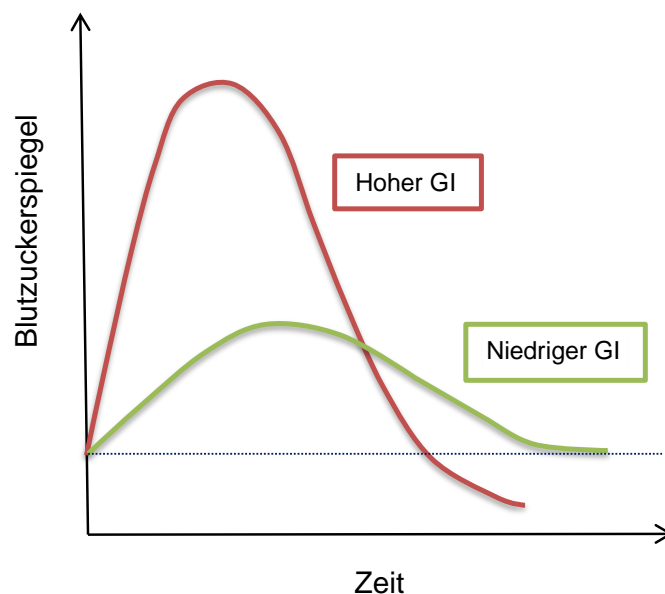


Abb. 1 Blutglukosekurve bei einem hohen/niedrigen GI

### 1.3.3 Glykämische Last (GL)

Da der GI nicht das Gesamtgewicht der zu testenden Lebensmittel berücksichtigt, wurde zusätzlich das Konzept der glykämischen Last (GL) entwickelt. Diese ist definiert als das Produkt des GI und der Kohlenhydratmenge im zu testenden Lebensmittel, dividiert durch 100 g<sup>20</sup>.

$$GL = GI \times \frac{\text{Kohlenhydratmenge im zu testenden Lebensmittel}}{100 \text{ g}}$$

Lebensmittel mit einer niedrigen GL haben Werte zwischen 1 und 10. Bei einer mittleren GL sind die Werte zwischen 11 und 19 und bei einer hohen GL sind sie 20 oder größer<sup>19</sup>.

### 1.3.4 Wirkungsprinzip

Kohlenhydrate mit einem höheren GI werden schneller abgebaut und lassen die Blutglukosekonzentration schneller steigen. Kohlenhydrate mit einem niedrigeren GI hingegen werden langsamer und konstanter abgebaut, wodurch sie einen allmählichen Anstieg der Blutglukosekonzentration bewirken<sup>21,22</sup>. Die reduzierte Rate der Glukoseabsorption senkt den postprandialen Insulinanstieg. Dadurch soll Hyperinsulinämie vermieden werden, welche die Fettsynthese, die Nahrungsaufnahme und die Gewichtszunahme erhöht<sup>22</sup>.

### 1.3.5 GI und GL in der Schwangerschaft

Im Verlauf der Schwangerschaft steigt der mütterliche Energiebedarf nur leicht an. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt bei unveränderter körperlicher Aktivität im zweiten Trimester eine zusätzliche Energiezufuhr von 250 kcal/Tag und im dritten Trimester von 500 kcal/Tag<sup>23</sup>. Kohlenhydrate stellen dabei quantitativ die wichtigste Energiequelle dar und sind Hauptdeterminante des postprandialen Blutzuckerspiegels<sup>24</sup>. Der GI kann während dieser Zeit von besonderer Bedeutung sein, da mütterliche Glukose die bevorzugte

Energiequelle für das fetale Wachstum darstellt<sup>25</sup>. Schon 1954 beschrieb Pedersen<sup>26</sup> in seiner "Hyperglykämie-Hyperinsulinismus-Theorie", dass mütterliche Hyperglykämie zu fetaler Hyperglykämie führt, welche die  $\beta$ -Zell-Hypertrophie und die Sekretion von überschüssigem Insulin stimuliert. Dadurch steigt wiederum das Risiko für Säuglinge, ein erhöhtes Geburtsgewicht zu bekommen<sup>27-29</sup>. Der GI soll dabei, wie die Plasmaglukose, auch einen Einfluss auf das Geburtsgewicht haben. Eine Diät mit hohem/hocher GI/GL bei Schwangeren kann zu Makrosomie bei Neugeborenen und später zu Fettleibigkeit (FL) bei Kindern führen<sup>27,30,31</sup>. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Diät mit niedrigem/niedriger GI/GL dieses Risiko wiederum senken konnte<sup>32,33</sup>.

#### 1.4 Glukose

Der mütterliche Glukosestoffwechsel während der Schwangerschaft unterscheidet sich stark vom prägraviden Zustand, da die Mutter sowohl den eigenen Energiebedarf als auch den des wachsenden Fötus decken muss. Glukose wird überwiegend aus Kohlenhydraten in der Nahrung und aus gluconeogenen Aminosäuren (AA) erzeugt<sup>29</sup>. In den ersten beiden Trimestern steigt die Protein- und Glykogensynthese durch verminderte Glykogenolyse (Abbau von Glykogen zu Glukose) im Muskel und erhöhte Glykolyse (Abbau von Glukose zu Pyruvat) in der Leber<sup>34</sup>. In der späten Schwangerschaft hingegen führt die kontinuierliche plazentare Aufnahme von Glukose und AA aus dem mütterlichen Blutkreislauf zu einer verringerten peripheren Verwendung der Glukose und zu einer Zunahme von Ketonen und freien Fettsäuren in der Mutter<sup>34-36</sup>. Es kommt zu einer ca. 30 %igen Zunahme der basalen Glukoseproduktion der Mutter<sup>37</sup>. Dabei benötigen nur wenige mütterliche Gewebe, z.B. das Nervengewebe, eine kontinuierliche Glukosezufuhr. Bei Herz, Skelettmuskulatur und Gehirn hingegen ermöglicht die Verwendung von Ketonkörpern unter nüchternen Bedingungen eine Verringerung des Glukosekonsums<sup>38,39</sup>.

Glukose scheint unter wasserlöslichen Nährstoffen insofern einzigartig zu sein, als dass der maternale Plasmaspiegel im postprandialen Zeitraum erhöht wird,

während des Nachtfastens aber sogar unter den Wert der Nicht-Schwangeren fällt<sup>40</sup>. Die Veränderungen der Glukosehomöostase erklärte Freinkel et al.<sup>41</sup> mit zwei verschiedenen Hypothesen. Die Hypothese des "erleichterten Anabolismus" beschreibt die relative Hyperglykämie in der postprandialen Phase als ein Mittel, um das fetale Wachstum zu fördern, indem man eine erhöhte Übertragung von mütterlichem Plasma auf den Fötus ermöglicht. Die Hypothese des „beschleunigten Hunger“ argumentiert, dass die niedrigeren Plasmaglukosespiegel der Mutter in der postabsorptiven Phase und während des Fastens zu einer verstärkten Lipolyse führen. Dadurch soll Glukose für die Übertragung über die Plazenta gespart werden, um das fetale Wachstum und den Stoffwechsel zu fördern<sup>42,43</sup>.

## 1.5 Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon, dessen metabolische Wirkung die Glukosehomöostase des Körpers aufrechterhält und eine effiziente Glukoseverwertung fördert<sup>44</sup>. Frauen haben in der Regel während der gesamten Schwangerschaft erhöhte Plasmainsulinspiegel, die progressiv vom ersten Trimester hin bis zum dritten Trimester steigen<sup>45</sup>.

Die normale Schwangerschaft ist während des ersten Trimesters durch eine Insulinsensitivität (IS) geprägt, welche anschließend in eine Insulinresistenz (IR) übergeht, die in der mittleren Schwangerschaft beginnt und zum dritten Trimester hin voranschreitet<sup>46,47</sup>. Eine erhöhte IS ist definiert als eine erhöhte biologische Reaktion eines Nährstoffs auf eine gegebene Konzentration von Insulin im Zielgewebe, etwa in der Leber, in den Muskeln oder im Fettgewebe.

Die IR wurde erstmals 1936 von dem britischen Endokrinologen Himsworth bei Diabetes-Patienten beschrieben<sup>48</sup>. Sie ist typischerweise definiert als verringerte Empfindlichkeit oder Ansprechbarkeit auf die metabolischen Wirkungen von Insulin. Die Entwicklung der IR in der Spätschwangerschaft ist ein Prozess, der allen Schwangerschaften gemeinsam ist. Nur bei Frauen, die Gestationsdiabetes (GDM) entwickeln, ist die IR meist schon vor der Empfängnis erhöht, was häufig in Kombination mit mütterlicher FL auftritt<sup>49</sup>. Die Entstehung erfolgt durch eine  $\beta$ -Zell-Hypertrophie und -Hypersekretion im Pankreas, wodurch die Fähigkeit von

Insulin, die zirkulierende Glukose zu senken, beeinträchtigt wird. Mit zunehmender IR steigen die Insulinsekretion, der postprandiale Glukosespiegel und die hepatische Glukoseproduktion<sup>50</sup>. Es kommt zu Stoffwechselstörungen, Entzündungen und oxidativem Stress<sup>51</sup>.

Die IR wird sowohl durch genetische als auch durch Umweltfaktoren bestimmt<sup>52</sup>. Sie kann auf einen Prärezeptor- (Insulinantikörper), Rezeptor- (verminderte Anzahl von Rezeptoren auf der Zelloberfläche) oder Postrezeptordefekt (Defekte im intrazellulären Insulin-Signalweg) beruhen<sup>53</sup>.

Für einen Großteil der beobachteten IR sind diabetogene Hormone wie Östrogen, Progesteron, Cortisol, Prolaktin, humanes Plazentalaktogen (hPL) oder plazentares Wachstumshormon (hPGH) verantwortlich<sup>54–58</sup>. hPL und hPGH haben sowohl eine lipolytische als auch eine antiinsulinäre Wirkung<sup>59,60</sup>. Ein erhöhtes hPL-Niveau erhöht die Lipolyse sowie die Glukoseaufnahme und die Oxidation und den Einbau von Glukose in Glykogen, wodurch die Speicherung von Glykogen in der Mutter begünstigt wird<sup>61</sup>. Die dadurch freigesetzten Fettsäuren führen in Kombination mit einem erhöhten Insulinspiegel zu einer verminderten IS<sup>62</sup>. hPGH fördert die Hyperinsulinämie, die insulinstimulierte Glukoseaufnahme und die Glykogensynthese, wodurch die Fähigkeit von Insulin, die hepatische Gluconeogenese zu unterdrücken, beeinträchtigt wird<sup>61</sup>.

IS und IR können mit einer Vielzahl von Techniken gemessen werden. Der Goldstandard ist die 1985 von DeFronzo et al.<sup>63</sup> beschriebene hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp-Technik. Hier werden die Plasmaglukose- und Insulinkonzentrationen der Patienten durch Infusionen beeinflusst, bis ein Gleichgewicht entsteht und die Glukoseinfusionsrate gleich der Glukoseaufnahme aller Gewebe entspricht. Dadurch wird die Messung der direkten Wirkung von Insulin ermöglicht<sup>64</sup>.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der IS/IR ist der HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment), welcher auf einer einzigen Messung der Glukose- und Insulinkonzentrationen im Blut basiert und aus Nüchternwerten berechnet wird<sup>65</sup>. Ein Anstieg des HOMA-Index wird von einer Zunahme der Insulinsekretion und von einem Anstieg des Insulinbedarfs begleitet, was auf eine ineffiziente Sekretion als Reaktion auf eine IR hindeutet<sup>66</sup>. Darüber hinaus kann auch Nüchterninsulin als Marker für die IR verwendet werden<sup>67</sup>.

## 1.6 Fettleibigkeit in der Schwangerschaft

### 1.6.1 Allgemein

In den letzten zwei Jahrzehnten kam es zu einer deutlichen Zunahme der FL in der Bevölkerung der Industrie- und Entwicklungsländer<sup>68</sup>. Das am häufigsten verwendete klinische Kriterium für FL ist der Body-Mass-Index (BMI). Er ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg/m}^2$ ), wobei Übergewicht als  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  und Adipositas bzw. FL als  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  definiert ist<sup>69</sup>. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden der Erwachsenen übergewichtig und mehr als 650 Millionen FL waren<sup>70</sup>.

Dies betrifft häufig auch junge Frauen. In Deutschland sind rund ein Drittel aller reproduktionsfähigen Frauen übergewichtig bzw. FL<sup>71</sup>.

Demzufolge spielen Übergewicht und FL auch in der Schwangerschaft eine große Rolle und zählen mittlerweile zu den führenden Gesundheitsrisiken<sup>72</sup>.

Durch die Zunahme des Fettgewebes entstehen weitere Veränderungen des Metabolismus. Dieses sendet und empfängt Signale, die den Energieverbrauch, den Appetit, die IS, endokrine und reproduktive Funktionen, den Knochenstoffwechsel sowie Entzündungen und die Immunität beeinflussen<sup>73</sup>. Darüber hinaus trägt auch die Plazenta bei FL zur Erhöhung einer systemischen Entzündung bei<sup>74</sup>. Dadurch werden vor allem Entzündungsparameter wie CRP, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , Leptin, Adiponektin und die Makrophagenzahl beeinflusst<sup>75</sup>.

Allgemein haben FL und diabeteskranke Personen signifikant höhere Nüchterninsulinwerte als NG<sup>76</sup>. Somit stellt FL den häufigsten Risikofaktor für eine verminderte IS dar und führt zu einer Störung des Insulinsignalweges<sup>73,77</sup>. Die Abnahme der peripheren IS ist vor allem in der späten Schwangerschaft reduziert, was zu einem erhöhten Kreislaufniveau von metabolischen Brennstoffen, einschließlich Glukose, Lipiden und AA führt<sup>78,79</sup>.

Als im Fettgewebe ausgeschiedene Hormone spielen vor allem Adiponektin und Leptin eine wichtige Rolle. Leptin wird hauptsächlich vom weißen Fettgewebe sowie während der Schwangerschaft zusätzlich von der Plazenta produziert und sekretiert<sup>80</sup>. Das bei FL und Schwangeren bestehende Übermaß an Fettgewebe führt zu veränderten Expressionsmustern von Leptin, wodurch die Plasmaleptinspiegel erhöht sind<sup>81–83</sup>. Der Leptinspiegel der Mutter steigt dabei im



ersten und zweiten Trimester an und erreicht seinen Höhepunkt im späten zweiten oder frühen dritten Trimester<sup>84</sup>. Adiponektin hingegen wird ausschließlich im Fettgewebe produziert<sup>85</sup>. Es ist auch an der Regulierung der IR beteiligt, aber im Gegensatz zu anderen Adipozytokinen sind die Plasmaspiegel dieses Hormons bei FL, IR und diabetischen Personen erniedrigt<sup>86–88</sup>.

### 1.6.2 Risiken für die Mutter

FL Mütter haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes. Die verminderte IS und die erhöhte IR führen zum metabolischen Syndrom und die damit verbundenen gesundheitlichen Probleme reichen von Diabetes, Bluthochdruck und Hyperlipidämie bis hin zu kardiovaskulären Störungen<sup>89</sup>. Darüber hinaus stellt FL bei Schwangeren den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz dar, welche mit erhöhten Präeklampsie- und Kaiserschnittraten assoziiert ist<sup>53,90,91</sup>.

Vor allem aber erhöht FL das Risiko für GDM<sup>77,92</sup>. Die Prävalenzen unterscheiden sich je nach Region und Testverfahren<sup>93</sup>. In Deutschland sind sogar bis zu 13 % der Schwangerschaften von GDM betroffen – mit steigender Tendenz<sup>94</sup>.

Dabei erhöht sich das Risiko für einen manifesten Diabetes nach der Schwangerschaft vor allem bei FL<sup>95</sup>.

Prädiktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes ist unter anderem die IR. Da FL das Risiko für eine IR erhöht, wird empfohlen, dass diese Frauen schon vor oder zu Beginn der Schwangerschaft getestet werden, da dann eine therapeutische Intervention meist erfolgreicher ist als bei einer manifesten Erkrankung<sup>96</sup>.

### 1.6.3 Screening auf Gestationsdiabetes

In Deutschland erfolgt das Screening in der Regel ab der 24. Schwangerschaftswoche (SSW). Nur bei bestehenden Risikofaktoren wie erhöhtem Alter, FL oder familiärer Belastung sollte schon vorher ein Screening erfolgen<sup>97</sup>. Dabei wird die Nüchternglukosekonzentration oder der HbA1c-Wert

im venösen Plasma gemessen, wodurch man zwischen einem GDM oder einem präkonzeptionellen Diabetes unterscheiden kann.

Hat eine Patientin kein erhöhtes Risiko für GDM, so erfolgt die Messung von der 24. bis zur 28. SSW mithilfe des oralen Glukose Toleranztests (oGTT). Zunächst kann ein Such- bzw. Vortest verwendet werden, bei dem die Patientin dazu aufgefordert wird im nicht-nüchternen Zustand 50 g in Wasser gelöste Glukose zu trinken. Anschließend wird nach einer Stunde der venöse Blutglukosewert bestimmt. Fällt dieser pathologisch aus, wird der Diagnosetest mit 75 g Glukose durchgeführt. Zuvor wird der Patientin im nüchternen Zustand Blut abgenommen. Der venöse Blutglukosewert wird dann noch einmal nach einer und nach zwei Stunden bestimmt.

Der Diagnosetest kann auch direkt als einzeitiges Verfahren ohne Suchtest zuvor durchgeführt werden<sup>98</sup>.

#### 1.6.4 Risiken für das Kind

FL der Mutter kann zu Komplikationen für das Kind während der Schwangerschaft und perinatal führen. In schlimmen Fällen kann FL sogar Anomalien wie Neuralrohrdefekte oder den frühen Schwangerschaftsverlust zur Folge haben<sup>99</sup>.

Da diese Frauen höhere zirkulierende Glukose, Lipide und Fettsäuren aufweisen, wird der Fötus überlastet. Es kommt zu Veränderungen des Energiestoffwechsels und des fetalen endokrinen Systems<sup>100</sup>. Die Störungen des Metabolismus führen wiederum zu Makrosomie des Kindes und den damit einhergehenden Geburtskomplikationen<sup>101,102</sup>. Neugeborene von übergewichtigen und FL Frauen sind bei der Geburt meist schwerer als die von normalgewichtigen (NG) Frauen, was vor allem auf eine erhöhte Fettmasse zurückzuführen ist<sup>103–105</sup>.

FL und metabolische Dysfunktionen des Kindes können sich aber auch erst später im Kindesalter entwickeln, wodurch sie zunächst unbemerkt bleiben<sup>53,106</sup>.

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Studie wurden die Stoffwechselprofile von Schwangeren analysiert. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass zu Beginn der Schwangerschaft eine IS prädominiert, welche gegen Ende der Schwangerschaft in eine IR übergeht. Dabei ist das Risiko für Frauen mit erhöhtem BMI besonders groß. Mit den weltweit steigenden Zahlen an Übergewichtigen und FL und den damit verbundenen Gesundheitsrisiken für Mutter und Kind wurden somit auch die Unterschiede zwischen NG und FL untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Parameter zum Glukosemanagement in der Schwangerschaft GI, GL, Glukose und Insulin in Bezug auf die verschiedenen Schwangerschaftstrimester (Tri 1 mit IS vs. Tri 3 mit IR) in Anhängigkeit vom mütterlichen BMI (NG vs. FL) und deren Auswirkung auf den Metabolismus zu betrachten.

Bisher wurde der Einfluss von glykämischen Parametern bei Schwangeren wenig untersucht. Es gibt zwar Studien, aber diese beziehen sich meist nicht auf die Unterschiede in verschiedenen Gewichtsgruppen und nur auf das Ende der Schwangerschaft, also den IR Zustand.

Scholtens et al.<sup>107</sup> untersuchten in der HAPO-Studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) metabolische Unterschiede zwischen hyper- und hypoglykämischen Müttern im dritten Trimester (~28. SSW). In der gleichen Studie untersuchten Sandler et al.<sup>108</sup> den Zusammenhang von gerichteten Metaboliten mit dem BMI und der IR. Liu et al.<sup>109</sup> wollten diese Analyse durch Einbezug von nicht-gerichteten Metaboliten ergänzen und betrachteten dabei die Korrelation zwischen IR und metabolischen und genetischen Daten.

Im Bezug auf den GI untersuchten Marchioro et al.<sup>110</sup> in der ROLO-Studie (Randomized cOntrol trial of LOw glycemc index diet to prevent macrosomia in euglycemic women) die Auswirkung einer Diät mit niedrigem GI auf das metabolische Profil der Mutter und das der Nabelschnur.

Dies ist eine der ersten Untersuchungen in der sowohl der Einfluss der Insulin- und Glukosekonzentrationen als auch der von GI und GL auf das Metabolom betrachtet wird und eine der Ersten, die NG und FL und die Metaboliten des ersten und dritten Trimesters miteinander vergleicht.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studienaufbau

Bei dieser Studie wurden Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft an der University of California in Irvine (UCI) untersucht. Durch einen Fortschritt im ambulanten Assessment (EMA, ecological momentary assessment), war es möglich, den Zusammenhang zwischen Psychologie, Verhaltensweisen und Biologie in natürlicher Umgebung zu erforschen. Primäres Ziel war die Erfassung des Zusammenspiels zwischen pränataler Belastung und Nachwuchsentwicklung.

Die ursprüngliche Studie bezog sich auf den Zeitraum von März 2011 bis Dezember 2013 und wurde anschließend bis Dezember 2014 erweitert.

Insgesamt liegen Daten von 244 Patientinnen vor. Aus dem ersten Trimester ergaben sich Daten von 224 Patientinnen, aus dem zweiten Trimester Daten von 227 Patientinnen und aus dem dritten Trimester Daten von 223 Patientinnen.

#### 3.2 Studienablauf

Die Patientinnen wurden gebeten, sich in jedem Schwangerschaftsdrittel einer Untersuchung zu unterziehen. Die Daten sollten in der frühen (10-12 Wochen), mittleren (20-22 Wochen) und späten (30-32 Wochen) Schwangerschaft erhoben werden. Jede dieser Erhebungen erfolgte an vier aufeinanderfolgenden Tagen, von denen jeweils zwei Wochen- und zwei Wochenendtage waren. In den ambulanten Untersuchungen wurden Puls, Atmung und physikalische Parameter gemessen. Es wurden sieben Speichelproben und Urin abgegeben und am Ende jeder Untersuchung wurde den Frauen Blut entnommen.

Darüber hinaus wurden 15 Messungen am Tag durch elektronische Tagebücher dokumentiert, um den psychologischen Status, das Verhalten und die sportliche Aktivität zu bestimmen. Alle Teilnehmer wurden im ersten Schwangerschaftstrimester angeworben und die ganze Schwangerschaft über begleitet. Die Erhebungen erfolgten im Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung (SD) im Gestationsalter von  $12,9 \pm 1,7$ ,  $20,5 \pm 1,4$  und  $30,4 \pm 1,4$  Wochen.

Die Daten der nicht-nüchternen Patienten wurden bereits entfernt, allerdings blieben die Daten von zehn Patientinnen, die im Laufe der Schwangerschaft an Diabetes erkrankten, erhalten, da diese die Ergebnisse in unserer Studie nicht beeinflusst hatten.

**Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der UCI-Studie**

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>• einfache, intrauterine Schwangerschaft</li> <li>• Rekrutierung spätestens in der 10.-12. SSW</li> <li>• fließende Englischkenntnisse</li> </ul>
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsrisiken             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abnormitäten der Plazenta, der Gebärmutter oder der Nabelschnur</li> <li>- Diabetes vor der Schwangerschaft</li> <li>- Infektionen</li> <li>- Bluthochdruck</li> <li>- vergangene Frühgeburt</li> </ul> </li> <li>• Psychische Probleme             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressionen</li> <li>- posttraumatische Belastungsstörungen</li> </ul> </li> <li>• Jegliche Zustände, welche die neuroendokrinen oder kardiovaskulären Funktionen der Mutter beeinträchtigen könnten</li> <li>• Gebrauch von Kortikosteroiden im letzten Monat</li> <li>• Gebrauch von jeglichen psychotropischen Substanzen in der Vergangenheit</li> </ul>

### 3.3 BMI-Untergruppen

Aufgrund großer metabolischer Unterschiede zwischen den einzelnen Gewichtsgruppen wurde in dieser Analyse für den BMI stratifiziert. Die Gruppe der Unter- und Normalgewichtigen besteht aus 136 Patientinnen, wovon 15 mit einem BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> untergewichtig sind. Die Gruppe der Adipösen bzw. Fettleibigen besteht aus 59 Patientinnen, von welchen vier Patientinnen im Laufe der Schwangerschaft an Diabetes erkrankten (Abb. 2).

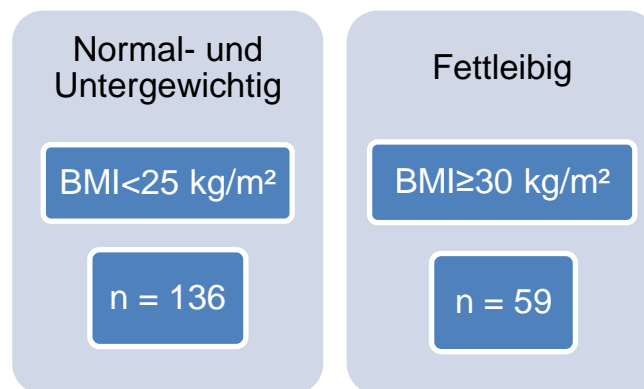


Abb. 2 Überblick über die beiden BMI-Untergruppen

### 3.4 Methoden

#### 3.4.1 Diätische Datenerhebung

Die diätische Datenerhebung erfolgte mithilfe einer 24-Stunden-Rückruf-Methode und der NSDR (Nutrition Data System for Research) Software<sup>111</sup>. Dabei wurden alle Lebensmittel und Getränke, die in den letzten 24 Stunden konsumiert wurden, in einem Telefoninterview ermittelt. Dies geschah an drei nicht-aufeinanderfolgenden Tagen in allen drei Schwangerschaftstrimestern. Ein Ernährungsforscher führte diese Diät-Rückrufe im Interviewformat telefonisch oder persönlich durch. Dabei stellte er spezifische Fragen zu den Lebensmittelportionen, den Kochmethoden und den hinzugefügten Zutaten. Anschließend wurden die dadurch ermittelten Lebensmittel und Getränke in das NSDR-Programm aufgenommen, welches die mittlere tägliche Nahrungsaufnahme und die Werte für den GI und die GL berechnete (Tab. 4).

### 3.4.2 Metabolomische Analyse

Um Nüchtern-Blutwerte entnehmen zu können, mussten die Probanden nachts fasten. Das Blut wurde morgens mit einem 10 ml Röhrchen mit EDTA-Lösung durch Venenpunktion von Fachkräften abgenommen und anschließend für 15 min bei 1200 g zentrifugiert. Plasmamengen von 0,5 ml wurden in Kunststoffgefäße mit einem Fassungsvermögen von jeweils 2 ml gegeben, beschriftet und bis zur Analyse bei -80 °C eingefroren.

Die Metabolomics-Analyse wurde in zwei Schritten im Labor der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital am Klinikum der Universität München durchgeführt. Der erste Satz von 472 Proben wurde im Mai 2014 nach München versandt und im August 2014 analysiert. Der zweite Satz von 170 Proben wurde im Dezember 2015 versandt und im Juli 2016 analysiert.

Insgesamt umfasste die Untersuchung 395 verschiedene Plasmametaboliten, darunter Acylcarnitine (AC), Lysophosphatidylcholine (LPC), Phosphatidylcholine (PC), Sphingomyeline (SM), Aminosäuren (AA), nicht-veresterte Fettsäuren (NEFA) und Citratzyklus-Intermediate (Tab. 2).

**Tabelle 2 Anzahl der Plasmametaboliten in beiden Trimestern und Gewichtsgruppen**

Metaboliten	NG		FL	
	Tri 1	Tri 3	Tri 1	Tri 3
AC	29	25	28	31
LPC	20	19	20	20
PC	84	86	85	86
SM	66	66	63	63
AA	22	22	22	22
NEFA	49	50	49	50
Citratzyklus-Intermediate	15	15	15	15

Die Messungen wurden bereits ausführlich von Hellmuth und Lindsay<sup>112,113</sup> beschrieben und werden vollständigshalber wiederholt.

### 3.4.2.1 Polare Lipide und Acylcarnitine

Zur Bestimmung der Konzentration der polaren Lipide verwendete man eine Fließinjektionsanalyse (FIA). Bei dieser wurden 10 µl Standardlösung in 500 µl Methanol gelöst, welches interne Standards für bestimmte Lipidgruppen und Ammoniumacetate beinhaltet. Als Standards wurden D3-Carnitin C2-, C8-, C16- und 13C6-D-Glukose, LPC (13:0) und PC (14:0/14:0) verwendet. Nach der Zentrifugation wurden 200 µl des zentrifugierten Überstandes mit 700 µl Methanol gemischt und als Basis für die FIA genutzt. Die Analyse der Proben erfolgte durch ein dreifaches Quadrupol-Massenspektrometer (MS), welches mithilfe von Elektrospray-Ionisation (ESI) im positiven und negativen Modus funktionierte und an ein Flüssigchromatographie-System (LC) gekoppelt war. Zur Quantifizierung der Lipide nutzte man das „Multiple Reaction Monitoring“ (Tab. 5).

Die Analyse umfasste AC, Diacyl-Phosphatidylcholine (PC aa), Acyl-Alkyl-Phosphatidylcholine (PC ae) und SM.

Die polaren Lipide werden als CX:Y bezeichnet. X ist die Länge der Kohlenstoffkette und Y die Anzahl der Doppelbindungen. "a" bedeutet, dass die Acylkette über eine Esterbindung an das Rückgrat gebunden ist, während "e" eine Bindung durch Ether bedeutet.

Alle Metaboliten werden in Einheiten von µmol/l Plasma angegeben.

### 3.4.2.2 Aminosäuren

Die Quantifizierung der AA durch LC/MS erfolgte mithilfe eines Verfahrens, das aus einer Kombination von Ionenpaarchromatographie und der Derivatisierung von Butylestern bestand<sup>114</sup>. Daraus entstanden 10 µl Plasma, zu welchem <sup>13</sup>C-markierte AA sowie interne Standards gegeben wurden. Die Separation erfolgte durch Hochleistungs-LC (HPLC, high-performance LC) und die AA-Butylester wurden durch Ionenpaar-LC/MS bestimmt (Tab. 5).

Die AA werden in essenziell und nicht-essenziell bzw. in verzweigtkettig (BCAA, branched-chain amino acids) und nicht-verzweigtkettig unterteilt (Tab. 3).



Tabelle 3 Übersicht der Aminosäuren

Aminosäuren	
essenziell	nicht-essenziell
BCAA	Alanin (Ala)
Isoleucin (Ile)	Arginin (Arg)
Leucin (Leu)	Asparagin (Asn)
Valin (Val)	Asparaginsäure (Asp)
	Cystein (Cys)
keine BCAA	Glutamin (Gln)
Lysin (Lys)	Glutaminsäure (Glu)
Methionin (Met)	Glycin (Gly)
Phenylalanin (Phe)	Histidin (His)
Tryptophan (Trp)	Prolin (Pro)
Threonin (Thr)	Serin (Ser)
	Tyrosin (Tyr)

#### 3.4.2.3 Citratzyklus-Intermediate

Die Messung der Metaboliten des Citratzyklus und der Ketosäuren erfolgte durch modifizierte LC-MS/MS. Bei der verwendeten Methode untersuchte man organische Säuren, die am zentralen Kohlenstoffmetabolismus, einschließlich der Glykolyse, dem Pentosephosphatweg und dem Citratzyklus, beteiligt sind<sup>115,116</sup>. Die Ausfällung der Proteine in 20 µl Plasma erfolgte durch Zugabe von 200 µl Acetonitril mit 0,1 % Ameisensäure, welche als internen Standard D3-Methylmalonsäure enthält. Nach Zentrifugation und Kühlung (20 min bei -20 °C) wurden 100 µl des Überstandes eingedampft und in 50 µl Wasser suspendiert. 5 µL der extrahierten Proben wurden durch HPLC getrennt und molekulare Spezies wurden separiert (Tab. 5).

#### 3.4.2.4 Nicht-veresterte Fettsäuren

Zur Analyse der NEFA wurden 20 µl Plasma mit 200 µl Isopropanol gemischt, welches <sup>13</sup>C-markierte Palmitinsäure (C16:0) enthält. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand mithilfe von LC/MS analysiert. Das Injektionsvolumen wurde auf 10 µl mit einer Strömungsrate von 700 ml/min eingestellt. Um NEFA identifizieren zu können, verwendete man ein Hybrid-Triple-Quadrupol-MS im negativen ESI-Modus (Tab. 5).

Bei der angewandten analytischen Methode wurden Fettsäuren nach deren Kettenlänge und Anzahl der Doppelbindungen getrennt, nicht aber nach der Position der Doppelbindungen<sup>117</sup>.

Die Nomenklatur erfolgte wie bei den polaren Lipiden.

### 3.4.3 Glukose- und Insulinmessungen

Bei der Messung der Serumglukosekonzentration wurden die Proben bei 37 °C mit einem Reagens inkubiert. Anschließend wurde die Extinktion bei 340/380 nm abgelesen. Die Insulinkonzentration wurde unter Verwendung eines Radioimmunoassay-Verfahrens (RIA) gemessen (Tab. 5).

Die Glukosekonzentration wird in der Einheit mg/dl und die Insulinkonzentration in der Einheit µU/ml angegeben.

Das Homöostasemodell der Insulinresistenz (HOMA-IR) wurde berechnet nach<sup>65</sup>: (Glukose in mg/dl x Insulin in µU/ml) / 405.

## 3.5 Material

**Tabelle 4 Materialien zur Durchführung des ambulanten Assessment**

Ambulante 24-Stunden-Messungen	LifeShirt® System (VivoMetrics, Inc., Ventura, CA, USA)
Speichelproben	MEMS®, Aardex group (Union City, CA, USA)
Diätische Datenerhebung	NSDR-Software Version 2011 (Nutrition Coordinating Center, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA)

**Tabelle 5 Materialien zur Bestimmung der Metabolitenkonzentrationen**

<b>Polare Lipide und Acylcarnitine</b>	
D3-Carnitine C2, C8, C16, 13C6-D-Glucose	Cambridge Isotope Laboratories (Cambridge, MA, USA)
LPC(13:0), PC(14:0/14:0)	Avanti Polar Lipids
MS	4000 QTRAP, AB Sciex Triple-Quadrupol-Instrument (Darmstadt, Deutschland)
HPLC	Agilent (Waldbronn, Deutschland)

Datenverarbeitung	Analyst 1.6.2 Software (AB Sciex, Darmstadt, Deutschland)
<b>Aminosäuren</b>	
Standardset	Set A, Cambridge Isotope Laboratories
L-Asparagin	15N2, 98 %, Cambridge Isotope Laboratories
L-Tryptophan	Indole-D5, 98 %, Cambridge Isotope Laboratories
HPLC	HPLC 1100, Agilent (Waldbronn, Deutschland)
MS	API 2000 Triple-Quadrupol-Instrument (Sciex, Darmstadt, Deutschland)
Datenverarbeitung	Analyst 1.6.2 Software (AB Sciex, Darmstadt, Deutschland)
<b>Citratzyklus-Intermediate</b>	
HPLC	HPLC 1200 (Agilent, Waldbronn, Deutschland) Kinetex F5 core-shell HPLC column, 150 x 2,1 mm, 2,6 µm Partikelgröße (Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland)
MS	AB Sciex API4000 Triple-Quadrupol-Instrument; Applied Biosystems (Darmstadt, Deutschland)
<b>NEFA</b>	
Palmitinsäure (C16:0)	U- <sup>13</sup> C16, 98 %, Euriso-Top
HPLC	- Pursuit UPS Diphenyl, Varian (Darmstadt, Deutschland) - Agilent 1200 SL series HPLC system (Waldbronn, Deutschland)
MS	4000 QTRAP, AB Sciex Triple-Quadrupol-Instrument (Darmstadt, Deutschland)
<b>Glukose</b>	Reagenten: Vital Diagnostics (Lincoln, RI, USA)
<b>Insulin</b>	RIA-Verfahren: EMD Millipore (St. Charles, MO, USA)

### 3.6 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms R (R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>), Version 1.0.136.

Die Qualitätskontrolle und Datenverarbeitung der Metabolomikdaten wurde bereits veröffentlicht<sup>112</sup>.

Jeder Metabolit wurde standardisiert, indem er in einen z-Score umgewandelt wurde, wobei in jeder Charge der Mittelwert und die SD-Werte verwendet wurden. Anschließend wurden alle Daten durch lineare Regressionsmodelle analysiert. Die Stratifizierung erfolgte jeweils für BMI und Schwangerschaftstrimester. Dabei waren die Metaboliten die abhängige und GI, GL, Glukose und Insulin die unabhängige Variable (Tab. 6).

Insulin, GI und GL wurden logarithmiert, da sich dadurch ein besserer linearer Zusammenhang mit den Metabolitenkonzentrationen zeigte als bei den ursprünglichen Modellen. Zudem wurden die Modelle für Alter und Ethnizität (hispanisch oder nicht-hispanisch) adjustiert. Zur Korrektur des jeweiligen Confounding-Effektes wurden die Insulin- und Glukosekonzentrationen gleichzeitig betrachtet. Die statistische Analyse erfolgte durch Untersuchung der Zusammenhänge im Querschnitt. Es wurde also untersucht, wie sich die Einflussgrößen des jeweiligen Trimesters auf die Metabolitenkonzentrationen des gleichen Trimesters auswirken.

**Tabelle 6 Übersicht der Modelle**

<b>unabhängige Variable</b>	<b>abhängige Variable</b>	<b>Stratifizierung</b>	<b>Adjustierung</b>
GI	Metabolom	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 3 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 3	Alter + Ethnizität
GL	Metabolom	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 3 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 3	Alter + Ethnizität
Glukose	Metabolom	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 3 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 3	Insulin + Alter + Ethnizität
Insulin	Metabolom	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 1 BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Tri 3 BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Tri 3	Glukose + Alter + Ethnizität

Das Signifikanzniveau des p-Wertes, welcher die Irrtumswahrscheinlichkeit beschreibt, wurde bei 0,05 festgelegt. Dies ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die Nullhypothese im Rahmen eines Hypothesentests fälschlicherweise verworfen werden würde (Fehler 1. Art/ $\alpha$ -Fehler). Zur Verhinderung der  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung wurde multiples Testen durch die „Bonferroni“-Korrektur angewendet<sup>118</sup>.

Signifikante Werte wurden durch Manhattan-Plots visualisiert (s. Anhang).

Die x-Achse stellt die Metaboliten dar, die y-Achse den dekadischen Logarithmus des p-Wertes multipliziert mit dem signierten Erwartungswert des Koeffizienten ( $\log_{10}(\text{p-Wert}) \cdot \text{sign}(\beta)$ ). Die Linien direkt oberhalb und unterhalb der 0 stellen den  $\log_{10}$  des Signifikanzwertes (0,05), die Linien darüber und darunter stellen den nach Bonferroni korrigierten Signifikanzwert (0,05) dar.

Bei 395 verschiedenen Metaboliten ist der adjustierte Wert der  $\log_{10}(0,05/395)$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenmerkmale

**Tabelle 7 Patientenmerkmale bei NG und FL**

*Durchschnitt (Min.-Max.)*

	NG (n=136)	FL (n=59)
Parität	0,9 (0-6)	1 (0-4)
Alter	27,1 (18-44)	28,1 (18-40)
Ethnizität (n)		
- hispanisch	49 (36 %)	22 (37 %)
- nicht-hispanisch	81 (60 %)	32 (54 %)
- fehlende Werte	6 (4 %)	6 (10 %)
Größe (cm)	163,2 (147,5-179,1)	162,1 (131,4-180,6)
BMI vor der Schwangerschaft	21,9 (17,4-24,9)	36,3 (30,0-48,5)
Gewicht vor der Schwangerschaft (kg)	58,3 (43,1-77,1)	95,3 (65,8-135,6)
Gewicht nach der Schwangerschaft (kg)	74,1 (59,0-99,8)	105,8 (79,4-147,9)

**Tabelle 8 GI, GL, Glukose- und Insulinkonzentrationen bei NG und FL**

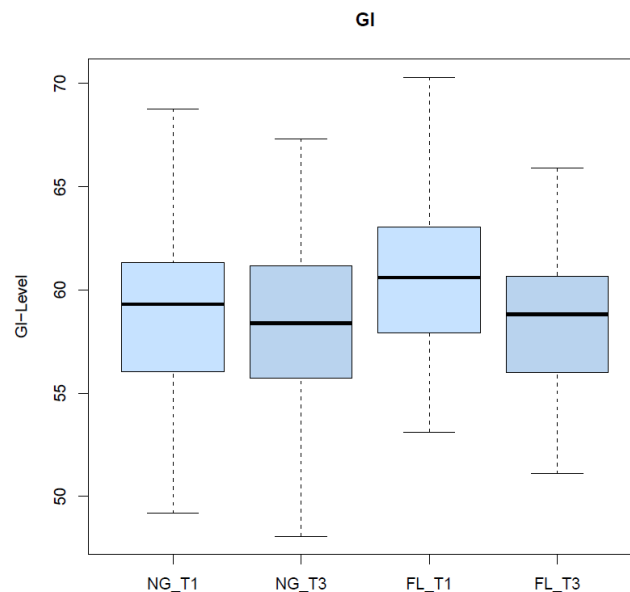
*Durchschnitt (Min.-Max.)*

		NG (n=136)	FL (n=59)
GI	Tri 1	58,9 (48,2-68,8)	60,5 (52,1-70,3)
	Tri 3	58,5 (48,1-67,3)	58,5 (51,1-65,9)
GL	Tri 1	121,9 (57,4-224,7)	125,4 (44,1-208,4)
	Tri 3	132,2 (58,9-258,5)	116,7 (39,6-196,6)
Glukose (mg/dl)	Tri 1	78,3 (60,0-101,0)	79,3 (58,0-95,0)
	Tri 3	77,5 (55,0-118,0)	79,4 (63,0-104,0)
Insulin (µU/ml)	Tri 1	11,7 (3,4-56,2)	20,4 (3,8-53,5)
	Tri 3	16,7 (4,1-79,3)	24,6 (5,0-55,8)

## 4.2 Glykämischer Index (GI)

### 4.2.1 GI während der Schwangerschaft

Der GI war in beiden Gewichtsgruppen jeweils im dritten Trimester niedriger, was insbesondere bei den FL auffiel (Abb. 3).



**Abb. 3** Boxplot zur graphischen Darstellung des GI bei Schwangeren im ersten und dritten Trimester (T1 & T3) bei NG und FL

### 4.2.2 Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren

Der GI zeigte keinen Zusammenhang mit den Glukose- und Insulinkonzentrationen in beiden Gewichtsgruppen und Trimestern.

**Tabelle 9** Zusammenhang zwischen GI und Glukose-/Insulin-konzentrationen

		GI				
		Tri 1		Tri 3		
		BMI Gruppe	p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
Glukose	NG		0,386	0,172	0,058	-0,442
	FL		0,810	-0,092	0,261	0,542
Insulin	NG		0,897	0,025	0,835	0,066
	FL		0,693	-0,239	0,116	0,982

#### 4.2.3 Zusammenhang mit dem Metabolom

##### 4.2.3.1 *Normalgewichtige*

Keine der Korrelationen hatte einen p-Wert  $<0,05$  nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Bei den NG waren im ersten Trimester keine und im dritten Trimester nur vereinzelte Zusammenhänge zwischen dem GI und den Metabolitenkonzentrationen zu sehen.

##### 4.2.3.2 *Fettleibige*

Bei den FL hatte auch keine der Korrelationen einen p-Wert  $<0,05$  nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Wie bei den NG, waren in der Gruppe der FL sowohl im ersten als auch im dritten Trimester kaum Zusammenhänge zwischen dem GI und den Metabolitenkonzentrationen zu erkennen.

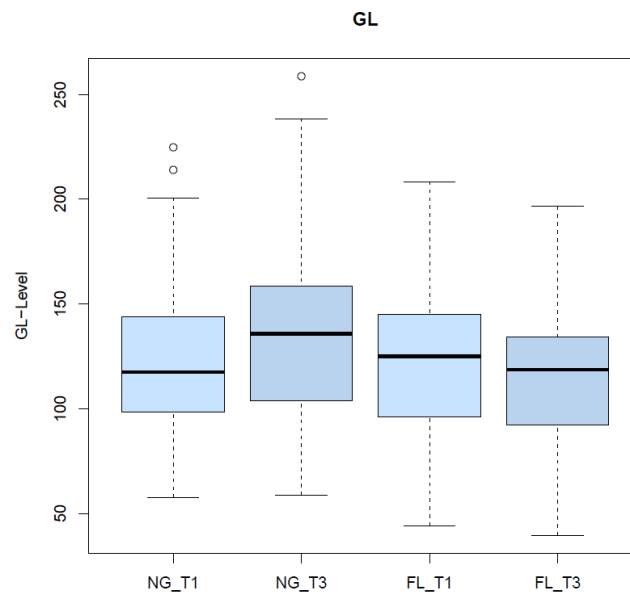
Im ersten Trimester fanden sich leichte positive Korrelationen zwischen dem GI und den Konzentrationen von langkettigen SM (C42:0, C45:6, C41:6, C42:1).



### 4.3 Glykämische Last (GL)

#### 4.3.1 GL während der Schwangerschaft

Die GL war bei den NG im dritten Trimester und bei den FL im ersten Trimester höher (Abb. 4).



**Abb. 4** Boxplot zur graphischen Darstellung der GL bei Schwangeren im ersten und dritten Trimester (T1 & T3) bei NG und FL

#### 4.3.2 Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren

Die GL zeigte, wie der GI, keinen Zusammenhang mit den Glukose- und Insulinkonzentrationen in beiden Gewichtsgruppen und Trimestern.

**Tabelle 10** Zusammenhang zwischen GL und Glukose-/Insulin-konzentrationen

	GL				
	Tri 1		Tri 3		
	BMI Gruppe	p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
<b>Glukose</b>	NG	0,443	0,018	0,768	-0,007
	FL	0,582	0,019	0,445	0,036
<b>Insulin</b>	NG	0,489	-0,015	0,147	0,047
	FL	0,377	0,050	0,244	0,070

### 4.3.3 Zusammenhang mit dem Metabolom

#### 4.3.3.1 Normalgewichtige

Keine der Korrelationen hatte einen p-Wert  $<0,05$  nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Bei den NG gab es einen schwachen positiven Zusammenhang zwischen der GL und den LPC-Konzentrationen im ersten Trimester (Tab. 11).

**Tabelle 11** signifikante Zusammenhänge zwischen GL und LPC-Konzentrationen im ersten Trimester bei NG

LPC	GL	
	Tri 1	
	p-Wert	$\beta$
LPC a C14.0	0,031	0,007
LPC a C16.0	0,006	0,008
LPC a C18.0	0,023	0,008
LPC a C18.1	0,028	0,008
LPC a C18.2	0,017	0,009
LPC a C20.4	0,048	0,006
LPC a C22.5	0,031	0,007

#### 4.3.3.2 Fettleibige

Keiner der Werte hatte einen p-Wert  $<0,05$  nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Bei den FL waren im ersten Trimester kaum Zusammenhänge zwischen der GL und den Metabolitenkonzentrationen zu sehen. Im dritten Trimester ließ sich ein positiver Zusammenhang zwischen der GL und den Konzentrationen von PC mit Diacyl-Bindung erkennen (Tab. 12).

**Tabelle 12** signifikante Zusammenhänge zwischen GL und PC-Konzentrationen im dritten Trimester bei FL

PC	GL	
	Tri 3	
	p-Wert	$\beta$
PC aa.C30.0	0,003	0,010
PC aa C32.0	0,034	0,009
PC aa C32.1	0,001	0,013
PC aa C34.1	0,003	0,009
PC aa C36.1	0,002	0,011
PC aa C38.3	0,020	0,011
PC ae C32.0	0,010	0,010

#### 4.4 Gemeinsamkeiten von GI und GL

Beim Einfluss von dem GI und der GL auf die Metabolitenkonzentrationen zeigten sich nur wenige Gemeinsamkeiten. Ähnliche Korrelationen waren im dritten Trimester bei den NG zu sehen. Dort hatten der GI und die GL einen positiven Einfluss auf die Konzentrationen von NEFA, welche überwiegend 26 C-Atome besaßen (Tab. 13).

**Tabelle 13** signifikante Zusammenhänge zwischen GI/GL und NEFA-Konzentrationen im dritten Trimester bei NG

*p* < 0,05 ist blau markiert

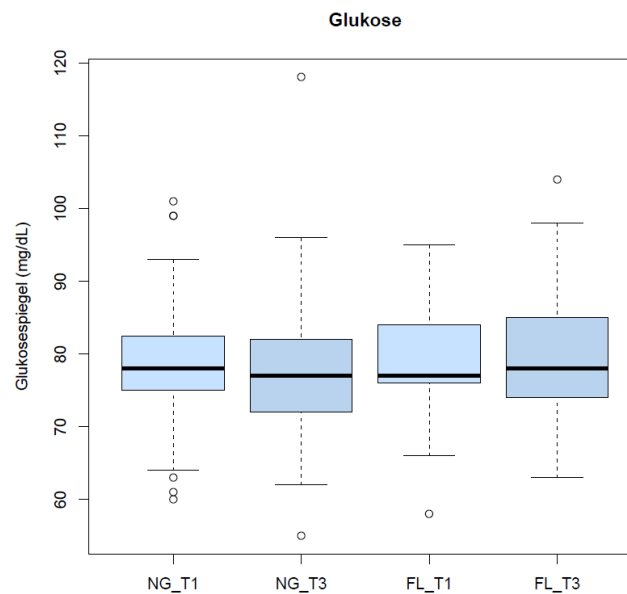
NEFA	GI		GL	
	Tri 3		Tri 3	
	p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
NEFA C11.0	<0,001	0,105	0,373	0,003
NEFA C22.2	0,006	0,077	0,538	-0,002
NEFA C26.0	0,046	0,045	0,028	0,005
NEFA C26.1	0,026	0,072	0,030	0,007
NEFA C26.2	0,033	0,064	0,005	0,008

Eine weitere Gemeinsamkeit zeigte sich im ersten Trimester bei den FL, da dort sowohl der GI (p-Wert: 0,024) als auch die GL (p-Wert: 0,007) einen positiven Zusammenhang mit der Konzentration der nicht-essenziellen AA Cys aufwiesen.

## 4.5 Glukose

### 4.5.1 Glukosespiegel während der Schwangerschaft

Die Nüchternglukosespiegel zeigten keine großen Unterschiede zwischen den beiden Trimestern und Gewichtsgruppen. Die Spannweite war jeweils im dritten Trimester größer (Abb. 5).



**Abb. 5** Boxplot zur graphischen Darstellung der Glukosespiegel bei Schwangeren im ersten und dritten Trimester (T1 & T3) bei NG und FL

### 4.5.2 Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren

Die Glukosekonzentration zeigte nur bei den NG einen positiven Zusammenhang mit der Insulinkonzentration in beiden Trimestern.

**Tabelle 14** Zusammenhang zwischen Glukose- und Insulinkonzentrationen

*p*<0,05 ist blau markiert

		Glukose				
		Tri 1		Tri 3		
		BMI Gruppe	p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
Insulin	NG		0,020	0,230	<0,001	0,720
	FL		0,394	0,212	0,515	0,127

## 4.5.2 Zusammenhang mit dem Metabolom

## 4.5.2.1 Allgemein

Betrachtete man die Glukosekonzentration im Zusammenhang mit den Metabolitenkonzentrationen, waren bei den NG in jeweils beiden Trimestern und bei den FL im dritten Trimester Zusammenhänge mit den AC- (Tab. 15) und LPC- (Tab. 16) Konzentrationen zu sehen. Am stärksten ausgeprägt war dieser Zusammenhang bei Metaboliten mit 16- oder 18 C-Atomen.

**Tabelle 15 Zusammenhang zwischen Glukose- und AC-Konzentrationen**

*p*<0,05 ist blau markiert, *p*<0,05 nach Bonferroni-Korrektur ist dunkelblau markiert

AC	Glukose				
	BMI Gruppe	Tri 1		Tri 3	
		p-Wert	β	p-Wert	β
AC a C2.0	NG	0,926	0,001	0,032	-0,021
	FL	0,591	0,012	0,124	0,018
AC a C3.0	NG	0,901	0,002	0,219	-0,014
	FL	0,011	0,055	0,059	0,023
AC a C4.0 DC	NG	0,491	-0,018	0,584	-0,012
	FL	0,004	0,145	0,455	0,037
AC a C4.0	NG	0,774	-0,005	0,210	-0,020
	FL	0,821	-0,005	0,432	0,015
AC a C5.0	NG	0,223	-0,022	0,202	-0,033
	FL	0,525	0,019	0,682	-0,007
AC a C6.0	NG	0,576	-0,017	0,891	-0,004
	FL	0,754	0,010	0,039	0,038
AC a C8.0	NG	0,964	-0,001	0,649	0,016
	FL	0,829	0,005	0,005	0,031
AC a C8.1	NG	0,220	-0,017	0,051	-0,023
	FL	0,826	-0,006	0,006	0,035
AC a C9.0	NG	0,013	-0,037	0,323	-0,013
	FL	0,002	-0,054	0,103	0,019
AC a C10.0	NG	0,202	-0,023	0,311	-0,013
	FL	0,788	-0,007	0,343	0,009
AC a C10.1	NG	0,226	-0,021	0,354	-0,011
	FL	0,900	0,003	0,021	0,019

AC a C10.2	NG	0,223	-0,022	0,385	-0,018
	FL	0,420	-0,019	0,247	0,021
AC a C12.0	NG	0,049	-0,038	0,008	-0,035
	FL	0,485	-0,014	0,416	0,007
AC a C12.1	NG	0,312	-0,018	0,035	-0,024
	FL	0,729	-0,008	0,193	0,015
AC a C14.0	NG	0,081	-0,024	0,051	-0,033
	FL	0,098	-0,038	0,357	0,014
AC a C14.1	NG	0,033	-0,033	0,492	-0,010
	FL	0,660	-0,009	0,222	0,015
AC a C14.2	NG	0,075	-0,033	0,373	-0,012
	FL	0,589	-0,014	0,287	0,011
AC a C15.0	NG	0,246	-0,021	0,164	-0,047
	FL	0,786	0,008	0,944	-0,003
AC a C16.0	NG	0,154	-0,020	0,120	-0,023
	FL	0,541	0,011	0,045	-0,023
AC a C16.1	NG	0,032	-0,040	0,143	-0,023
	FL	0,608	-0,014	0,870	-0,003
AC a C18.0	NG	0,001	-0,046	0,085	-0,031
	FL	0,161	0,022	0,545	-0,008
AC a C18.1	NG	0,004	-0,043	0,006	-0,042
	FL	0,286	-0,022	<0,001	-0,054
AC a C18.2	NG	0,003	-0,046	0,011	-0,039
	FL	0,122	-0,028	0,002	-0,049

**Tabelle 16 Zusammenhang zwischen Glukose- und LPC-Konzentrationen**

*p*<0,05 ist blau markiert, *p*<0,05 nach Bonferroni-Korrektur ist dunkelblau markiert

LPC	Glukose				
	BMI Gruppe	Tri 1		Tri 3	
		p-Wert	β	p-Wert	β
LPC a C14.0	NG	0,959	0,001	0,129	-0,025
	FL	0,374	0,016	0,103	-0,019
LPC a C16.0	NG	0,002	-0,037	0,002	-0,050
	FL	0,424	-0,017	<0,001	-0,058
LPC a.C16.1	NG	0,485	-0,009	0,060	-0,030
	FL	0,798	-0,006	0,007	-0,038
LPC a C18.0	NG	0,001	-0,048	0,001	-0,047
	FL	0,039	-0,040	<0,001	-0,043
LPC a C18.1	NG	0,002	-0,046	0,001	-0,047

	FL	0,228	-0,024	<0,001	-0,041
LPC a C18.2	NG	0,091	-0,027	0,134	-0,017
	FL	0,683	-0,008	0,064	-0,015
LPC a C18.3	NG	0,422	-0,014	0,010	-0,037
	FL	0,783	-0,007	0,414	-0,010
LPC a C18.6	NG	0,931	-0,001	0,218	0,015
	FL	0,038	0,036	0,930	0,001
LPC a C20.1	NG	0,345	-0,017	0,023	-0,040
	FL	0,759	0,009	0,128	-0,026
LPC a C20.2	NG	0,429	-0,021	0,168	-0,034
	FL	0,946	0,002	0,030	-0,030
LPC a C20.3	NG	0,492	-0,009	0,093	-0,019
	FL	0,700	0,009	0,053	-0,025
LPC a C20.4	NG	0,009	-0,035	0,195	-0,017
	FL	0,222	-0,025	0,010	-0,036
LPC a C20.5	NG	0,437	-0,013	0,128	-0,022
	FL	0,807	0,005	0,023	-0,025
LPC a C22.5	NG	0,392	-0,012	0,102	-0,025
	FL	0,204	-0,023	0,088	-0,018
LPC a C22.6	NG	0,187	-0,017	0,149	-0,022
	FL	0,226	-0,019	<0,001	-0,046
LPC e C16.0	NG	0,303	-0,012	0,009	-0,043
	FL	0,896	-0,003	0,001	-0,034
LPC e C16.1	NG	0,179	-0,037	0,097	-0,045
	FL	0,171	0,024	0,930	-0,004
LPC e C18.0	NG	0,001	-0,044	0,001	-0,049
	FL	0,183	-0,025	<0,001	-0,042
LPC e C18.1	NG	0,010	-0,045	0,038	-0,043
	FL	0,519	-0,022	0,048	-0,045

Zudem korrelierte die Glukosekonzentration in beiden BMI-Gruppen sowohl positiv als auch negativ mit den Konzentrationen der Citratzyklus-Intermediate (Tab. 17). Die Malatkonzentration zeigte dabei in beiden Gewichtsgruppen und Trimestern einen negativen Zusammenhang mit der Glukosekonzentration.

**Tabelle 17** signifikante Zusammenhänge zwischen Glukose- und Citratzyklus-Intermediat-Konzentrationen

*p*<0,05 ist blau markiert

Citratzyklus-Intermediate	Glukose				
	BMI Gruppe	Tri 1		Tri 3	
		p-Wert	β	p-Wert	β
Pyruvat	NG	0,002	-0,047	0,104	-0,026
	FL	0,334	-0,019	0,007	-0,039
Laktat	NG	0,006	-0,039	0,007	-0,040
	FL	0,599	-0,010	0,005	-0,040
Fumarat	NG	0,000	-0,041	0,161	-0,023
	FL	0,004	-0,046	0,098	-0,031
Succinat	NG	0,023	-0,032	0,046	-0,027
	FL	0,605	-0,011	0,723	-0,006
Methylmalonsäure	NG	0,482	-0,010	0,016	-0,038
	FL	0,405	0,018	0,851	-0,004
4-Methyl-2-Ketopentanoat	NG	0,945	0,001	0,923	-0,001
	FL	0,010	0,055	0,109	0,031
Malat	NG	<0,001	-0,032	0,033	-0,034
	FL	0,034	-0,026	0,016	-0,035
Citrat	NG	0,734	-0,003	0,968	0,001
	FL	0,840	0,004	<0,001	0,068



Des Weiteren waren vereinzelte negative Zusammenhänge zwischen den SM- und Glukosekonzentrationen bei den NG in beiden Trimestern und bei den FL im dritten Trimester zu erkennen (Tab. 18).

**Tabelle 18 signifikante Zusammenhänge zwischen Glukose- und SM-Konzentrationen**

*p*<0,05 ist blau markiert, *p*<0,05 nach Bonferroni-Korrektur ist dunkelblau markiert

SM	Glukose				
	Tri 1			Tri 3	
	BMI Gruppe	p-Wert	β	p-Wert	β
SM a C19.1	NG	0,427	-0,014	0,021	-0,036
	FL	0,607	-0,024	0,001	-0,076
SM a C21.0	NG	<0,001	-0,075	0,001	-0,055
	FL	0,707	-0,012	0,148	-0,024
SM a C21.2	NG	0,010	-0,055	0,111	-0,021
	FL	0,764	0,009	0,266	-0,014
SM a C23.4	NG	0,169	-0,026	0,024	-0,035
	FL	0,277	-0,038	0,546	-0,013
SM a C39.2	NG	0,048	-0,024	0,381	-0,015
	FL	0,322	-0,015	0,661	0,007
SM a C40.5	NG	0,768	-0,004	0,452	-0,012
	FL	0,703	0,007	0,017	-0,027
SM a C42.6	NG	0,692	-0,005	0,758	-0,005
	FL	0,645	-0,007	0,039	-0,027
SM a C43.0	NG	0,042	-0,025	0,193	-0,023
	FL	0,532	-0,008	0,071	-0,021
SM a C44.2	NG	0,847	-0,004	0,014	-0,068
	FL	0,315	-0,018	0,092	0,035
SM a C45.6	NG	0,671	-0,009	0,019	-0,053
	FL	0,125	-0,028	0,853	-0,003
SM a C47.5	NG	0,488	-0,019	0,627	0,016
	FL	0,036	-0,036	0,985	<0,0001

#### 4.5.2.2 Normalgewichtige

Bei den NG hatte SM C21:0 (korrigierter p-Wert: 0,019) im ersten Trimester einen p-Wert  $<0,05$  nach Bonferroni Korrektur (s. Anhang).

Im ersten Trimester korrelierten insbesondere die Konzentrationen der Citratzyklus-Intermediate Fumarat, Malat, Pyruvat, Laktat und Succinat negativ mit der Glukosekonzentration (Tab. 17).

Die Konzentrationen von AC mit mittlerer und langer Kettenlänge korrelierte in beiden Trimestern negativ mit der Glukosekonzentration. Diese hatten meist keine oder nur eine Doppelbindung (Tab. 15).

Der negative Zusammenhang zwischen den LPC- und Glukosekonzentrationen wurde zum dritten Trimester hin stärker (Tab. 16). Die LPC hatten dabei auch meist keine oder nur eine Doppelbindung.

Zudem gab es leichte Korrelationen mit den AA-Konzentrationen. In beiden Trimestern zeigte sich ein negativer Zusammenhang mit den Konzentrationen der nicht-essenziellen AA Orn und Asp (Tab. 19).

#### **Tabelle 19 signifikante Zusammenhänge zwischen Glukose- und AA-Konzentrationen bei NG**

*p* $<0,05$  ist blau markiert

AA	Glukose			
	Tri 1		Tri 3	
	p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
Arg	0,025	0,033	0,092	0,023
Asn	0,029	-0,025	0,534	-0,009
Asp	0,041	-0,027	0,048	-0,023
Orn	0,025	-0,030	0,019	-0,035
Phe	0,060	-0,023	0,045	-0,027
Val	0,103	0,021	0,005	-0,038

Im dritten Trimester korrelierten vor allem die NEFA-Konzentrationen negativ mit der Glukosekonzentration (Tab. 20). Diese waren alle langkettig und überwiegend ungesättigt.

**Tabelle 20 signifikante Zusammenhänge zwischen Glukose- und NEFA-Konzentrationen im dritten Trimester bei NG**

*p*<0,05 ist blau markiert

NEFA	Glukose		NEFA	Glukose	
	Tri 3			Tri 3	
	p-Wert	β		p-Wert	β
NEFA C12.1	0,007	-0,042	NEFA C16.3	0,030	-0,041
NEFA C13.1	0,003	-0,049	NEFA C18.3	0,031	-0,033
NEFA C14.0	0,038	-0,033	NEFA C18.4	0,004	-0,047
NEFA C14.2	<0,001	-0,052	NEFA C22.2	0,021	-0,044
NEFA C15.0	0,012	-0,036	NEFA C22.6	0,026	-0,037
NEFA C15.1	0,024	-0,045	NEFA C24.3	0,023	-0,046
NEFA C16.2	0,038	-0,029	NEFA C24.5	0,023	-0,040

#### 4.5.2.3 Fettleibige

In der Gruppe der FL hatten die Konzentrationen von AC C18:1 (korrigierter p-Wert: 0,016), LPC a C16:0 (korrigierter p-Wert: 0,022) und LPC e C18:0 (korrigierter p-Wert: 0,018) alle im dritten Trimester einen p-Wert <0,05 nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Im ersten Trimester waren wenige positive und negative Zusammenhänge, sowohl mit den AC- als auch mit den LPC-Konzentrationen zu erkennen. Im dritten Trimester aber korrelierten die Konzentrationen der kurzkettigen AC positiv und die der langkettigen AC (mit 16 und 18 C-Atomen) stark negativ mit der Glukosekonzentration (Tab. 15).

Des Weiteren ließen sich negative Zusammenhänge mit den Konzentrationen von LPC aller Kettenlängen aufweisen (Tab. 16).

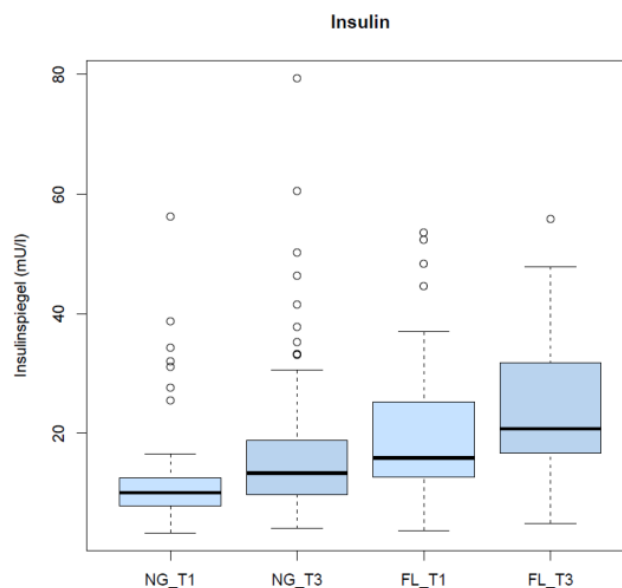
Im ersten Trimester war zudem ein positiver Zusammenhang mit der Methyl-2-Ketopentanoatkonzentration und ein negativer Zusammenhang mit den Fumarat- und Malatkonzentrationen zu sehen. Im dritten Trimester hingegen war ein negativer Zusammenhang mit den Konzentrationen von Laktat, Pyruvat und Malat und ein stark positiver Zusammenhang mit der Konzentration Citrat zu sehen (Tab. 17).

Darüber hinaus zeigten sich im dritten Trimester positive Korrelationen mit den Konzentrationen der nicht-essenziellen AA Arg und Cys.

## 4.6 Insulin

### 4.6.1 Insulinspiegel während der Schwangerschaft

Man konnte in beiden Gewichtsgruppen einen deutlichen Anstieg der Insulinspiegel vom ersten zum dritten Trimester hin erkennen. Des Weiteren waren diese bei FL höher und hatten eine größere Spannweite als bei den NG (Abb. 6).



**Abb. 6** Boxplot zur graphischen Darstellung der Insulinspiegel bei Schwangeren im ersten und dritten Trimester (T1 & T3) bei NG und FL

### 4.6.2 Zusammenhang mit dem Metabolom

#### 4.6.2.1 Allgemein

Die Insulinkonzentration konnte mehrere Zusammenhänge mit den Metabolitenkonzentrationen aufweisen, welche vor allem bei den FL im ersten Trimester stark ausgeprägt waren.

Die Konzentrationen der AA korrelierten bei den NG sowohl im ersten als auch im dritten Trimester positiv mit der Insulinkonzentration, wohingegen sich bei den FL nur im dritten Trimester Korrelationen zeigten (Tab. 21). Die Konzentration der nicht-essenziellen AA Pro korrelierte in beiden Trimestern und Gewichtsgruppen negativ mit der Insulinkonzentration.

Tabelle 21 Zusammenhang zwischen Insulin- und AA-Konzentrationen

$p < 0,05$  ist blau markiert,  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur ist dunkelblau markiert

AA	Insulin				
	BMI Gruppe	Tri 1		Tri 3	
		p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
Ala	NG	<0,001	0,056	0,005	0,031
	FL	0,084	0,024	0,072	0,020
Arg	NG	0,964	0,001	0,983	<0,001
	FL	0,859	0,002	0,885	0,002
Asn	NG	0,003	0,040	0,189	0,013
	FL	0,364	-0,010	0,606	-0,006
Asp	NG	0,028	0,034	0,001	0,026
	FL	0,506	0,008	0,269	0,015
Cit	NG	0,297	0,016	0,244	-0,012
	FL	0,112	-0,025	0,049	-0,024
Gln	NG	0,116	0,026	0,586	0,006
	FL	0,027	-0,036	0,100	-0,020
Glu	NG	0,010	0,027	0,007	0,028
	FL	0,062	0,023	0,357	0,013
Gly	NG	0,206	0,022	0,281	-0,012
	FL	0,266	-0,018	0,164	-0,017
His	NG	0,170	0,022	0,590	-0,007
	FL	0,089	-0,030	0,838	-0,003
Ile	NG	0,028	0,032	0,008	0,021
	FL	0,081	0,020	0,070	0,022
Leu	NG	0,006	0,038	0,282	0,008
	FL	0,089	0,018	0,030	0,027
Lys	NG	0,740	0,005	0,727	0,004
	FL	0,054	0,029	0,131	0,023
Met	NG	0,083	0,028	0,020	0,022
	FL	0,707	-0,005	0,523	0,006
Orn	NG	0,115	0,024	0,282	0,011
	FL	0,714	-0,005	0,979	<0,001
Phe	NG	0,001	0,049	0,236	0,011
	FL	0,026	0,026	0,008	0,029
Pro	NG	0,001	0,050	0,001	0,030
	FL	0,032	0,028	0,013	0,024
Trp	NG	0,124	0,022	0,410	-0,007
	FL	0,995	<0,001	0,049	0,023

Ser	NG	0,012	0,041	0,359	-0,008
	FL	0,172	-0,019	0,451	0,008
Thr	NG	0,019	0,028	0,553	0,006
	FL	0,437	0,008	0,565	0,006
Tyr	NG	0,019	0,038	0,004	0,024
	FL	0,276	0,015	0,003	0,032
Val	NG	0,004	0,044	0,077	0,016
	FL	0,063	0,026	0,007	0,033
Cys	NG	0,010	0,043	0,156	-0,013
	FL	0,586	0,009	0,723	0,004

Zudem waren auch in beiden Trimestern und Gewichtgruppen positive Zusammenhänge mit den Citratzyklus-Intermediat-Konzentrationen zu erkennen (Tab. 22). Dabei korrelierten die Laktat-, Malat- und  $\alpha$ -Ketoglutaratkonzentrationen jeweils positiv mit der Insulinkonzentration.

**Tabelle 22 Zusammenhang zwischen Insulin- und Citratzyklus-Intermediat-Konzentrationen**

*p* < 0,05 ist blau markiert, *p* < 0,05 nach Bonferroni-Korrektur ist dunkelblau markiert

Citratzyklus- Intermediat	Insulin				
	BMI Gruppe	Tri 1		Tri 3	
		p-Wert	$\beta$	p-Wert	$\beta$
Pyruvat	NG	0,0320	0,037	<0,001	0,043
	FL	0,133	0,021	0,003	0,037
Laktat	NG	0,007	0,045	<0,001	0,041
	FL	0,018	0,034	0,008	0,033
Fumarat	NG	0,075	0,023	0,449	0,008
	FL	0,162	0,015	0,931	-0,001
3-Methyl-2- Ketobutanoat	NG	0,558	0,008	0,288	0,011
	FL	0,008	0,045	0,002	0,048
Succinat	NG	0,045	0,033	0,253	0,010
	FL	0,808	0,004	0,496	0,011
Methylmalonsäure	NG	0,079	0,027	0,421	0,009
	FL	0,967	0,001	0,123	0,029
Taurin	NG	0,909	-0,002	0,008	0,017
	FL	0,545	-0,010	0,037	0,016
3-Methyl-2- Ketopentanoat	NG	0,889	0,002	0,030	0,021
	FL	0,046	0,029	0,036	0,030

4-Methyl-2-Ketopentanoat	NG	0,924	0,002	0,299	0,010
	FL	0,266	0,016	0,038	0,035
Malat	NG	0,005	0,029	0,024	0,024
	FL	0,004	0,025	0,042	0,024
$\alpha$ -Ketoglutarensäure	NG	0,027	0,027	0,028	0,023
	FL	0,008	0,039	0,021	0,038
$\alpha$ -Aminoadipinsäure	NG	0,842	-0,003	0,652	-0,005
	FL	0,083	0,024	0,011	0,042
Isocitrat	NG	0,622	-0,006	0,122	0,011
	FL	0,027	0,031	0,073	0,022
Citrat	NG	0,274	0,013	0,596	-0,005
	FL	0,023	0,038	0,816	0,004
$\beta$ -Hydroxybuttersäure	NG	0,075	-0,022	0,142	-0,014
	FL	0,628	-0,009	0,851	-0,004

#### 4.6.2.2 Normalgewichtige

Bei den NG hatte die Konzentration von Ala (korrigierter p-Wert: 0,031) im ersten Trimester sowie die Konzentrationen von Laktat (korrigierter p-Wert: 0,021) und Pyruvat (korrigierter p-Wert: 0,033) im dritten Trimester einen p-Wert <0,05 nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Im ersten Trimester ließ sich ein stark positiver Zusammenhang mit den Konzentrationen der meisten AA nachweisen, darunter alle BCAA (Ile, Leu, Val) sowie weitere essenzielle (Phe, Thr) und nicht-essenzielle (Ala, Phe, Pro, Asn, Glu, Ser, Cys, Tyr, Asp) AA. Im dritten Trimester korrelierten nur noch die Konzentrationen von ein paar nicht-essenziellen AA (Pro, Asp, Ala, Tyr, Glu) sowie die von Met und Ile positiv mit der Insulinkonzentration (Tab. 21).

Darüber hinaus korrelierte die Insulinkonzentration im ersten Trimester positiv mit den Konzentrationen von Malat, Laktat,  $\alpha$ -Ketoglutarat, Pyruvat und Succinat. Im dritten Trimester war ein stark positiver Zusammenhang mit den Laktat- und Pyruvatkonzentrationen sowie weitere positive Zusammenhänge mit den Konzentrationen von Taurin, Malat, 3-Methyl-2-Ketopentanoat und  $\alpha$ -Ketoglutarensäure zu sehen (Tab. 22). Im ersten Trimester war ein negativer Zusammenhang mit den Konzentrationen von langkettigen Fettsäuren zu erkennen. Dieser nahm zum dritten Trimester hin ab. Die Konzentrationen von Ölsäure, (C18:1), Linolsäure (C18:2) und Arachidonsäure (C20:4) korrelierten in beiden Trimestern negativ mit der Insulinkonzentration (Tab. 23).

**Tabelle 23 signifikante Zusammenhänge zwischen Insulin- und NEFA-Konzentrationen bei NG**

*p*<0,05 ist blau markiert

NEFA	Insulin			
	Tri 1		Tri 3	
	p-Wert	β	p-Wert	β
NEFA C13.1	0,042	-0,058	0,120	-0,021
NEFA C16.0	0,016	-0,032	0,081	-0,016
NEFA C16.1	0,024	-0,025	0,180	-0,013
NEFA C16.2	0,039	-0,025	0,374	-0,008
NEFA C17.1	0,025	-0,027	0,160	-0,014
NEFA C18.1	0,007	-0,035	0,023	-0,021
NEFA C18.2	0,007	-0,036	0,024	-0,020
NEFA C18.3	0,028	-0,030	0,163	-0,014
NEFA C20.1	0,024	-0,027	0,106	-0,016
NEFA C20.2	0,030	-0,029	0,112	-0,013
NEFA C20.4	0,012	-0,038	0,013	-0,018
NEFA C22.0	0,537	0,009	0,017	0,049
NEFA C22.4	0,013	-0,031	0,053	-0,014
NEFA C22.5	0,050	-0,027	0,108	-0,013

Bei den AC wurde der negative Zusammenhang zum dritten Trimester hin stärker (Tab. 24).

**Tabelle 24 signifikante Zusammenhänge zwischen Insulin- und AC-Konzentrationen bei NG**

*p*<0,05 ist blau markiert

AC	Insulin			
	Tri 1		Tri 3	
	p-Wert	β	p-Wert	β
AC a C10.0	0,150	-0,039	0,031	-0,018
AC a C10.1	0,059	-0,038	0,015	-0,019
AC a C12.0	0,214	-0,027	0,048	-0,017
AC a C12.1	0,097	-0,034	0,047	-0,015
AC a C14.1	0,065	-0,033	0,019	-0,023
AC a C14.2	0,034	-0,043	0,018	-0,021



Es zeigte sich zudem eine positive Korrelation zwischen den Konzentrationen von Insulin und langkettigen LPC im dritten Trimester (Tab. 25).

**Tabelle 25 signifikante Zusammenhänge zwischen Insulin- und LPC-Konzentrationen bei NG**

*p*<0,05 ist blau markiert

LPC	Insulin			
	Tri 1		Tri 3	
	p-Wert	β	p-Wert	β
LPC a C14.0	0,282	0,018	0,004	0,032
LPC a C16.1	0,907	0,002	0,039	0,022
LPC a C18.1	0,511	0,011	0,024	0,020
LPC a C18.3	0,839	0,004	0,023	0,022

Die Konzentrationen von PC mit überwiegend Acyl-Alkyl-Bindungen und SM zeigten im dritten Trimester einen negativen Zusammenhang mit der Insulinkonzentration (Tab. 26).

**Tabelle 26 signifikante Zusammenhänge zwischen Insulin- und PC/SM-Konzentrationen im dritten Trimester bei NG**

*p*<0,05 ist blau markiert

PC	Insulin	
	Tri 3	
	p-Wert	β
PC aa C30.2	0,035	-0,031
PC aa C36.4	0,034	-0,023
PC ae C32.1	0,031	-0,024
PC ae C32.2	0,044	-0,024
PC ae C34.3	0,017	-0,025
PC ae C36.0	0,048	-0,022
PC ae C36.4	0,036	-0,022
PC ae C36.5	0,039	-0,022
PC ae C38.4	0,037	-0,023
PC ae C38.5	0,047	-0,022

SM	Insulin	
	Tri 3	
	p-Wert	β
SM a C34.0	0,039	-0,039
SM a C34.2	0,049	-0,018
SM a C40.4	0,033	-0,022
SM a C41.1	0,018	-0,027
SM a C41.2	0,050	-0,022
SM a C41.4	0,008	-0,059

4.6.2.3 *Fettleibige*

In der Gruppe der FL hatten die Konzentrationen von PC aa C28:2 (korrigierter p-Wert: 0,021) sowie PC aa C30:2 (korrigierter p-Wert: 0,036) und PC aa C32:2 (korrigierter p-Wert: 0,030) im ersten Trimester einen p-Wert <0,05 nach Bonferroni-Korrektur (s. Anhang).

Die Insulinkonzentration wirkte sich hier vor allem im ersten Trimester positiv auf die Konzentrationen vieler Metaboliten aus. Besonders stark war dies bei den SM und PC zu erkennen (Tab. 27).

**Tabelle 27** signifikante Zusammenhänge zwischen Insulin- und PC/SM-Konzentrationen im ersten Trimester bei FL

*p*<0,05 ist blau markiert, *p*<0,05 nach Bonferroni-Korrektur ist dunkelblau markiert

PC	Insulin		SM	Insulin	
	Tri 1			Tri 1	
	p-Wert	$\beta$		p-Wert	$\beta$
PC aa C28.2	<0,001	0,049	SM a C30.1	0,011	0,029
PC aa.C30.0	<0,001	0,046	SM a C32.1	0,001	0,037
PC aa C30.2	<0,001	0,037	SM a C32.2	0,008	0,036
PC aa C30.3	0,002	0,035	SM a C33.1	0,005	0,028
PC aa C32.0	0,001	0,043	SM a C34.0	0,023	0,045
PC aa C32.1	0,003	0,039	SM a C34.1	0,033	0,024
PC aa C32.2	<0,001	0,047	SM a C34.2	0,038	0,029
PC aa C32.3	0,003	0,040	SM a C35.0	0,004	0,035
PC aa C34.1	0,002	0,035	SM a C36.1	0,011	0,042
PC aa C34.2	0,004	0,036	SM a C36.2	0,038	0,033
PC aa C34.3	0,003	0,041	SM a C38.1	0,015	0,032
PC aa C34.4	0,009	0,042	SM a C38.2	<0,001	0,041
PC aa C36.1	0,005	0,035	SM a C38.3	0,036	0,033
PC aa C36.2	0,004	0,039	SM a C38.4	0,030	0,037
PC aa C36.3	0,002	0,047	SM a C40.2	0,002	0,039
PC aa C36.4	0,048	0,033	SM a C40.3	0,003	0,049
PC aa C36.5	0,042	0,028	SM a C40.4	0,010	0,041
PC aa C36.6	0,044	0,024	SM a C40.5	0,028	0,030
PC aa C38.2	0,031	0,032	SM a C41.1	0,025	0,023
PC aa C38.3	<0,001	0,062	SM a C42.3	0,048	0,028
PC aa C40.4	0,042	0,025			
PC ae C30.0	0,037	0,033			

PC ae C30.2	0,022	0,026
PC ae C32.0	<0,001	0,042
PC ae C32.1	0,020	0,024
PC ae C34.0	<0,001	0,044
PC ae C34.1	0,002	0,034
PC ae C36.1	0,009	0,028
PC ae C38.2	0,023	0,027
PC ae C38.3	0,004	0,041

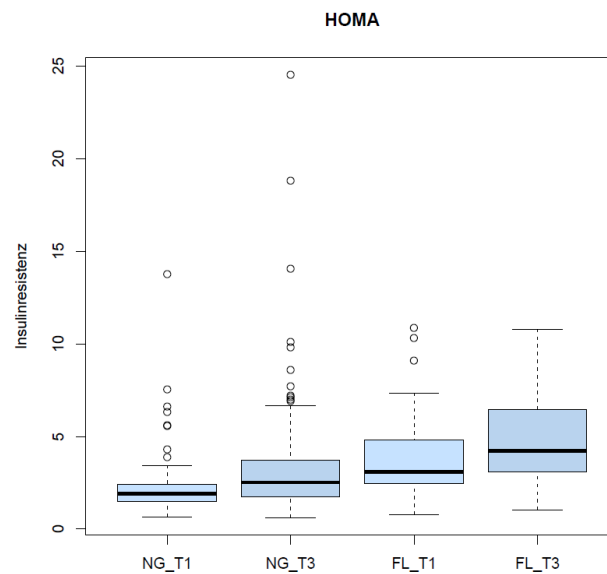
Bei den FL zeigte sich zudem im ersten Trimester ein positiver Zusammenhang zwischen der Insulinkonzentration und den Malat-, 3-Methyl-2-Ketobutanoat-,  $\alpha$ -Ketoglutar säure-, Laktat-, Citrat-, Isocitrat- und 3-Methyl-2-Ketopentanoat-konzentrationen. Im dritten Trimester korrelierten diese bis auf die Citrat- und Isocitratkonzentrationen weiterhin positiv mit der Insulinkonzentration. Zusätzlich zeigte sich hier noch ein positiver Zusammenhang mit den Pyruvat- und  $\alpha$ -Aminoadipinsäurekonzentrationen (Tab. 22).

Darüber hinaus korrelierten in beiden Trimestern die Konzentrationen von Phe und Pro positiv mit der Insulinkonzentration. Im dritten Trimester zeigten zudem noch die Konzentrationen der BCAA Val und Leu sowie Tyr und Trp einen positiven Zusammenhang mit der Insulinkonzentration (Tab. 21).

## 4.7 Insulinresistenz

### 4.7.1 Insulinresistenz während der Schwangerschaft

Wie bei der Insulinkonzentration auch, konnte man in beiden Gewichtsgruppen einen Anstieg der IR (gemessen mit dem HOMA-Index) vom ersten zum dritten Trimester hin erkennen. FL hatten eine höhere IR mit einer größeren Spannweite als NG (Abb. 7).



**Abb. 7** Boxplot zur graphischen Darstellung der IR bei Schwangeren im ersten und dritten Trimester (T1 & T3) bei NG und FL

### 4.7.2 Zusammenhang mit dem Metabolom

Die Zusammenhänge zwischen dem HOMA-Index und den Metabolitenkonzentrationen waren ähnlich den Zusammenhängen mit der Insulinkonzentration, weshalb nicht näher darauf eingegangen wurde (s. Anhang).

---

## 5. Diskussion

### 5.1 Glykämischer Index und Glykämische Last

#### 5.1.1 Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren

Sowohl der GI als auch die GL zeigten keinen Zusammenhang mit den Glukose- und Insulinkonzentrationen. Dies widerspricht anderen Studien, wie der von Du et al.<sup>119</sup>, die zumindest bei Nicht-Schwangeren eine positive Korrelation zwischen dem GI und der Nüchternglukose bzw. dem Nüchterninsulin nachweisen konnten.

Es wurde gezeigt, dass Diäten mit hohem/hoher GI/GL die Glukose- und Insulinkonzentrationen steigern, wohingegen Diäten mit niedrigem/niedriger GI/GL diese vor allem im postprandialen Zustand senken sollen<sup>120,121</sup>. In der Schwangerschaft sowie im Fastenzustand aber kann dieser Mechanismus möglicherweise so verändert sein, dass kein Zusammenhang mehr zu erkennen ist.

#### 5.1.2 Zusammenhang mit dem Metabolom

Es ließen sich nur wenige Zusammenhänge zwischen GI/GL und den Metabolitenkonzentrationen erkennen. Am stärksten korrelierte die GL mit den Konzentrationen der PC bei FL im dritten Trimester.

In der ROLO-Studie fanden Marchioro et al.<sup>110</sup> einen positiven Zusammenhang zwischen einer Diät mit niedrigem GI und Phospholipiden in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Dabei besaßen die meisten 16 oder 18 Kohlenstoff-Atome. Zusätzlich fanden sie einen Zusammenhang mit LPC von gleicher Kettenlänge. Bei uns korrelierten diese zum einen nur mit der GL und nicht mit dem GI, zum anderen aber fanden wir negative Zusammenhänge.

Hernández-Alonso et al.<sup>122</sup> fanden einen negativen Zusammenhang mit LPC und PC bei übergewichtigen und FL Männern, aber auch dieser war nur bei dem GI und nicht bei der GL zu sehen.

Ein gemeinsamer positiver Zusammenhang war zwischen GI/GL und den NEFA-Konzentrationen im dritten Trimester bei NG zu erkennen.

Es konnte gezeigt werden, dass bei fettarmen Diäten die konsumierten Kohlenhydrate eher einen hohen GI haben, wohingegen bei Diäten mit niedrigem GI die Fettaufnahme steigt<sup>119,123</sup>. Die GL soll hierbei sogar einen noch größeren Effekt auf das Lipidprofil haben als der GI<sup>124</sup>.

Bei niedriger Fettaufnahme müssten vor allem am Ende der Schwangerschaft zusätzliche Fettsäuren durch Lipolyse freigesetzt werden, um den Energiebedarf der Mutter zu decken, wodurch die NEFA möglicherweise steigen.

Dadurch, dass es nur wenige signifikante Korrelationen gab, sollten diese vermutlich nicht zu stark interpretiert werden. Dies liegt insbesondere daran, dass der positive Effekt des/der GI/GL auf die Veränderung der Glukosekonzentration zurückzuführen ist, sich bei uns aber kein Zusammenhang zwischen GI/GL und dieser erkennen ließ.

### 5.1.3 Diskussion der Methoden

Das Konzept des GI und der GL ist umstritten und auch in der Literatur finden sich vielerlei Widersprüche<sup>125</sup>. Ein großes Problem bei der Ermittlung von GI und GL stellen die unterschiedlichen Erhebungsmethoden dar. Die Testsysteme sind meist nicht standardisiert und in vielerlei Hinsicht unzulänglich<sup>126</sup>.

In der UCI-Studie wurden GI und GL mithilfe von Telefoninterviews ermittelt, wodurch die konsumierten Lebensmittel und Getränke der letzten 24 Stunden an vier Tagen in jedem Trimester festgestellt wurden. Man kann annehmen, dass es sich für die Probanden als schwierig dargestellt hat, sich an alle konsumierten Lebensmittel der letzten 24 Stunden zu erinnern bzw. anschließend auch noch deren Kohlenhydratgehalt zu erfassen. Zudem wurden nur einzelne Ausschnitte der allgemeinen Essgewohnheiten einer Person ermittelt, der longitudinale Verlauf aber wurde nicht berücksichtigt.

Kritiker argumentieren, dass es mehrere Faktoren gibt, die die Bestimmung des tatsächlichen Blutzuckeranstiegs in einer Einzelperson komplizieren<sup>20</sup>. Ein Problem ist, dass die glykämische Reaktion, also die AUC, sowohl von Tag zu

Tag bei derselben Person als auch zwischen einzelnen Personen variiert<sup>22,127</sup>. Darüber hinaus kann der GI eines Lebensmittels durch die Verarbeitungs- und Zubereitungsmethode, den Fett-, Eiweiß- und Fasergehalt sowie durch die Zusammensetzung der Mahlzeit beeinflusst werden<sup>20,21</sup>.

In der UCI-Studie wurde zwar teilweise auf diese Punkte eingegangen, in der Praxis ist dies aber dennoch schwer umzusetzen. So kann man darauf schließen, dass die Auswirkung von anderen Nährstoffen in Kombination mit vielen weiteren personen- und mahlzeitbezogenen Variablen die glykämische Antwort stark beeinflusst, wodurch die genaue Datenermittlung erschwert wird<sup>126</sup>.

#### 5.1.4 Fazit

GI und GL wirkten sich während der Schwangerschaft nur schwach auf die Metabolitenkonzentrationen aus. Andere Studien, die diesen Zusammenhang untersuchten, waren überwiegend bei Nicht-Schwangeren durchgeführt worden. Des Weiteren war keine Korrelation zwischen GI/GL und anderen glykämischen Parametern zu erkennen, insbesondere keine mit der Glukosekonzentration.

Es lässt sich schwer sagen, ob dies daran liegt, der Metabolismus bei Schwangeren so verändert ist, dass keine Auswirkungen mehr von GI und GL zu sehen sind oder ob die Erhebungsmethoden unzuverlässig waren.

So ist es auch von Interesse, den Einfluss der Glukosekonzentration auf das Metabolom zu betrachten, da diese eigentlich von GI und GL beeinflusst werden sollte.

In mehreren Studien konnte eine Diät mit niedrigem/niedriger GI/GL positive Effekte auf die Schwangerschaft durch Senkung des Blutzuckerspiegels zeigen. Dadurch soll das Risiko für negative Auswirkungen, wie z.B. Makrosomie des Kindes, gesenkt werden<sup>27-29,31,32</sup>. Dies kann möglicherweise aber auch durch eine allgemeine Ernährungsumstellung herbeigeführt werden.

Moses et al.<sup>33</sup> verglichen den Nachwuchs von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Diät mit niedrigem GI eingehalten hatten mit denen, die eine Diät, die den australischen Ernährungsrichtlinien für eine allgemein gesunde Ernährung entsprach, eingehalten hatten. Dabei zeigte sich, dass die Kinder beider Gruppen von gleicher Größe waren.

In der ROLO-Studie<sup>128</sup> wurde berichtet, dass es bei Neugeborenen von Müttern, die eine Diät mit niedrigem GI konsumierten und bei Müttern, die dies nicht taten keine signifikanten Unterschiede beim Geburtsgewicht gab.

Scholl et al.<sup>29</sup> untersuchten über 1000 Schwangere und stellten fest, dass es jungen Frauen nach einer Diät mit hohem GI dennoch gelang, eine ausreichende Menge an Insulin zu produzieren, um die Blutzuckerwerte im Normalbereich zu halten, obwohl die Diät die postprandialen Glukose- und Insulinkonzentrationen erhöhte. So können Frauen während der Schwangerschaft die Insulinsekretion erhöhen, um eine normale Glukosetoleranz aufrechtzuerhalten<sup>129</sup>.

In Deutschland wird bei NG Schwangeren, abgesehen von den zusätzlichen Nährstoffen Folsäure, Iod, Eisen und gegebenenfalls Docosahexaensäure (DHA), keine spezielle Ernährung empfohlen<sup>130</sup>. Bei GDM aber empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate mit einem hohem GI zu verzichten<sup>97</sup>.

Eine Diät mit niedrigem/niedriger GI/GL bietet sich also möglicherweise bei Frauen mit GDM an, ist aber dennoch nur eine von mehreren Möglichkeiten, um sich während der Schwangerschaft gesundheitsfördernd zu ernähren<sup>131,132</sup>.

In diesem Zusammenhang wäre es noch interessant, den Einfluss einer Diät mit Berücksichtigung des/der GI/GL auf das Metabolom nur bei Frauen mit GDM zu untersuchen.

Zudem müsste das Konzept des/der GI/GL überholt und durch standardisiertere und einheitlichere Erhebungsverfahren ersetzt werden, um mögliche Zusammenhänge mit dem Metabolom besser interpretieren zu können.



## 5.2 Glukose

### 5.2.1 Acylcarnitine

Bei den NG korrelierten die Konzentrationen der AC in beiden Trimestern negativ mit der Glukosekonzentration. Dies war vor allem bei langkettigen AC mit 18 C-Atomen zu sehen.

AC werden für den Transport langkettiger Fettsäuren vom Zytoplasma zur mitochondrialen Matrix benötigt, wo anschließend die  $\beta$ -Oxidation stattfindet<sup>133,134</sup>. Darüber hinaus regulieren sie die Glukoseoxidation, indem sie die Glukoseelimination erhöhen<sup>135</sup>. Während der Schwangerschaft nehmen die Zwischenprodukte des Glukose- und Lipidmetabolismus, einschließlich der AC-Niveaus, ab<sup>36,136</sup>. Durch niedrige Plasmaglukosekonzentrationen und erhöhte Fettsäuren beim Fasten aber müssen vermutlich mehr Fettsäuren durch AC in die Mitochondrien transportiert werden. So fanden wir bei den NG im dritten Trimester auch einen negativen Zusammenhang mit den NEFA-Konzentrationen.

Bei den FL waren im dritten Trimester negative Korrelationen mit den Konzentrationen von langkettigen AC zu erkennen. Die Konzentrationen von kurz- und mittelkettigen AC korrelierten hingegen positiv mit der Glukosekonzentration, was zum dritten Trimester hin stärker wurde.

Menschen mit FL und IR haben im Allgemeinen höhere Konzentrationen von langkettigen AC<sup>137</sup>. Die erhöhte Lipidversorgung in Verbindung mit einem höheren BMI führt zu einer erhöhten mütterlichen  $\beta$ -Oxidation mit Akkumulation von AC und Ketonen als Nebenprodukten<sup>137</sup>.

In der Schwangerschaft ist die  $\beta$ -Oxidation vor allem im dritten Trimester erhöht<sup>138</sup>. Ryckman et al.<sup>139</sup> fanden, wie wir auch, zu diesem Zeitpunkt einen stark negativen Zusammenhang zwischen der Glukosekonzentration und der Konzentration von AC C18:1 bei FL Schwangeren.

Propionylcarnitin (AC C3), dessen Konzentration im ersten Trimester einen positiven Zusammenhang mit der Glukosekonzentration zeigte, wird während des Aminosäurekatabolismus gebildet<sup>140</sup>. Newgard et al.<sup>141</sup> fanden heraus, dass FL höhere AC C3-Konzentrationen haben als NG. Des Weiteren sollen sie auch höhere AC C6- und AC C8:1-Konzentrationen haben, welche bei uns auch einen

positiven Zusammenhang mit der Glukosekonzentration im dritten Trimester zeigten.

### 5.2.2 Lysophosphatidylcholine

Die Konzentrationen der LPC korrelierten bei den NG in beiden Trimestern negativ mit der Glukosekonzentration.

LPC entstehen durch die Hydrolyse von PC und stellen eine wichtige Lipidkomponente von oxidiertem LDL dar<sup>142</sup>. Ihre Rolle wurde noch nicht vollständig geklärt, aber man vermutet, dass sie unterschiedliche Funktionen haben. Zum einen besitzen LPC die Fähigkeit, die glukoseabhängige Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas zu verstärken. Zum anderen aber können bestimmte LPC, z.B. LPC C14:0, unabhängig vom Insulin-Signalwechsel, den Glukosestoffwechsel beeinflussen und zu einer erhöhten zellulären Glukoseaufnahme führen<sup>143–145</sup>.

Darüber hinaus sind sie Hauptplasmalipidkomponenten des Transportes von Fettsäuren und Cholin zu den Geweben<sup>146,147</sup>. Durch die erhöhte Versorgung der Gewebe mit Fettsäuren, könnte also weniger Glukose benötigt werden, wodurch die LPC-Konzentrationen sinken würden.

Bei den FL zeigten die Konzentrationen der LPC nur im dritten Trimester eine negative Korrelation mit der Glukosekonzentration. Hier sind die LPC-Konzentrationen, im Vergleich zu den NG, reduziert<sup>148,149</sup>.

LPC dienen als entzündungshemmende Moleküle<sup>150</sup>. Während des letzten Trimesters weisen FL eine höhere Entzündungsreaktion auf, weshalb die LPC-Konzentrationen möglicherweise auch erst dann einen Zusammenhang zeigten. Yea et al.<sup>143</sup> untersuchten diesbezüglich Modelle von nicht-schwangeren Mäusen. Dabei fanden sie heraus, dass LPC die Glukoseaufnahme aktivierten und den Blutglukosespiegel von Typ-1 und -2-Diabetikern effektiv senken konnten. Vor allem Palmitoyl-LPC (C16:0) stimulierte die Glukoseaufnahme in 3T3-L1-Adipozyten. Die Konzentrationen von Palmitoyl-LPC und LPC C18:0 korrelierten bei uns am stärksten negativ mit der Glukosekonzentration bei FL im dritten Trimester.

### 5.2.3 Nicht-veresterte Fettsäuren

Bei den FL korrelierten sowohl im ersten als auch im dritten Trimester und bei den NG nur im dritten Trimester die Konzentrationen von überwiegend langkettigen NEFA negativ mit der Glukosekonzentration.

In der späten Schwangerschaft nimmt die Konzentration der freien Fettsäuren zu, was auf die verminderte Empfindlichkeit der maternalen Glukoseverwertung zurückzuführen ist<sup>151</sup>. Des Weiteren setzt die vom Fasten erhöhte Lipolyse von Triacylglycerol im Fettgewebe Glycerin und NEFA in den mütterlichen Kreislauf frei<sup>152</sup>. Die freien Fettsäuren können durch  $\beta$ -Oxidation für die Synthese von Acetyl-CoA und Ketonkörpern verwendet werden, wohingegen Glycerin für die Glukosesynthese verwendet wird<sup>153,154</sup>.

Bogardus et al.<sup>155</sup> stellten bei Nicht-Schwangeren fest, dass freie Fettsäuren die hepatische Glukoseproduktion erhöhen, indem sie den Energiebedarf für eine erhöhte Gluconeogenese aus der  $\beta$ -Oxidation bereitstellen.

Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) spielen zudem eine Rolle als entzündungshemmende Moleküle<sup>150</sup>. Die Zusammenhänge zwischen den Glukose- und NEFA-Konzentrationen zeigten sich vor allem bei den NG im dritten Trimester sowie vereinzelt bei den FL, wo die entzündungsfördernde IR erhöht ist. Da bei FL mehr freie Fettsäuren zur Verfügung stehen und die Glukosekonzentrationen im Allgemeinen höher sind, reichen diese eventuell für Fötus und Mutter aus, wodurch die freien Fettsäuren durch eine Veränderung der Glukosekonzentration weniger stark beeinflusst würden.

### 5.2.4 Citratzyklus-Intermediate

Im ersten Trimester waren bei den NG negative Korrelationen mit den Konzentrationen der Citratzyklus-Intermediate zu sehen, die zum dritten Trimester hin schwächer wurden.

Während dem Fasten produziert und sezerniert die Leber Glukose durch Glykogenolyse und Gluconeogenese. Während der Gluconeogenese wird die Glukose unter Verwendung von Laktat, Pyruvat, Glycerin und AA synthetisiert<sup>156</sup>. Dabei sind sogar alle Zwischenprodukte des Citratzyklus potentiell glukogen, da

sie Oxalacetat hervorrufen, woraus wiederum Glukose entsteht<sup>157</sup>. Um den steigenden Energiebedarf beim Fasten decken zu können, muss vermutlich mehr Glukose unter Verwendung von Citratzyklus-Intermediaten produziert werden, wodurch deren Konzentrationen sinken.

Insgesamt ist die Gluconeogenese aber vor allem in der Spätschwangerschaft erhöht<sup>158</sup>. Hier fanden wir keinen Zusammenhang mit den Konzentrationen der Citratzyklus-Intermediate. Dies kann möglicherweise daran liegen, dass bei einer IR eine mitochondriale Dysfunktion entsteht, wodurch sich der Umsatz des Citratzyklus verändert<sup>159,160</sup>.

Bei den FL, welche eine erhöhte IR aufweisen, waren die Zusammenhänge weniger stark. In beiden Trimestern zeigten sich nur vereinzelte negative Korrelationen mit der Glukosekonzentration. Das Fettgewebe setzt während des Fastens Fettsäuren frei, welche von vielen Geweben als alternativer Brennstoff verwendet werden und in der Leber als Substrat für die Synthese von Ketonkörpern dienen können<sup>157</sup>. Dadurch entstehen weitere Energiequellen, wodurch möglicherweise weniger Gluconeogenese stattfindet und die Citratzyklus-Intermediate weniger beeinflusst werden.

#### 5.2.5 Aminosäuren

Bei den NG korrelierte im ersten Trimester die Konzentration von Arg positiv und die Konzentration von Orn negativ mit der Glukosekonzentration. Im dritten Trimester zeigte sich weiterhin ein negativer Zusammenhang zwischen den Orn- und Glukosekonzentrationen. Die Hauptrolle im Metabolismus von Orn bei Säugetieren ist die Harnstoffsynthese. Dabei kann Arg in Orn umgewandelt werden und dieses anschließend in  $\alpha$ -Ketoglutarat<sup>157</sup>. Der Harnstoffzyklus ist aber auch direkt mit der Gluconeogenese aus AA verbunden, da glucogene AA in der Leber zu Harnstoff und Glukose gespalten werden können<sup>161</sup>.

Zusätzlich korrelierten die Konzentrationen von Phe und Val im dritten Trimester negativ mit der Glukosekonzentration. Scholtens et al.<sup>107</sup> untersuchten diesen Zusammenhang und fanden zu diesem Zeitpunkt höhere Phe- und Val-Konzentrationen in Müttern mit hoher Nüchternglukose.

Bei den FL waren im ersten Trimester keine Zusammenhänge zu sehen. Im dritten Trimester zeigte sich vor allem ein positiver Zusammenhang mit der Konzentration der glucogenen AA Cys.

Adipositas ist mit einem größeren Angebot an glucogenen AA in der Leber assoziiert, wobei ihre Verwendung der Glukoseproduktion dient<sup>162</sup>. Cys zeigte dabei in mehreren Studien einen Zusammenhang mit FL<sup>163</sup>. Es supprimiert die Lipolyse und stimuliert die Fettsäure- sowie die Glukoseoxidation<sup>164</sup>.

#### 5.2.6 Fazit

Die Glukosekonzentration wirkte sich im Vergleich zu GI und GL stärker auf die Metabolitenkonzentrationen aus. Die vielfältigen biochemischen Prozesse dafür sind weitestgehend bekannt. Sie reichen von  $\beta$ -Oxidation über Gluconeogenese bis hin zur Harnstoffsynthese. Da Glukose das Hauptsubstrat für die fetale Ernährung darstellt und vor allem in der Spätschwangerschaft benötigt wird, ändert sich somit auch das Lipid- und Proteinniveau der Mutter. Dabei greifen FL auf andere Energiequellen zurück als NG, welche sich auch während des Schwangerschaftsverlaufes ändern.

Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen zwischen den Glukose- und Metabolitenkonzentrationen bei Schwangeren. Die meisten Studien beziehen sich nur auf eine Gruppe von Metaboliten und weder auf unterschiedliche Gewichtsgruppen noch auf unterschiedliche Trimester. So wäre es interessant die vielfältigen Funktionen der LPC, insbesondere während der Schwangerschaft, noch genauer zu untersuchen. Man müsste zudem den positiven Zusammenhang mit kurzkettigen AC bei FL im dritten Trimester erforschen, da dieser womöglich mit dem Proteinkatabolismus assoziiert ist.

Da die Konzentrationen der Citratzyklus-Intermediate bei höherer IR weniger Zusammenhänge zeigten, wäre auch dieser Mechanismus einer weiteren Untersuchung wert.

Im Hinblick auf die Praxis müsste man eventuell genauer betrachten, wie erhöhtes Fettgewebe den Glukosebedarf im Bezug auf das Metabolom verändert, wodurch man die Ernährung dementsprechend anpassen kann.

## 5.3 Insulin

### 5.3.1 Acylcarnitine

Bei den NG zeigte sich ein leicht negativer Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Insulin und mittel- und langkettigen AC im dritten Trimester. Patienten mit unzureichenden Insulinmengen haben in der Regel höhere AC-Konzentrationen, da ein Insulinmangel die Mobilisierung von langkettigen Fettsäuren beeinflusst<sup>165</sup>. Hohe AC-Konzentrationen können aber auch zu einer IR führen. Nowak et al.<sup>166</sup> vermuten, dass dies vor allem für mittelkettige AC gilt. So fanden sie bei Nicht-Schwangeren überwiegend negative Zusammenhänge zwischen der IR und den Konzentrationen von AC C10 und AC C12. Bei Schwangeren fanden Sandler et al.<sup>108</sup> negative Zusammenhänge zwischen der IR und mittel- und langkettigen AC im dritten Trimester. Zu diesem Zeitpunkt korrelierten bei uns auch überwiegend die Konzentrationen von AC dieser Kettenlänge mit der Insulinkonzentration.

Bei den FL waren kaum Zusammenhänge mit den AC-Konzentrationen zu sehen. Dies kann daran liegen, dass man in FL höhere Insulinspiegel als bei NG findet, wodurch vermutlich weniger Fettsäuren durch Lipolyse und somit auch weniger AC durch Insulin mobilisiert werden müssen.

Außerdem findet durch die Akkumulation von langkettigen Fettsäuren eine unvollständige  $\beta$ -Oxidation statt, wodurch sich möglicherweise der Transportweg der Fettsäuren ändert<sup>137,167</sup>.

### 5.3.2 Lysophosphatidylcholine

Bei den NG korrelierten die Konzentrationen von vereinzelt LPC im dritten Trimester positiv mit der Insulinkonzentration.

Lysophospholipide modulieren Prozesse wie Entzündung, Insulinproduktion und Insulinempfindlichkeit durch ihre Wechselwirkung mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren<sup>144,168,169</sup>. Der positive Zusammenhang lässt sich dadurch erklären, dass LPC die Insulinproduktion steigern lassen können, was insbesondere auf

den IR Zustand zutrifft. Soga et al.<sup>145</sup> fanden heraus, dass LPC C16:0, LPC C18:0 und LPC C18:1 die pankreatische Insulinfreisetzung induzieren. Bei Wallace et al.<sup>170</sup> zeigte LPC C18:1 einen starken Zusammenhang mit der IR, wodurch sie vermuten, dass LPC C18:1 an der Entstehung dieser beteiligt ist. Dabei zeigte die Konzentration von LPC C18:1 auch bei uns einen positiven Zusammenhang mit der von Insulin.

Rauschert et al.<sup>171</sup> berichteten zudem von einem starken positiven Zusammenhang zwischen LPC C14:0 und der IR bei NG jungen Erwachsenen. Bei uns zeigte dessen Konzentration im dritten Trimester sogar den stärksten Zusammenhang mit der von Insulin.

Bei den FL war nur ein leichter positiver Zusammenhang mit den Konzentrationen der LPC im ersten Trimester zu sehen.

Da bei FL der Insulinspiegel ohnehin schon erhöht ist, bedarf es möglicherweise weniger LPC, die eine Insulinsekretion induzieren, da sie auch insgesamt reduzierte LPC-Konzentrationen haben<sup>148,149</sup>.

### 5.3.3 Nicht-veresterte Fettsäuren

Bei den NG zeigte sich im ersten Trimester ein negativer Zusammenhang mit den Konzentrationen von langkettigen Fettsäuren, der zum dritten Trimester hin schwächer wurde. Die Ölsäure- (C18:1), Linolsäure- (C18:2) und Arachidonsäure- (C20: 4) Konzentrationen waren sogar in beiden Trimestern mit der Insulinkonzentration gekoppelt. Dabei ist Ölsäure die am häufigsten vorkommende Fettsäure während der Schwangerschaft<sup>172</sup>.

In der frühen Schwangerschaft führt die erhöhte IS zu einer Hyperinsulinämie, welche die Aktivität der Lipoproteinlipase und die Lipogenese des Fettgewebes verursacht und dadurch zu einer Ansammlung von mütterlichen Fettdepots führt. Im letzten Trimester führt die steigende IR zu einer Beendigung der Fettansammlung, der Lipolyse von gespeichertem Fett und der Freisetzung von freien Fettsäuren aus diesen Speichern<sup>35,173,174</sup>. NEFA hingegen können eine IR induzieren, die  $\beta$ -Zell-Funktion beeinträchtigen und die Insulinsekretion erhöhen<sup>172,175–177</sup>.

Bei den FL waren keine Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von Insulin und NEFA zu sehen.

Bei einem erhöhten BMI, welcher eine höhere viszerale Fettansammlung ausdrückt, reagieren die vergrößerten Fettzellen weniger empfindlich auf die antilipolytische Wirkung von Insulin und die Lipolyse wird unterdrückt<sup>178</sup>. Dadurch wird die IR erhöht, es kommt zu einer viszeralen Fettablagerung und infolgedessen zu einer Abnahme der IS<sup>179</sup>.

Bei Sandler et al.<sup>108</sup> war die Fettsäurebiosynthese zwar eindeutig mit dem maternalen BMI korreliert, aber auch sie fanden keinen Zusammenhang zwischen NEFA und der IS/IR im dritten Trimester.

#### 5.3.4 Phosphatidylcholine

Bei den NG zeigten sich leicht negative Zusammenhänge zwischen den PC- und Insulinkonzentrationen im dritten Trimester.

Membranen eukaryotischer Zellen bestehen hauptsächlich aus fünf verschiedenen Phospholipid-Klassen und dem Sphingolipid Sphingomyelin<sup>180</sup>. PC sind die am häufigsten vorkommende Klasse und machen mehr als 50 % der Phospholipide in den meisten eukaryotischen Membranen aus<sup>181</sup>. Dadurch sind sie auch ein erforderlicher Bestandteil der LDL-Hülle<sup>182</sup>.

In den letzten beiden Schwangerschaftstrimestern steigt der LDL-Cholesterinspiegel an und führt zu einem erhöhten Fluss von Lipiden zur Plazenta<sup>183</sup>. Da Insulin die Sekretion von LDL durch Hepatozyten inhibiert, inhibiert es vermutlich auch die Sekretionsrate von PC<sup>184</sup>.

Burdge et al.<sup>185</sup> untersuchten Ratten während der Spätschwangerschaft und berichteten über einen Anstieg des hepatischen Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin, welche C16:0 an der ersten Position und eine PUFA an der zweiten Position enthielten.

Bei uns hatten die PC, deren Konzentrationen einen negativen Zusammenhang mit der Insulinkonzentration bei NG im letzten Trimester zeigten, auch überwiegend C16:0 an der ersten Position sowie fast die Hälfte eine PUFA an der zweiten Position.



Bei den FL waren positive Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von Insulin und überwiegend PC mit Diacyl-Bindungen im ersten Trimester zu sehen. Shokry et al.<sup>186</sup> berichteten zuvor über reduzierte Spiegel von Phospholipiden mit Diacyl-Bindungen bei FL GDM-Müttern.

Die hohen Insulinspiegel bei FL beeinflussen die Phospholipidzusammensetzung in der Erythrozytenmembran<sup>187</sup>. Diese beeinflusst wiederum auch die Wirkung von Insulin innerhalb der Skelettmuskeln<sup>188</sup>. Man fand heraus, dass der Gehalt an PUFA-enthaltenden-Phospholipiden im Muskel stark mit der IS des Muskels korreliert<sup>189</sup>. Erhöhte Anteile von PUFA in PC korrelieren zudem mit einer erhöhten IS bei nicht-diabetischen Patienten<sup>190</sup>. Clore et al.<sup>188</sup> fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der IS und den relativen Anteilen von C16:0 bis C18:0 in PC, aus welchen auch bei uns die meisten PC aufgebaut waren.

#### 5.3.5 Sphingomyeline

Bei den NG korrelierten im dritten Trimester die Konzentrationen von vereinzelt SM negativ mit der Insulinkonzentration.

SM sind nach PC die zweithäufigste Lipidunterklasse in Lipoproteinen<sup>191</sup>. Sie entstehen durch die Übertragung von Phosphocholin auf Ceramide, welche im Golgi-Apparat zu komplexen Sphingolipiden umgewandelt oder in anderen Kompartimenten durch Ceramidasen deacyliert werden<sup>180,192,193</sup>.

Wie bei den PC, kann der negative Zusammenhang mit SM möglicherweise dadurch entstehen, dass durch die Insulin-induzierte-LDL-Hemmung, auch die SM-Konzentrationen sinken.

Bei den FL korrelierten insbesondere im ersten Trimester die Konzentrationen vieler SM positiv mit der Insulinkonzentration.

FL haben im Allgemeinen einen höheren LDL-Spiegel und daher auch einen höheren SM- und Ceramidspiegel<sup>171</sup>. Dabei machen Ceramide, die in LDL verpackt sind, einen großen Teil der Adipositas-induzierten-IR aus und korrelieren auch mit deren Schwere<sup>193,194</sup>.

Die Bildung von Sphingolipiden und Ceramiden wird durch inflammatorische Zytokine, wie TNF- $\alpha$ , stimuliert, die aus Adipozyten freigesetzt werden und im Plasma von Typ-2-Diabetikern und FL erhöht sind<sup>195</sup>. Diese Entzündungsstoffe erhöhen selektiv den Sphingolipidweg, wodurch eine IR induziert wird<sup>194</sup>. Der positive Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von SM und Insulin bei FL im ersten Trimester könnte also auf eine, durch erhöhte SM, induzierte IR zurückzuführen sein.

Pietiläinen et al.<sup>148</sup> untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen FL und der Veränderung des Lipidprofils im Serum bei monozygoten Zwillingen. Hier korrelierten SM-Fettsäuren mit kurzer und mittlerer Kettenlänge positiv mit dem intraabdominalem Fett und der Insulinkonzentration. Die gleiche Sphingomyelin-Spezies SM (C18:1/18:1), die positiv mit dem intraabdominalen Fett korrelierte, korrelierte hier auch positiv mit der Nüchterninsulinkonzentration. Andere Sphingomyelin-Spezies, die 18:0, 18:1 und 20:0 Fettsäuren enthielten, korrelierten ebenfalls positiv mit der Insulinkonzentration. Bei uns waren die positiv korrelierten SM auch überwiegend aus diesen Fettsäuren aufgebaut.

### 5.3.6 Citratzyklus-Intermediate

Die Konzentrationen der Citratzyklus-Intermediate korrelierten überwiegend positiv mit der Insulinkonzentration. Dies wurde zum dritten Trimester hin stärker. Die Laktat-, Malat- und  $\alpha$ -Ketoglutaratsäurekonzentrationen zeigten dabei in beiden Trimestern und Gewichtsgruppen einen positiven Zusammenhang.

Insulin inhibiert die Gluconeogenese, wodurch weniger Citratzyklus-Intermediate zu Produktion von Glukose benötigt werden<sup>196</sup>. In der Spätschwangerschaft kommt es dann durch die IR zum Verlust der insulinvermittelten Suppression der Gluconeogenese und des mitochondrialen Citratzyklus-Metabolismus<sup>160</sup>.

Bei den NG zeigten die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im dritten Trimester signifikante Zusammenhänge mit der Insulinkonzentration.

Ähnliche Korrelation fanden auch Würtz et al.<sup>197</sup> bei nicht-schwangeren NG. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der IR und bestimmten Stoffwechselwegen. Dabei fanden sie eine Korrelation zwischen der IR und Laktat und Pyruvat.

Eine weitere Funktion von Insulin ist die Promotion der Glykolyse<sup>196</sup>. Dabei fällt das Coenzym NADH im Cytosol an, welches in die Atmungskette eingeschleust werden muss. Für den Transport in die mitochondrielle Matrix gibt es zwei Wege. Zum einen durch den Glycerin-3-Phosphat-Shuttle und zum anderen durch den Malat-Aspartat-Shuttle. Hier wird Malat im Austausch mit  $\alpha$ -Ketoglutar säure durch die innere mitochondrielle Membran transportiert<sup>180</sup>. Da deren Konzentrationen in beiden Gewichtsgruppen und Trimestern einen positiven Zusammenhang mit der Insulinkonzentration zeigten, könnte dies der bevorzugte Weg beim Transport von Reduktionsmitteln sein. Darüber hinaus ist  $\alpha$ -Ketoglutar säure ebenfalls in die Gluconeogenese und den glykogenen AA-Metabolismus involviert<sup>198</sup>.

Bei den FL waren die Zusammenhänge weniger stark als bei den NG. Hier korrelierten die Konzentrationen von 3-Methyl-2-Ketobutanoat und 3-Methyl-2-Ketopentanoat in beiden Trimestern und die Konzentration von 4-Methyl-2-Ketopentanoat im dritten Trimester positiv mit der Insulinkonzentration.

Diese sind Abbauprodukte der BCAA Val (glukogen), Ile (glukogen/ketogen) und Leu (ketogen) und lassen sich als Acetyl-CoA, Succinyl-CoA oder Acetessigsäure in mehrere Stoffwechselwege einspeisen<sup>199</sup>. Leu kann die Insulinsekretion aber auch auf direktem Wege stimulieren<sup>200</sup>.

### 5.3.7 Aminosäuren

Die Konzentrationen der AA korrelierten insbesondere bei den NG positiv mit der Insulinkonzentration. Im ersten Trimester zeigten vor allem die Konzentrationen von Ala und weiteren glukogenen AA, inklusive aller BCAA, einen positiven Zusammenhang. Im dritten Trimester hingegen zeigten fast nur noch die Konzentrationen von glukogenen AA einen positiven Zusammenhang mit der Insulinkonzentration.

Insgesamt sind die AA- und Proteinspiegel in der Schwangerschaft vermindert<sup>11,36</sup>. Vor allem im nüchternen Zustand verringert sich die Fett- und Proteinsynthese. Darüber hinaus ist der postabsorptive Fastenzustand aufgrund der Plazentaübertragung durch eine Hypoaminacidämie gekennzeichnet.

Der Ala-Spiegel ist besonders gering, da Ala eine Schlüsselvorstufe für die Glukosebildung über die Gluconeogenese der fetalen Leber darstellt<sup>11</sup>.

Um die Gluconeogenese zu hemmen, reduziert Insulin die Aufnahme von Ala aus der Leber. Bei längerem Fasten wird die Gluconeogenese zusätzlich durch eine verringerte Ala-Freisetzung reduziert<sup>201</sup>.

AA, die durch die Wirkung von Insulin aus Muskeln und anderen extrahepatischen Geweben freigesetzt werden, sind notwendige Vorläufer für die Gluconeogenese<sup>202</sup>. Ein Anstieg der AA im Blut kann aber auch umgekehrt sowohl die Insulin- als auch die Glukagonsekretion stimulieren<sup>203</sup>.

Sandler et al.<sup>108</sup> fanden in Ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen dem BMI und den Konzentrationen von Arg, Asp, Glu, Phe und BCAA im dritten Trimester. Diese sowie Ala und Pro zeigten bei ihnen aber alle eine negative Korrelation mit der IS. Liu et al.<sup>109</sup> fanden auch einen negativen Zusammenhang zwischen der IS und diesen AA sowie mit Tyr und His. Bei uns korrelierte die Konzentration der AA im dritten Trimester allerdings positiv mit der Insulinkonzentration, wenn sich auch weniger Zusammenhänge als im ersten Trimester zeigten.

Bei den FL waren im ersten Trimester kaum Zusammenhänge zu sehen, wohingegen im dritten Trimester unter anderem die Konzentrationen der BCAA (Val, Leu) und die der aromatischen AA (Phe, Tyr) einen positiven Zusammenhang mit der Insulinkonzentration zeigten. Diese sind bei FL im Allgemeinen höher und mit IR und anderen metabolischen Risikofaktoren assoziiert<sup>11,141,204,205</sup>. Eine Erhöhung des BCAA-Spiegels geht sogar häufig mit einem steigenden Risiko für IR und Typ-2-Diabetes mellitus einher<sup>206,207</sup>. Außerdem sind BCAA stark mit FL verbunden<sup>208</sup>. Würtz et al.<sup>197</sup> fanden einen positiven Zusammenhang zwischen BCAA, Tyr und der IR bei FL. Forlani et al.<sup>76</sup> konnten hingegen eine reduzierte Wirkung von Insulin auf die zirkulierenden BCAA bei FL, nicht-schwangeren Frauen zeigen. Allalou et al.<sup>209</sup> untersuchten in diesem Zusammenhang FL Mütter mit GDM 6-9 Wochen postpartum und fanden, wie wir auch, einen positiven Zusammenhang zwischen der Insulinkonzentration und den Konzentrationen von Leu, Tyr und Val im dritten Trimester.

Da vermutet wird, dass die IR der späten Schwangerschaft ähnlich der bei Typ 2 Diabetikern ist, kann man diese Ergebnisse möglicherweise vergleichen<sup>210</sup>.

### 5.3.8 Fazit

Da die Insulinkonzentration von der Höhe des Glukosespiegels abhängig ist, war es relevant, auch dessen Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen zu untersuchen. Dies geschah insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die Wirkung des Insulins im Verlauf der Schwangerschaft stark verändert und bei NG anders als bei FL ist, was auf unterschiedliche physiologische Mechanismen in der Schwangerschaft hindeutet.

Insulin hat unter anderem einen Einfluss auf die Glykogen- und Proteinsynthese sowie auf den Lipidstoffwechsel. Dabei ist die Insulinsekretion von Hormonen und einzelnen Stoffwechselprodukten abhängig.

Andere Studien haben bis jetzt überwiegend den Zusammenhang zwischen dem Metabolom und der Insulinkonzentration im IR Zustand untersucht, bei dem mehr Nährstoffe zur Verfügung stehen als im IS Zustand. Besonders interessant ist dabei die Studie von Sandler et al.<sup>108</sup>. Sie fanden ähnliche Zusammenhänge mit den AC- und NEFA-Konzentrationen wie wir.

Ein Zusammenhang, den man genauer erforschen könnte, ist der zwischen den SM- und PC-Konzentrationen (beides Bestandteile von LDL) und der Insulinkonzentration bei FL im ersten Trimester, da dieser sehr ausgeprägt ist und sich zum dritten Trimester hin abschwächt. Die Mechanismen für einen Zusammenhang im IS Zustand sind noch weitestgehend unbekannt.

Im Hinblick auf die Praxis könnte man die Stoffwechselprofile von Schwangeren schon im ersten Trimester genauer untersuchen, um das Risiko für eine erhöhte IR schon früher zu erkennen.

---

## 5.4 Stärken und Schwächen

Zur Einschätzung der Aussagekraft der Analyse werden im Folgenden die Stärken und Schwächen dargestellt.

Die Stärken bestehen zum einen aus der Verfügbarkeit detaillierter Stoffwechselfdaten zu mehreren Zeitpunkten während der Schwangerschaft und zum anderen aus der Bestimmung eines breiten Spektrums an verschiedenen Metaboliten. Eine weitere Stärke ist, dass sich die zwei Gewichtsgruppen trotz unterschiedlicher Größe (NG, n=136 & FL, n=59) in biologisch relevanten Parametern wie dem Alter (Durchschnitt 27,1 Jahre bei den NG und 28,1 Jahre bei den FL) und der Ethnizität (Anteil der hispanischen Frauen 36 % bei den NG und 37 % bei den FL) ähneln.

Es gibt auch einige Schwächen der Studie. Die Populationen haben keine hohen Fallzahlen und die Gruppe der NG ist mehr als halb so groß wie die der FL. Eine weitere Schwäche ist, dass in der Analyse nur der Querschnitt, nicht aber der longitudinale Verlauf betrachtet wurde, wodurch man keine Auswirkungen der glykämischen Parameter auf das Metabolom der Folgetrimester betrachten kann.

## 5.5 Ausblick

Die umfangreiche Untersuchung der Stoffwechselprofile bei Schwangeren und die Adjustierung der Daten für Alter und Ethnizität sowie die gleichzeitige Untersuchung für Glukose und Insulin machen die vorliegende Studie zu einer wesentlichen Erweiterung der bekannten Literatur. Die gemeinsame Betrachtung des ersten und des letzten Schwangerschaftstrimesters in Verbindung mit der Untersuchung von Unterschieden zwischen NG und FL ergeben ein vollständigeres und zuverlässigeres Bild der Zusammenhänge zwischen Metabolom und Glukose- und Insulinhaushalt.

In weiteren Studien sollten zur Sicherung und Prüfung der Ergebnisse die Fallzahlen deutlich erhöht und die Populationen besser balanciert werden. Ein Gruppen-Matching wäre hilfreich. Die Kausalität der biochemischen Ereignisse und deren Steuerung im vorliegenden Fall sollte das Ergebnis weiterer Untersuchungen sein. Aus solchen weiteren Untersuchungen sollen sich dann auch direkte Konsequenzen für Diagnostik und Therapie metabolischer Krankheiten bei Schwangeren ergeben.

---

**Literaturverzeichnis**

1. Kulling S. Metabolomics: Max Rubner-Institut. <https://www.mri.bund.de/de/institute/sicherheit-und-qualitaet-bei-obst-und-gemuese/forschungsprojekte/metabolomics/> [Zugriff: 15. Februar 2021].
2. Clish CB. Metabolomics: An emerging but powerful tool for precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2015;1(1):a000588.
3. Rauschert S, Kirchberg FF, Marchioro L, Koletzko B, Hellmuth C, Uhl O. Early Programming of Obesity Throughout the Life Course: A Metabolomics Perspective. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):201-209.
4. Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass Spectrom Rev.* 2007;26(1):51-78.
5. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, Cheng LL. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(3):520-525.
6. Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. Metabolomics: A global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:653-683.
7. Zhao X, Fritsche J, Wang J, Chen J, Rittig K, Schmitt-Kopplin P, Fritsche A, Häring H-U, Schleicher ED, Xu G, Lehmann R. Metabonomic fingerprints of fasting plasma and spot urine reveal human pre-diabetic metabolic traits. *Metabolomics.* 2010;6(3):362-374.
8. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):263-269.
9. Roberts LD, Souza AL, Gerszten RE, Clish CB. Targeted metabolomics. *Curr Protoc Mol Biol.* 2012;98(1):30.2.
10. Cunningham F, Lenevo K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. Williams Obstetrics: 22nd Edition. USA: McGraw Hill Professional, 2005.
11. Blackburn ST. Maternal, fetal, & neonatal physiology: A clinical perspective. 4. ed. Maryland Heights MO: Elsevier Saunders, 2013.
12. Berggren EK, Presley L, Amini SB, Hauguel-De Mouzon S, Catalano PM. Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia.* 2015;58(7):1561-1568.
13. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(suppl):1218-1225.
14. Villar J, Cogswell M, Kestler E, Castillo P, Menendez R, Repke JT. Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1344-1352.
15. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(1):59-65.
16. Conn JW, Newburgh LH. The glycemic response to isoglucogenic quantities of protein and carbohydrate. *J Clin Invest.* 1936;15(6):665-671.



17. Otto H, Bleyer G, Pennartz M, Sabin G, Schauburger G, Spaethe R. Kohlenhydrataustausch nach biologischen Äquivalenten: In: Otto H, Spaethe R (Hg). *Diätetik bei Diabetes mellitus*. Hans Huber, Bern. 1973:41-50.
18. Jenkins DJ, Wolever TM, Jenkins AL, Thorne MJ, Lee R, Kalmusky J, Reichert R, Wong GS. The glycaemic index of foods tested in diabetic patients: A new basis for carbohydrate exchange favouring the use of legumes. *Diabetologia*. 1983;24(4):257-264.
19. McGowan CA, McAuliffe FM. The influence of maternal glycaemia and dietary glycaemic index on pregnancy outcome in healthy mothers. *Br J Nutr*. 2010;104(2):153-159.
20. H. Hauner. Glykämischer Index und glykämische Last: relevant für die Gesundheit? *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2009;31:42-48.
21. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A. Glycemic index: overview of implications in health and disease. 2002;76 (suppl):266–73.
22. Wolever TMS. Physiological mechanisms and observed health impacts related to the glycaemic index: Some observations. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2006;30 (suppl):72-78.
23. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn, 2017.
24. Clapp III JF. Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002;61(1):45-50.
25. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of Fetal Macrosomia to Maternal Postprandial Glucose Control During Pregnancy. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1251-1257.
26. Pedersen J, Bojsen-Møller B, Poulsen H. Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. *European Journal of Endocrinology*. 1954;15(1):33-52.
27. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes: The HAPO Study Cooperative Research Group. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2008;63(10):615-616.
28. Schafer-Graf UM, Dupak J, Vogel M, Dudenhausen JW, Kjos SL, Buchanan TA, Vetter K. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinat Med*. 1998;26(1):27-36.
29. Scholl TO. Maternal Glucose Concentration Influences Fetal Growth, Gestation, and Pregnancy Complications. *American Journal of Epidemiology*. 2001;154(6):514-520.
30. Moses RG, Megan L, Davis WS, Coleman KJ, Tapsell LC, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low-glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;(84):807-812.
31. Okubo H, Crozier SR, Harvey NC, Godfrey KM, Inskip HM, Cooper C, Robinson SM. Maternal dietary glycemic index and glycemic load in early pregnancy are associated with offspring adiposity in childhood: The Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(2):676-683.

32. Zhang R, Han S, Chen G-C, Li Z-N, Silva-Zolezzi I, Parés GV, Wang Y, Qin L-Q. Effects of low-glycemic-index diets in pregnancy on maternal and newborn outcomes in pregnant women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):167-177.
33. Moses RG, Casey SA, Quinn EG, Cleary JM, Tapsell LC, Milosavljevic M, Petocz P, Brand-Miller JC. Pregnancy and Glycemic Index Outcomes study: Effects of low glycemic index compared with conventional dietary advice on selected pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):517-523.
34. Kenshole AB. Chapter 2 - Diabetes and Pregnancy. In: Burrow GN, Duffy TP, Copel JA, eds. *Medical complications during pregnancy*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2004:15-42.
35. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1996;23(1):1-10.
36. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):66-71.
37. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, B. Amini S, Sims EA. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(4):913-919.
38. Longo N, Di Amat San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142(2):77-85.
39. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 (suppl 1):47-51.
40. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SS. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;136(4):483-488.
41. Freinkel N, Phelps RL, Metzger BE. Intermediary Metabolism During Normal Pregnancy. In: Sutherland HW, ed. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Berlin: Springer, 1979:1-31.
42. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N. Accelerated starvation in late pregnancy: A comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):1015-1020.
43. Metzger BE, Freinkel N. Accelerated starvation in pregnancy: Implications for dietary treatment of obesity and gestational diabetes mellitus. *Biol Neonate*. 1987;51(2):78-85.
44. Plum L, Belgardt BF, Brüning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1761-1766.
45. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy D S J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01-03.
46. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):1008-1014.

47. Stanley K, Fraser R, Bruce C. Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(7):756-759.
48. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *The Lancet.* 1936;230:127-130.
49. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *J Nutr.* 2003;133 (suppl)(5):1674–1683.
50. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115(3):485-491.
51. Zeitler PS, Nadeau KJ. Insulin Resistance: Childhood Precursors of Adult Disease: Springer, 2019.
52. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A Balanced Overview. *Diabetes Care.* 1992;15(3):318-368.
53. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010;140(3):365-371.
54. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):341-347.
55. Kalkhoff RK, Richardson BL, BECK P. Relative Effects of Pregnancy, Human Placental Lactogen and Prednisolone on Carbohydrate Tolerance in Normal and Subclinical Diabetic Subjects. *Diabetes.* 1969;18(3):153-163.
56. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. *Br Med J.* 1970;1(5697):657-659.
57. Costrini NV, Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy, estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest.* 1971;50(5):992-999.
58. Rushakoff RJ, Kalkhoff RK. Effects of Pregnancy and Sex Steroid Administration on Skeletal Muscle Metabolism in the Rat. *Diabetes.* 1981;30(7):545-550.
59. Beck P, Daughaday WH. Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *J Clin Invest.* 1967;46(1):103-110.
60. Turtle JR, KIPNIS DM. The lipolytic action of human placental lactogen on isolated fat cells. *Biochim Biophys Acta.* 1967;144(3):583-593.
61. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, Garrity M, Draznin B, Friedman JE. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):512-517.
62. Williams C, Coltart TM. Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85(1):43-46.
63. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1985;76(1):149-155.

- 
64. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):e214-223.
65. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419.
66. Sokup A, Ruszkowska-Ciastek B, Gralczyk K, Walentowicz M, Szymanski M, Rosc D. Insulin resistance as estimated by the homeostatic method at diagnosis of gestational diabetes: estimation of disease severity and therapeutic needs in a population-based study. *BMC Endocrine Disorders.* 2013;13(21):1-9.
67. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol.* 1993;137:959-965.
68. World Health Organization. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.
69. WHO BMI classification. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi#> [Zugriff: 15. Februar 2021].
70. World Health Organization. Obesity and Overweight factsheet from the WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Zugriff: 15. Februar 2021].
71. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):786-794.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):210-212.
73. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2169-2180.
74. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008;29(3):274-281.
75. Schmatz M, Madan J, Marino T, Davis J. Maternal obesity: The interplay between inflammation, mother and fetus. *J Perinatol.* 2010;30(7):441-446.
76. Forlani G, Vannini P, Marchesini G, Zoli M, Ciavarella A, Pisi E. Insulin-Dependent Metabolism of Branched-Chain Amino Acids in Obesity. *Metabolism.* 1984;33(2):147-150.
77. Genova M, Todorova-Ananieva K., Tzatchev K. Impact of Body Mass Index on Insulin Sensivity/Resistance on pregnant woman with and without gestational diabetes mellitus. *Acta Medica Bulgarica.* 2013;Vol. XL(2):60-67.

78. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, Yasui T, Irahara M. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(6):343-349.
79. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: Modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):255-275.
80. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Leptin and adiponectin in the female life course. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(5):381-387.
81. Hamed EA, Zakary MM, Ahmed NS, Gamal RM. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: Relation to ghrelin and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):434-441.
82. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, Courten M de, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: Cross sectional study. *BMJ.* 1996;313(7063):965-969.
83. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, Cotton DB. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3):979-983.
84. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: A longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol.* 1997;47(1):101-106.
85. Moore LE, ed. *Diabetes in Pregnancy: The Complete Guide to Management.* Cham: Springer International Publishing, 2018.
86. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2005;5(4):278-281.
87. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-1935.
88. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2120-2124.
89. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2583-2589.
90. Yogev Y, Langer O, Xenakis EMJ, Rosenn B. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):29-34.
91. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):359-372.
92. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):219-224.
93. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):7.

94. Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. The Prevalence of Gestational Diabetes. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(24):412-418.
95. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia.* 2016;59(7):1403-1411.
96. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinology and metabolism clinics.* 2001;30(4):801-815.
97. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2016;11 (suppl 2)(2):182-194.
98. Deutsche Diabetesgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2. Auflage. Praxisempfehlung.
99. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-650.
100. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):479-487.
101. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, Beck-Nielsen H. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):239-244.
102. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. The Risks Associated With Obesity in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(16):276-283.
103. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):419-433.
104. Chu SY, Callaghan WM, Bish CL, D'Angelo D. Gestational weight gain by body mass index among US women delivering live births, 2004-2005: fueling future obesity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2009;200(3):271-e1.
105. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2006;195(4):1100-1103.
106. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, Mouzon SH de, Amini SB. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1303-1313.
107. Scholtens DM, Muehlbauer MJ, Daya NR, Stevens RD, Dyer AR, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Bain JR, Lowe WL. Metabolomics reveals broad-scale metabolic perturbations in hyperglycemic mothers during pregnancy. *Diabetes Care.* 2014;37(1):158-166.

108. Sandler V, Reissetter AC, Bain JR, Muehlbauer MJ, Nodzenski M, Stevens RD, Ilkayeva O, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Scholtens DM, Lowe WL. Associations of maternal BMI and insulin resistance with the maternal metabolome and newborn outcomes. *Diabetologia*. 2017;60(3):518-530.
109. Liu Y, Kuang A, Talbot O, Bain JR, Muehlbauer MJ, Hayes MG, Ilkayeva OR, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Scholtens DM, Lowe WL. Metabolomic and genetic associations with insulin resistance in pregnancy. *Diabetologia*. 2020;63(9):1783-1795.
110. Marchioro L, Geraghty AA, Uhl O, Shokry E, O'Brien EC, Koletzko B, McAuliffe FM. Effect of a low glycaemic index diet during pregnancy on maternal and cord blood metabolomic profiles: results from the ROLO randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16(1):1-11.
111. *NDSR Software*.
112. Lindsay KL, Hellmuth C, Uhl O, Buss C, Wadhwa PD, Koletzko B, Entringer S. Longitudinal Metabolomic Profiling of Amino Acids and Lipids across Healthy Pregnancy. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145794.
113. Hellmuth C, Lindsay KL, Uhl O, Buss C, Wadhwa PD, Koletzko B, Entringer S. Maternal Metabolomic Profile and Fetal Programming of Offspring Adiposity: Identification of Potentially Protective Lipid Metabolites. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(1):1700889.
114. Harder U, Koletzko B, Peissner W. Quantification of 22 plasma amino acids combining derivatization and ion-pair LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011;879(7-8):495-504.
115. Birkler RI, Stottrup NB, Hermannson S, Nielsen TT, Gregersen N, Bothker HE. A UPLC-MS/MS application for profiling of intermediate energy metabolites in microdialysis samples—a method for high throughput. *J Pharm Biomed Anal*. 2010;53:983-990.
116. Luo B, Groenke K, Takors R, Wandrey C, Oldiges M. Simultaneous determination of multiple intracellular metabolites in glycolysis, pentose phosphate pathway and tricarboxylic acid cycle by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2007;1147:153-164.
117. Hellmuth C, Weber M, Koletzko B, Peissner W. Nonesterified fatty acid determination for functional lipidomics: Comprehensive ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantitation, qualification, and parameter prediction. *Anal Chem*. 2012;84(3):1483-1490.
118. Mittag H-J, Schüller K. Statistik: Eine Einführung mit interaktiven Elementen. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Spektrum, 2020.
119. Du H, van der A DL, van Bakel MME, van der Kallen CJH, Blaak EE, van Greevenbroek MMJ, Jansen EH, Nijpels G, Da Stehouwer C, Dekker JM, Feskens EJM. Glycemic index and glycemic load in relation to food and nutrient intake and metabolic risk factors in a Dutch population. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):655-661.
120. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2008;87 (suppl)(1):269–274.

121. Radulian G, Rusu E, Dragomir A, Posea M. Metabolic effects of low glycaemic index diets. *Nutrition Journal*. 2009;8(1):1-8.
122. Hernández-Alonso P, Giardina S, Cañueto D, Salas-Salvadó J, Cañellas N, Bulló M. Changes in Plasma Metabolite Concentrations after a Low-Glycemic Index Diet Intervention. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(1):e1700975.
123. Ludwig DS. Dietary Glycemic Index and Obesity. *J Nutr*. 2000;130(suppl)(2):280–283.
124. Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, Leung K, Hafner AR, Ockene IS. Association between Carbohydrate Intake and Serum Lipids. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(2):155-163.
125. Viguiliouk E, Nishi SK, Wolever TMS, Sievenpiper JL. Point: Glycemic Index—An important but oft misunderstood marker of carbohydrate quality. *Cereal Foods World*. 2018;63(4):158-164.
126. Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(suppl)(1):290–298.
127. Wolever TMS, Jenkins DJA, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:846-854.
128. Walsh JM, McGowan CA, Mahony R, Foley ME, McAuliffe FM. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): Randomised control trial. *BMJ*. 2012;345:e5605.
129. Catalano, PM, Tyzbit, ED, Wolfe, RR, Calles, JORGE, Roman, NM, Amini, SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1993;264(1):60-67.
130. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, Hauner H, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Röbl-Mathieu M, Schiffner U, Vetter K, Weißenborn A, Wöckel A. Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy - Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start - Young Family Network. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018;78(12):1262-1282.
131. Louie JCY, Brand-Miller JC, Markovic TP, Ross GP, Moses RG. Glycemic index and pregnancy: A systematic literature review. *J Nutr Metab*. 2010;2010:282464.
132. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3345-3355.
133. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J*. 2002;361(3):417-429.
134. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr*. 1998;18(1):39-61.
135. Gaetano AD, Mingrone G, Castagneto M, Calvani M. Carnitine Increases Glucose Disposal in Humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18(4):289-295.



136. Metzger BE, Unger RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and amino acids in response to a "mixed meal" in late pregnancy. *Metabolism*. 1977;26(2):151-156.
137. Mihalik SJ, Goodpaster BH, Kelley DE, Chace DH, Vockley J, Toledo FGS, DeLany JP. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipototoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1695-1700.
138. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002;19(1):43-55.
139. Ryckman KK, Donovan BM, Fleener DK, Bedell B, Borowski KS. Pregnancy-Related Changes of Amino Acid and Acylcarnitine Concentrations: The Impact of Obesity. *AJP Rep*. 2016;6(3):e329-336.
140. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, Bain J, Stevens R, Dyck JRB, Newgard CB, Lopaschuk GD, Muoio DM. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*. 2008;7(1):45-56.
141. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9(4):311-326.
142. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England Journal of Medicine*. 1989;320(14):915-924.
143. Yea K, Kim J, Yoon JH, Kwon T, Kim JH, Lee BD, Lee H-J, Lee SJ, Kim J-I, Lee TG, Baek M-C, Park HS, Park KS, Ohba M, Suh P-G, Ryu SH. Lysophosphatidylcholine activates adipocyte glucose uptake and lowers blood glucose levels in murine models of diabetes. *J Biol Chem*. 2009;284(49):33833-33840.
144. Fujimoto WY, Metz SA. Phasic effects of glucose, phospholipase A2, and lysophospholipids on insulin secretion. *Endocrinology*. 1987;120(5):1750-1757.
145. Soga T, Ohishi T, Matsui T, Saito T, Matsumoto M, Takasaki J, Matsumoto S-I, Kamohara M, Hiyama H, Yoshida S, Momose K, Ueda Y, Matsushima H, Kobori M, Furuichi K. Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;326(4):744-751.
146. Sekas G, Patton GM, Lincoln EC, Robins SJ. Origin of plasma lysophosphatidylcholine: Evidence for direct hepatic secretion in the rat. *J Lab Clin Med*. 1985;105(2):190-194.
147. Alberghina M, Infarinato S, Anfuso CD, Lupo G. 1-Acyl-2-lysophosphatidylcholine transport across the blood-retina and blood-brain barrier. *FEBS Letters*. 1994;351(2):181-185.

148. Pietiläinen KH, Sysi-Aho M, Rissanen A, Seppänen-Laakso T, Yki-Järvinen H, Kaprio J, Oresic M. Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects--a monozygotic twin study. *PLoS One*. 2007;2(2):e218.
149. Heimerl S, Fischer M, Baessler A, Liebisch G, Siguener A, Wallner S, Schmitz G. Alterations of plasma lysophosphatidylcholine species in obesity and weight loss. *PLoS One*. 2014;9(10):e111348.
150. Dudzik D, Zorawski M, Skotnicki M, Zarzycki W, Kozłowska G, Bibik-Malinowska K, Vallejo M, García A, Barbas C, Ramos MP. Metabolic fingerprint of Gestational Diabetes Mellitus. *J Proteomics*. 2014;103:57-71.
151. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938-948.
152. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res*. 2006;65 (suppl 3):59-64.
153. Zorzano A, Lasuncion MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism*. 1986;35(4):297-303.
154. Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis, and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. *J Clin Invest*. 1969;48(12):2260-2272.
155. Bogardus C, Lillioja S, Bennett PH. Pathogenesis of NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1991;14(7):685-690.
156. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4(1):177-197.
157. Murray RK. Harper's illustrated biochemistry. 26. ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2003.
158. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71 (suppl)(5):1256–1261.
159. Sparks LM, Xie H, Koza RA, Mynatt R, Hulver MW, Bray GA, Smith SR. A High-Fat Diet Coordinately Downregulates Genes Required for Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Skeletal Muscle. *Diabetes*. 2005;54(7):1926-1933.
160. Satapati S, Sunny NE, Kucejova B, Fu X, He TT, Méndez-Lucas A, Shelton JM, Perales JC, Browning JD, Burgess SC. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *J Lipid Res*. 2012;53(6):1080-1092.
161. Watford M. The urea cycle: Teaching intermediary metabolism in a physiological setting. *BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY EDUCATION*. 2003;31(5):289-297.
162. Chevalier S, Burgess SC, Malloy CR, Gougeon R, Marliss EB, Morais JA. The greater contribution of gluconeogenesis to glucose production in obesity is related to increased whole-body protein catabolism. *Diabetes*. 2006;55(3):675-681.

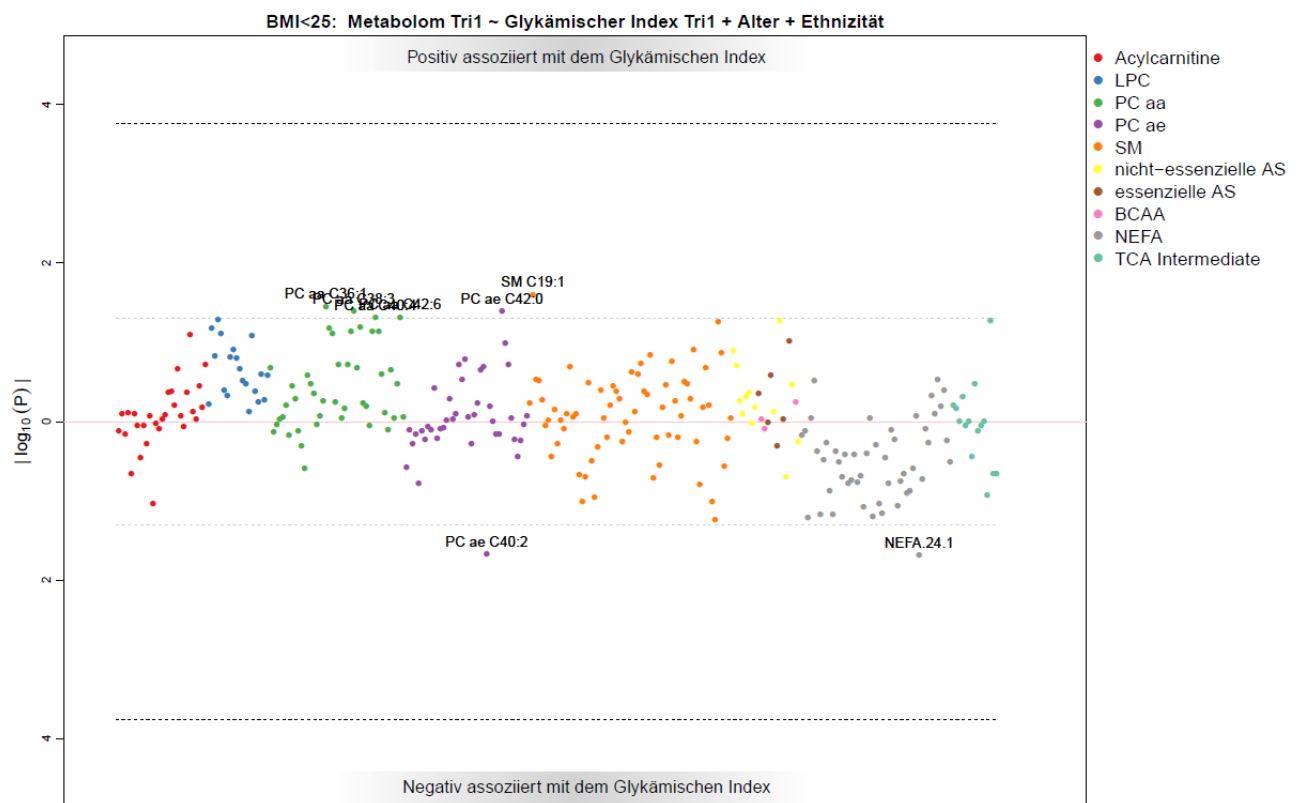
163. Elshorbagy AK, Smith AD, Kozich V, Refsum H. Cysteine and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(3):473-481.
164. Olefsky JM. Comparison of the effects of insulin and insulin-like agents on different aspects of adipocyte metabolism. *Hormone and Metabolic Research*. 1979;11(3):209-213.
165. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine Metabolism and Deficit - When Supplementation is Necessary? *CPB*. 2003;4(3):211-219.
166. Nowak C, Hetty S, Salihovic S, Castillejo-Lopez C, Ganna A, Cook NL, Broeckling CD, Prenni JE, Shen X, Giedraitis V. Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10.
167. Sharma S, Black SM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function and cardiovascular disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2009;6(1-4):e31-39.
168. Fujimoto WY, Teague J. Phasic effects of glucose, p-hydroxymercuribenzoate, and lysophosphatidylcholine on insulin secretion from HIT cells. *Diabetes*. 1989;38(5):625-628.
169. Grzelczyk A, Gendaszewska-Darmach E. Novel bioactive glycerol-based lysophospholipids: New data -- new insight into their function. *Biochimie*. 2013;95(4):667-679.
170. Wallace M, Morris C, O'Grada CM, Ryan M, Dillon ET, Coleman E, Gibney ER, Gibney MJ, Roche HM, Brennan L. Relationship between the lipidome, inflammatory markers and insulin resistance. *Mol Biosyst*. 2014;10(6):1586-1595.
171. Rauschert S, Uhl O, Koletzko B, Kirchberg F, Mori TA, Huang R-C, Beilin LJ, Hellmuth C, Oddy WH. Lipidomics Reveals Associations of Phospholipids With Obesity and Insulin Resistance in Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):871-879.
172. Brelje TC, Bhagroo NV, Stout LE, Sorenson RL. Prolactin and oleic acid synergistically stimulate  $\beta$ -cell proliferation and growth in rat islets. *Islets*. 2017;9(4):e1330234.
173. Knopp RH. Hormone-mediated Changes in Nutrient Metabolism in Pregnancy: A Physiological Basis for Normal Fetal Development. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;817:251-271.
174. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(2):109-127.
175. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846.
176. Sivan E. Free Fatty Acids and Insulin Resistance during Pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(7):2338-2342.
177. Poyntout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(3):351-366.

178. Arner P, Bolinder J, Engfeldt P, Hellmér J, Ostman J. Influence of obesity on the antilipolytic effect of insulin in isolated human fat cells obtained before and after glucose ingestion. *J Clin Invest.* 1984;73(3):673-680.
179. Lim S, Choi SH, Park YJ, Park KS, Lee HK, Jang HC, Cho NH, Metzger BE. Visceral fatness and insulin sensitivity in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(2):348-353.
180. Rasso J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Biochemie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012.
181. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: Where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(2):112-124.
182. Noga AA, Vance DE. A gender-specific role for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase-derived phosphatidylcholine in the regulation of plasma high density and very low density lipoproteins in mice. *J Biol Chem.* 2003;278(24):21851-21859.
183. Pusukuru R, Shenoi AS, Kyada PK, Ghodke B, Mehta V, Bhuta K, Bhatia A. Evaluation of Lipid Profile in Second and Third Trimester of Pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):QC12-16.
184. Mangiapane EH, Brindley DN. Effects of dexamethasone and insulin on the synthesis of triacylglycerols and phosphatidylcholine and the secretion of very-low-density lipoproteins and lysophosphatidylcholine by monolayer cultures of rat hepatocytes. *Biochem. J.* 1986;233(1):151-160.
185. Burdge GC, Hunt AN, Postle AD. Mechanisms of hepatic phosphatidylcholine synthesis in adult rat: Effects of pregnancy. *Biochem. J.* 1994;303(3):941-947.
186. Shokry E, Marchioro L, Uhl O, Bermúdez MG, García-Santos JA, Segura MT, Campoy C, Koletzko B. Impact of maternal BMI and gestational diabetes mellitus on maternal and cord blood metabolome: results from the PREOBE cohort study. *Acta Diabetol.* 2019;56(4):421-430.
187. Younsi M, Quilliot D, Al-Makdissy N, Drouin P, Donner M, Ziegler O. Erythrocyte membrane phospholipid composition is related to hyperinsulinemia in obese nondiabetic women: effects of weight loss. *Metabolism.* 2002;51(10):1261-1268.
188. Clore JN, Li J, Gill R, Gupta S, Spencer R, Azzam A, Zuelzer W, Rizzo WB, Blackard WG. Skeletal muscle phosphatidylcholine fatty acids and insulin sensitivity in normal humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 1998;275(4):e665-670.
189. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW. Influence of Dietary Fat Composition on Development of Insulin Resistance in Rats: Relationship to Muscle Triglyceride and -3 Fatty Acids in Muscle Phospholipid. *Diabetes.* 1991;40(2):280-289.
190. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids. *The New England Journal of Medicine.* 1993;328(4):238-244.

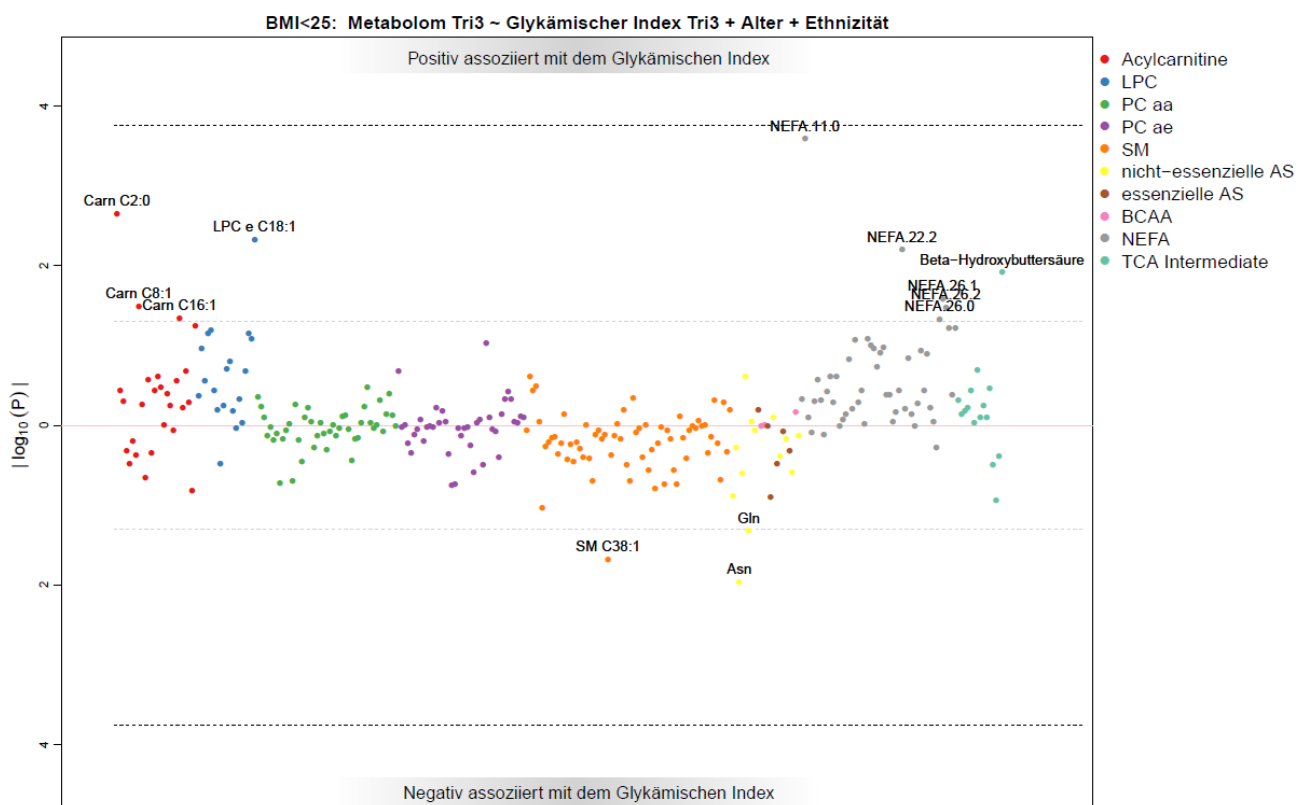
191. Yang P, Belikova NA, Billheimer J, Rader DJ, Hill JS, Subbaiah PV. Inhibition of endothelial lipase activity by sphingomyelin in the lipoproteins. *Lipids*. 2014;49(10):987-996.
192. Gault CR, Obeid LM, Hannun YA. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv Exp Med Biol*. 2010;688:1-23.
193. Summers SA, Goodpaster BH. CrossTalk proposal: Intramyocellular ceramide accumulation does modulate insulin resistance. *J Physiol (Lond)*. 2016;594(12):3167-3170.
194. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(10):538-550.
195. Holland WL, Summers SA. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: New insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr Rev*. 2008;29(4):381-402.
196. Qaid MM, Abdelrahman MM, Gonzalez-Redondo P. Role of insulin and other related hormones in energy metabolism - A review. *Cogent Food & Agriculture*. 2016;2(1):1267691.
197. Würtz P, Mäkinen V-P, Soinen P, Kangas AJ, Tukiainen T, Kettunen J, Savolainen MJ, Tammelin T, Viikari JS, Rönkä T, Kähönen M, Lehtimäki T, Ripatti S, Raitakari OT, Järvelin M-R, Ala-Korpela M. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61(6):1372-1380.
198. Wu N, Yang M, Gaur U, Xu H, Yao Y, Li D. Alpha-ketoglutarate: physiological functions and applications. *Biomolecules & therapeutics*. 2016;24(1):1.
199. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-Chain Amino Acids: Enzyme and Substrate Regulation. *J Nutr*. 2006;136 (suppl 1):207–211.
200. Lynch CJ, Patson BJ, Anthony J, Vaval A, Jefferson LS, Vary TC. Leucine is a direct-acting nutrient signal that regulates protein synthesis in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(3):e503-13.
201. Philip Felig. The Glucose-Alanine Cycle. *Metabolism*. 1973;22(2):179-207.
202. McKee T, McKee JR. Biochemistry: The molecular basis of life. Sixth edition, 2016.
203. Dashty M. A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(15):1339-1352.
204. Wiklund P, Zhang X, Pekkala S, Autio R, Kong L, Yang Y, Keinänen-Kiukaanniemi S, Alen M, Cheng S. Insulin resistance is associated with altered amino acid metabolism and adipose tissue dysfunction in normoglycemic women. *Sci Rep*. 2016;6:24540.
205. Yoon M-S. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*. 2016;8(7).
206. Giesbertz P, Daniel H. Branched-chain amino acids as biomarkers in diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):48-54.
207. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):606-614.

208. Morris C, O'Grada C, Ryan M, Roche HM, Gibney MJ, Gibney ER, Brennan L. The relationship between BMI and metabolomic profiles: A focus on amino acids. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(4):634-638.
209. Allalou A, Nalla A, Prentice KJ, Liu Y, Zhang M, Dai FF, Ning X, Osborne LR, Cox BJ, Gunderson EP. A predictive metabolic signature for the transition from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(9):2529-2539.
210. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30 (suppl 2):112-119.

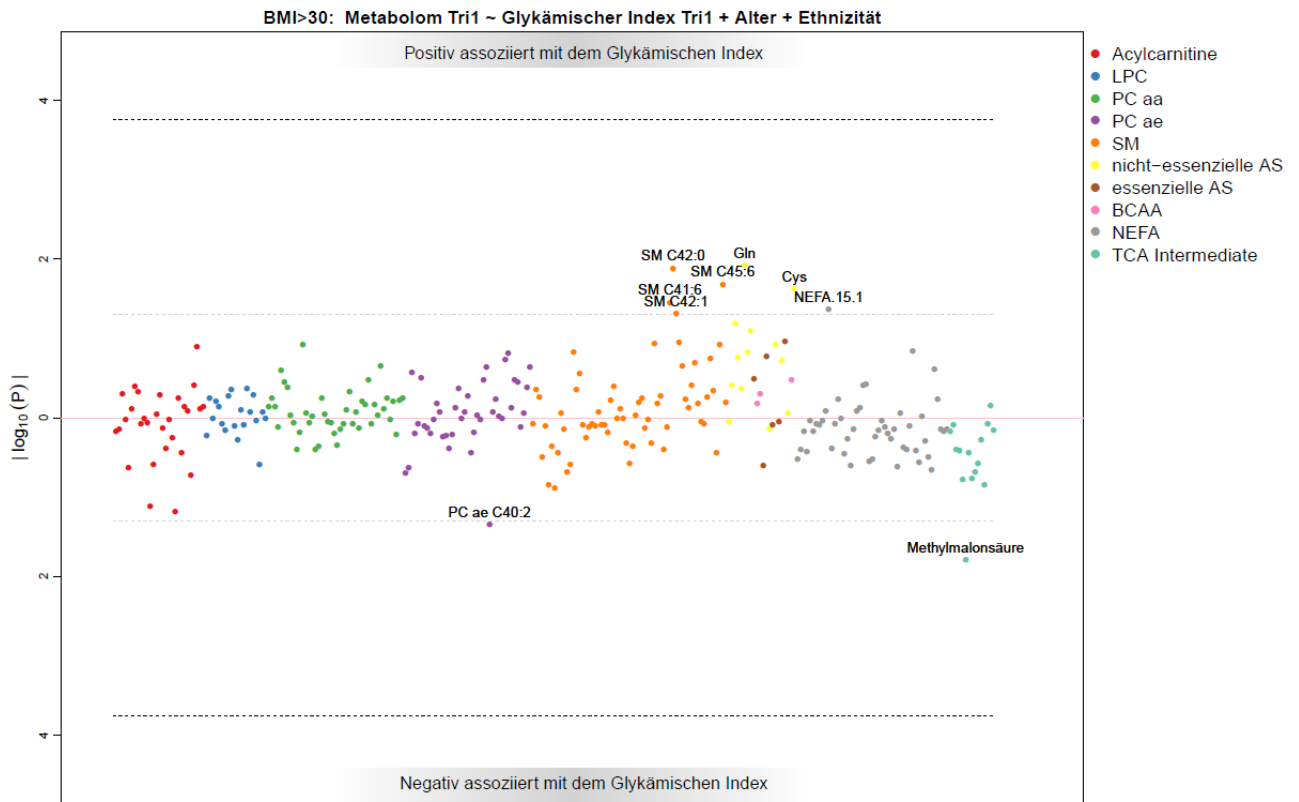
## Anhang



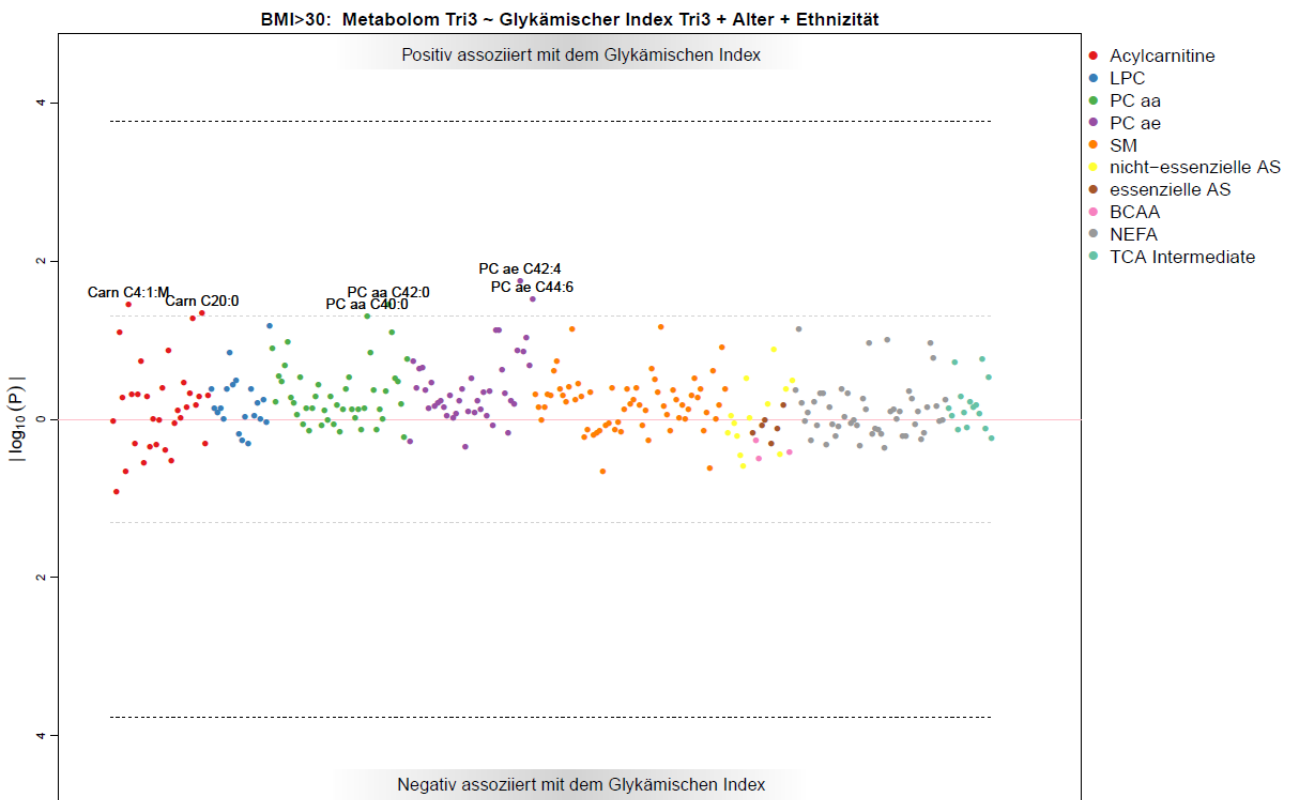
**Abb. 1: Zusammenhang zwischen GI und Metabolitenkonzentrationen bei NG im ersten Trimester**  
dünne gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dicke gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



**Abb. 2: Zusammenhang zwischen GI und Metabolitenkonzentrationen bei NG im dritten Trimester**  
dünne gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dicke gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



**Abb. 3: Zusammenhang zwischen GI und Metabolitenkonzentrationen bei FL im ersten Trimester**  
*dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur*

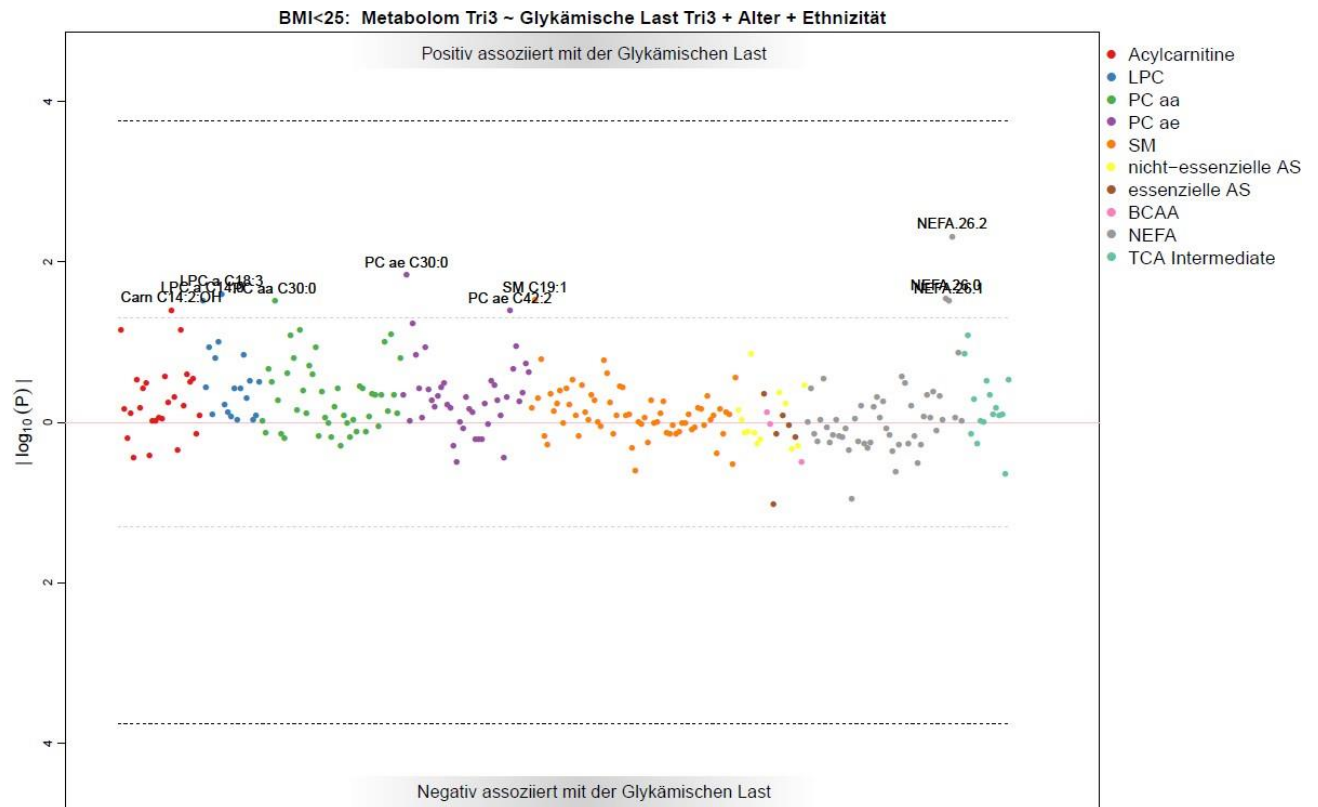


**Abb. 4: Zusammenhang zwischen GI und Metabolitenkonzentrationen bei FL im dritten Trimester**  
*dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur*





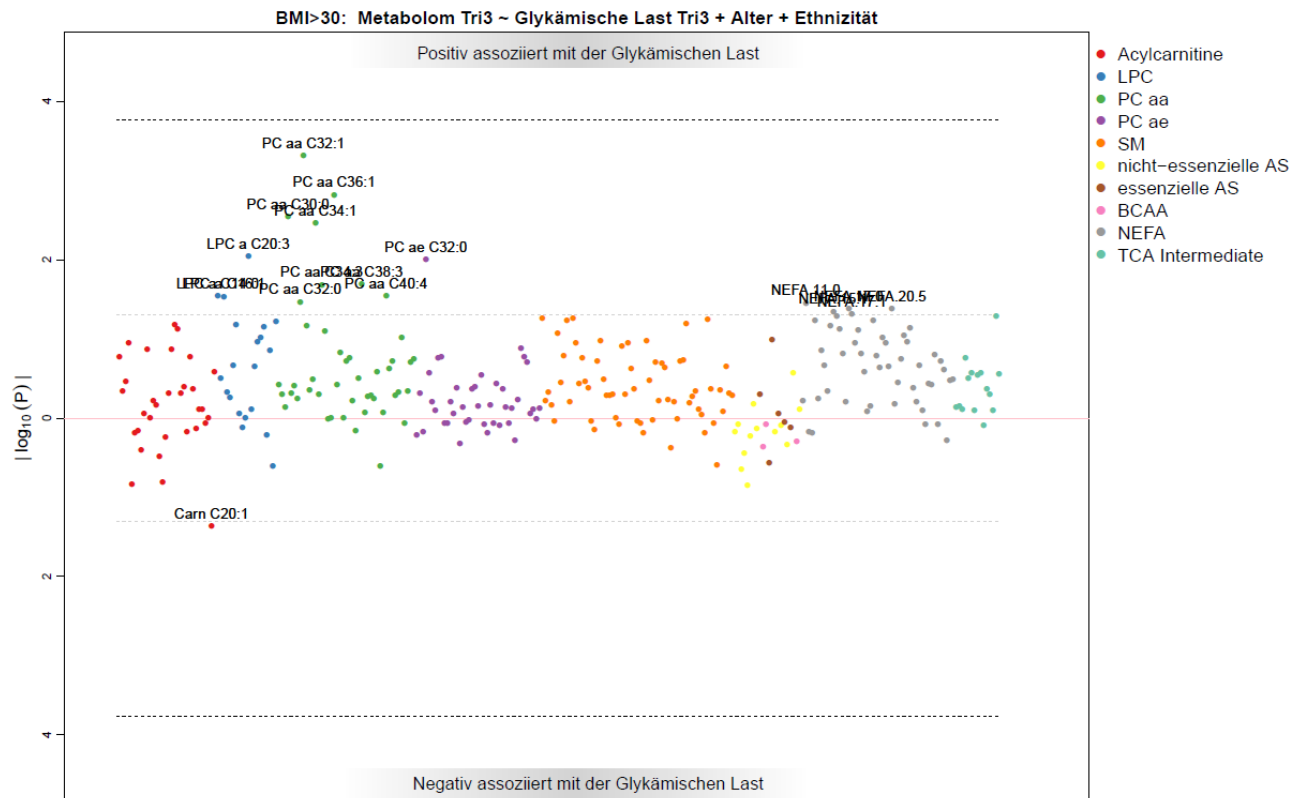
**Abb. 5: Zusammenhang zwischen GL und Metabolitenkonzentrationen bei NG im ersten Trimester**  
*dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur*



**Abb. 6: Zusammenhang zwischen GL und Metabolitenkonzentrationen bei NG im dritten Trimester**  
*dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur*



**Abb. 7: Zusammenhang zwischen GL und Metabolitenkonzentrationen bei FL im ersten Trimester**  
 dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



**Abb. 8: Zusammenhang zwischen GL und Metabolitenkonzentrationen bei FL im dritten Trimester**  
 dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur

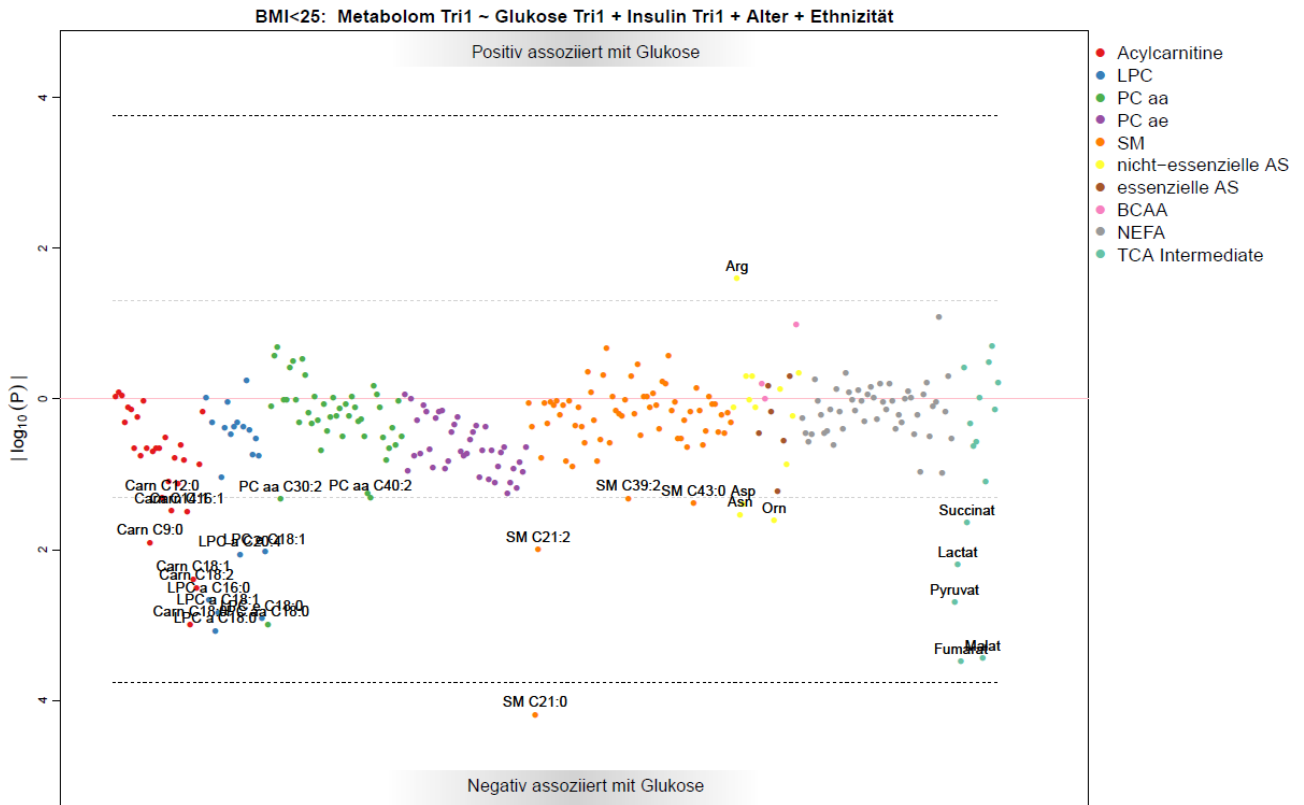


Abb. 9: Zusammenhang zwischen Glukose- und Metabolitenkonzentrationen bei NG im ersten Trimester dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur

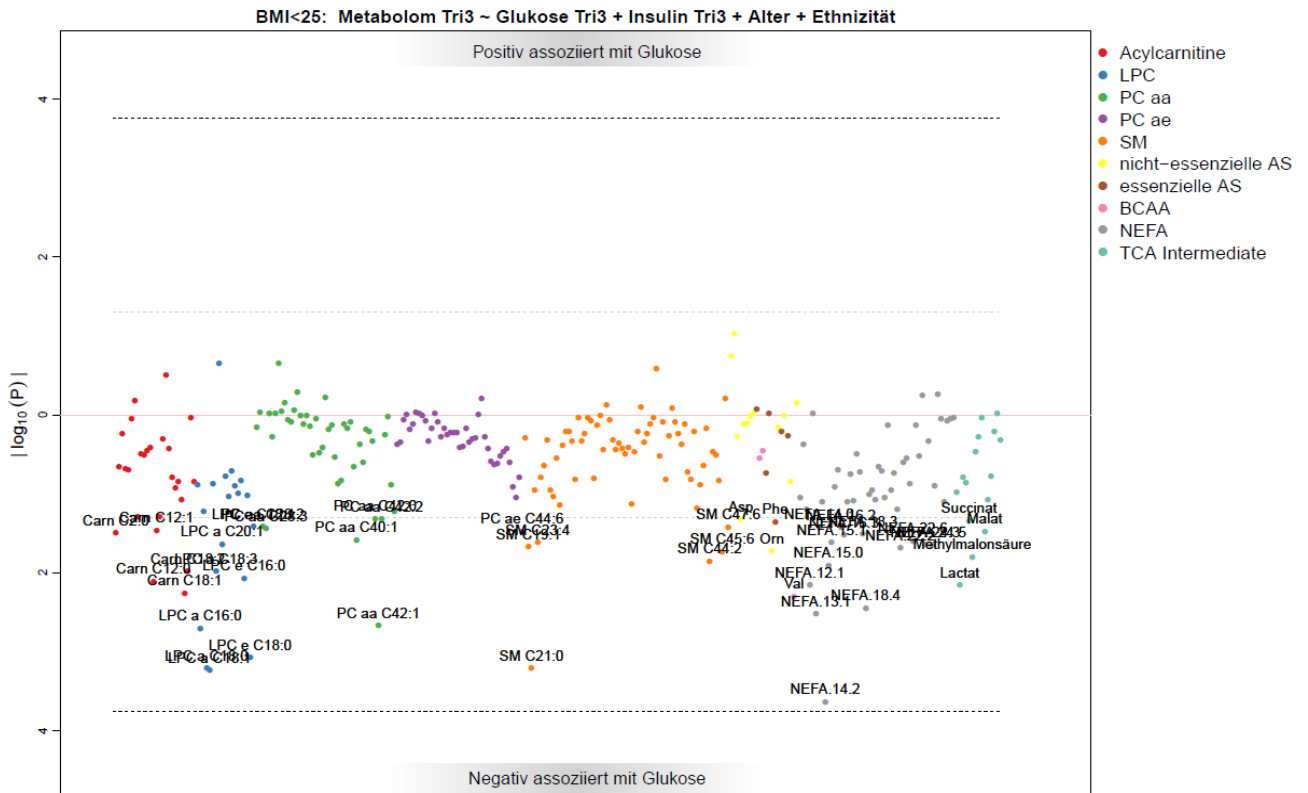


Abb. 10: Zusammenhang zwischen Glukose- und Metabolitenkonzentrationen bei NG im dritten Trimester dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur

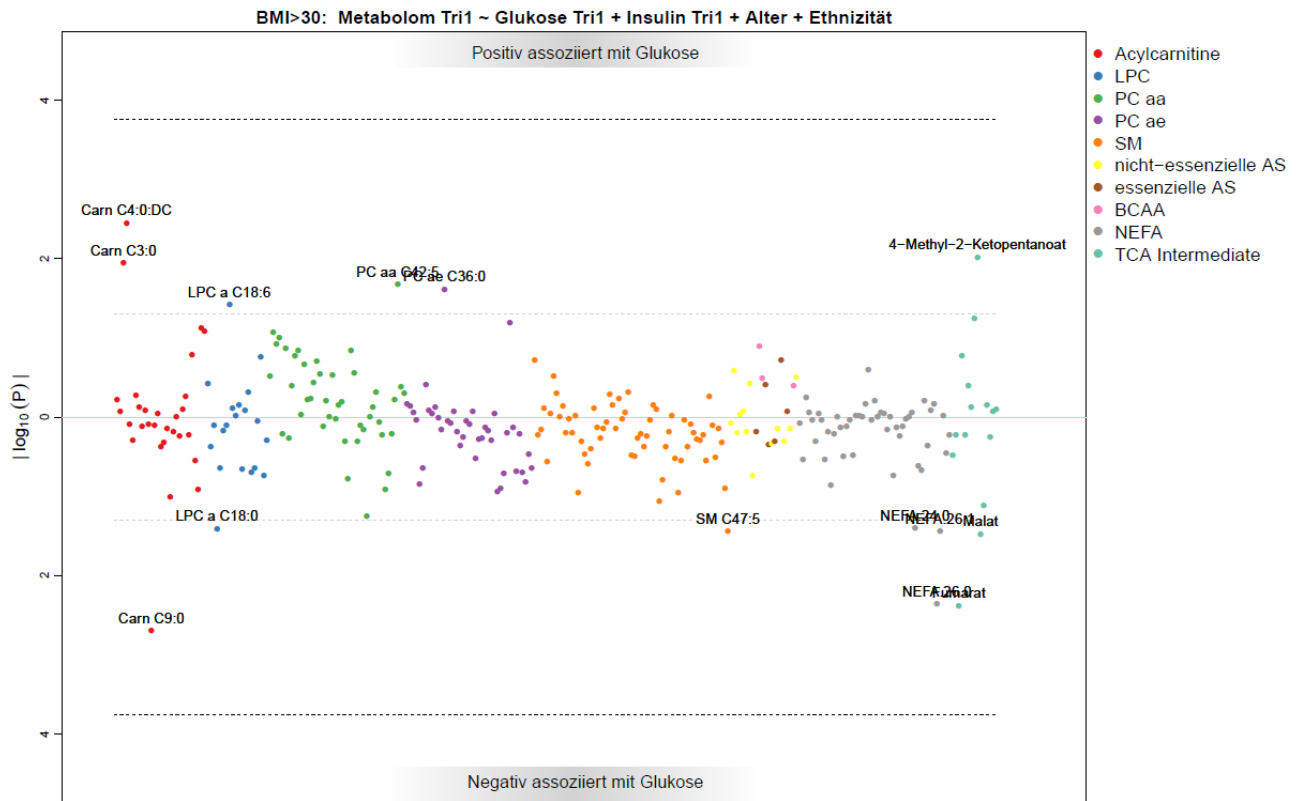


Abb. 11: Zusammenhang zwischen Glukose- und Metabolitenkonzentrationen bei FL im ersten Trimester  
dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur

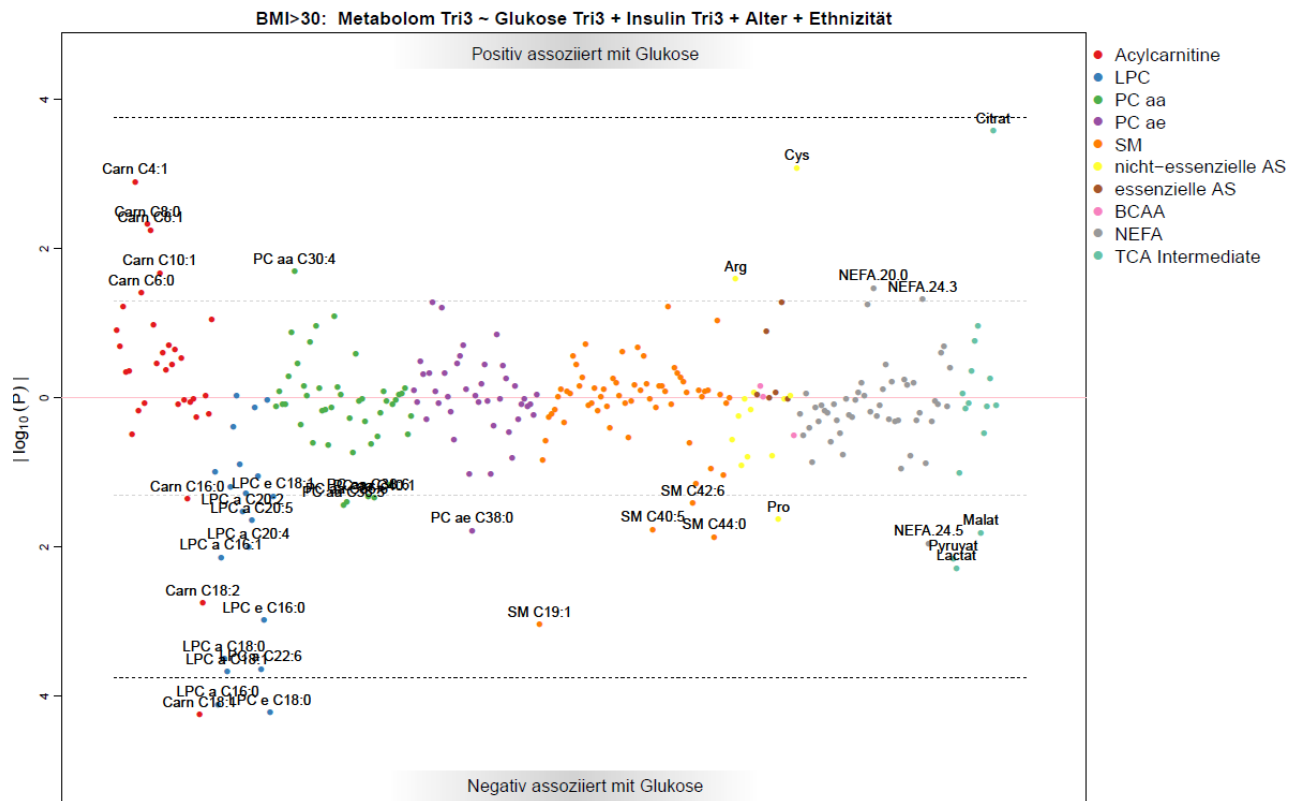
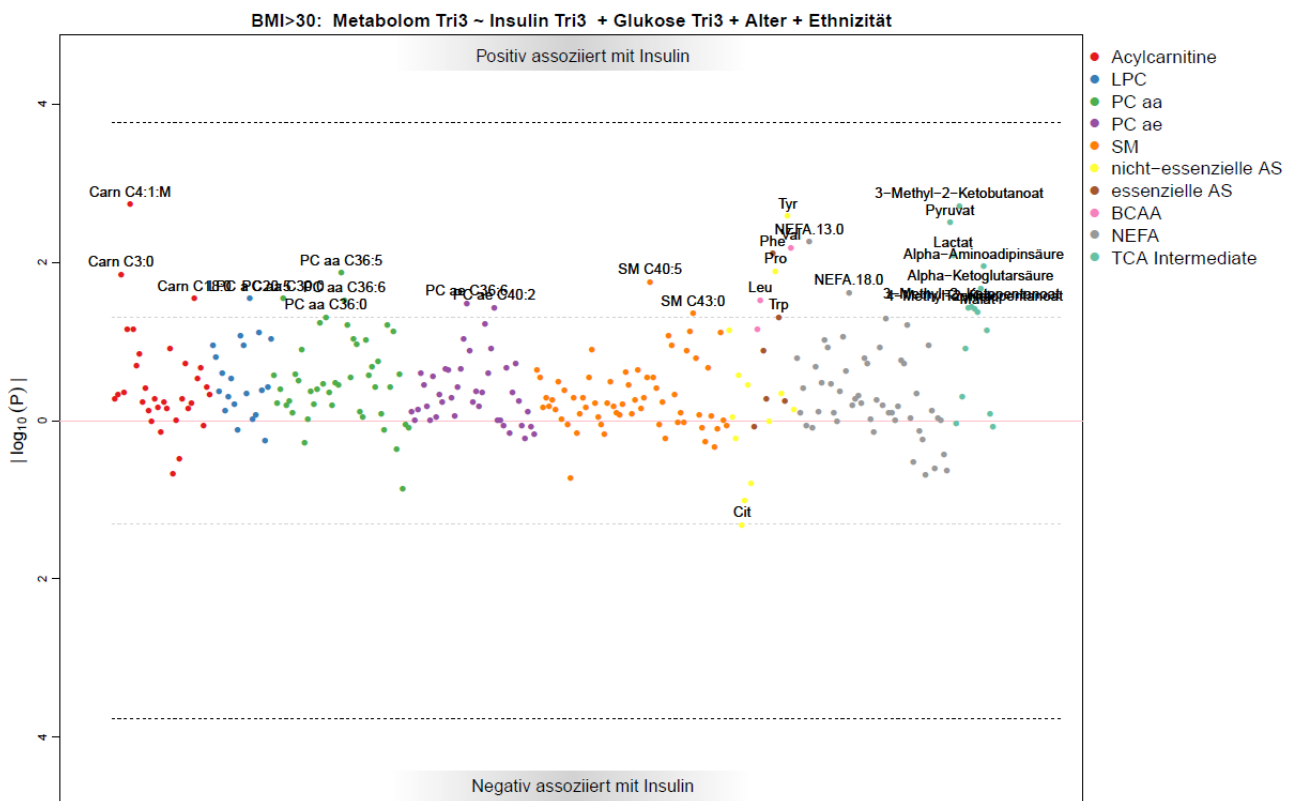


Abb. 12: Zusammenhang zwischen Glukose- und Metabolitenkonzentrationen bei FL im dritten Trimester  
dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur

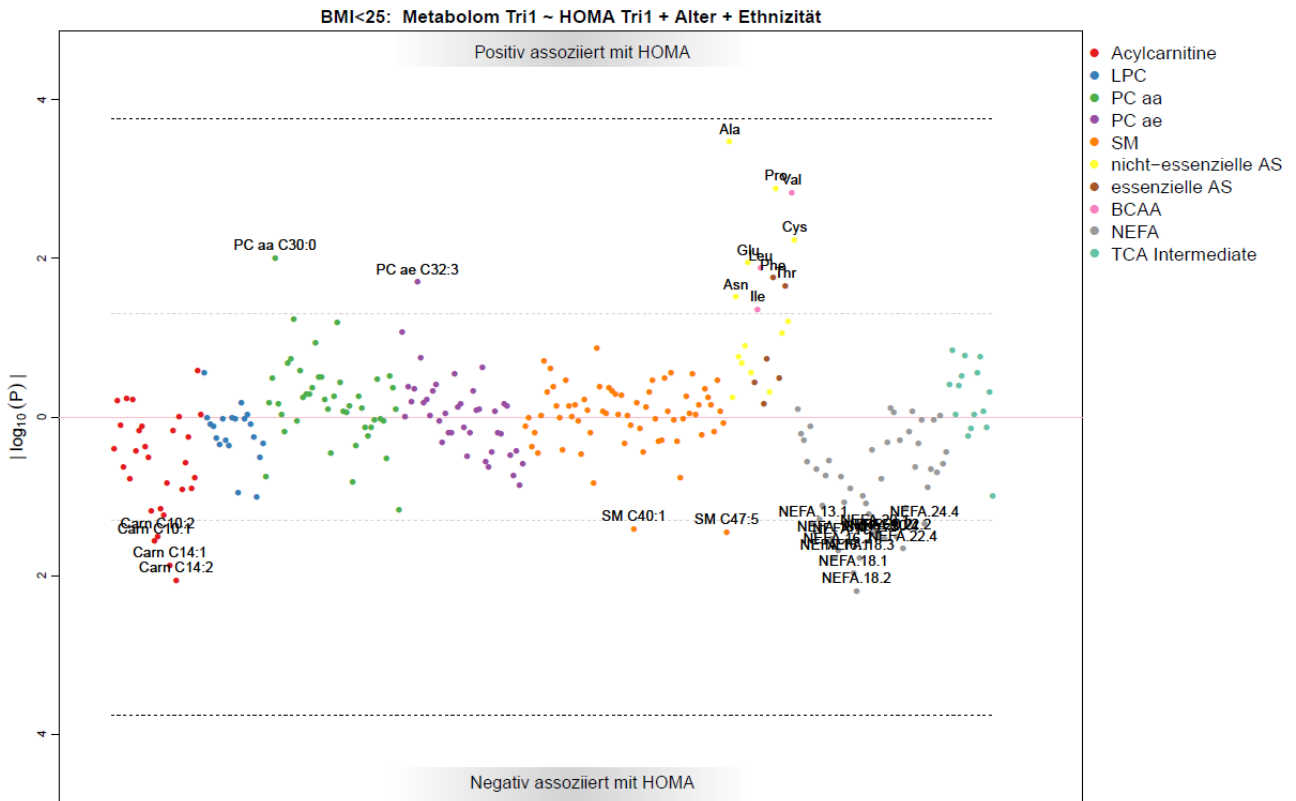




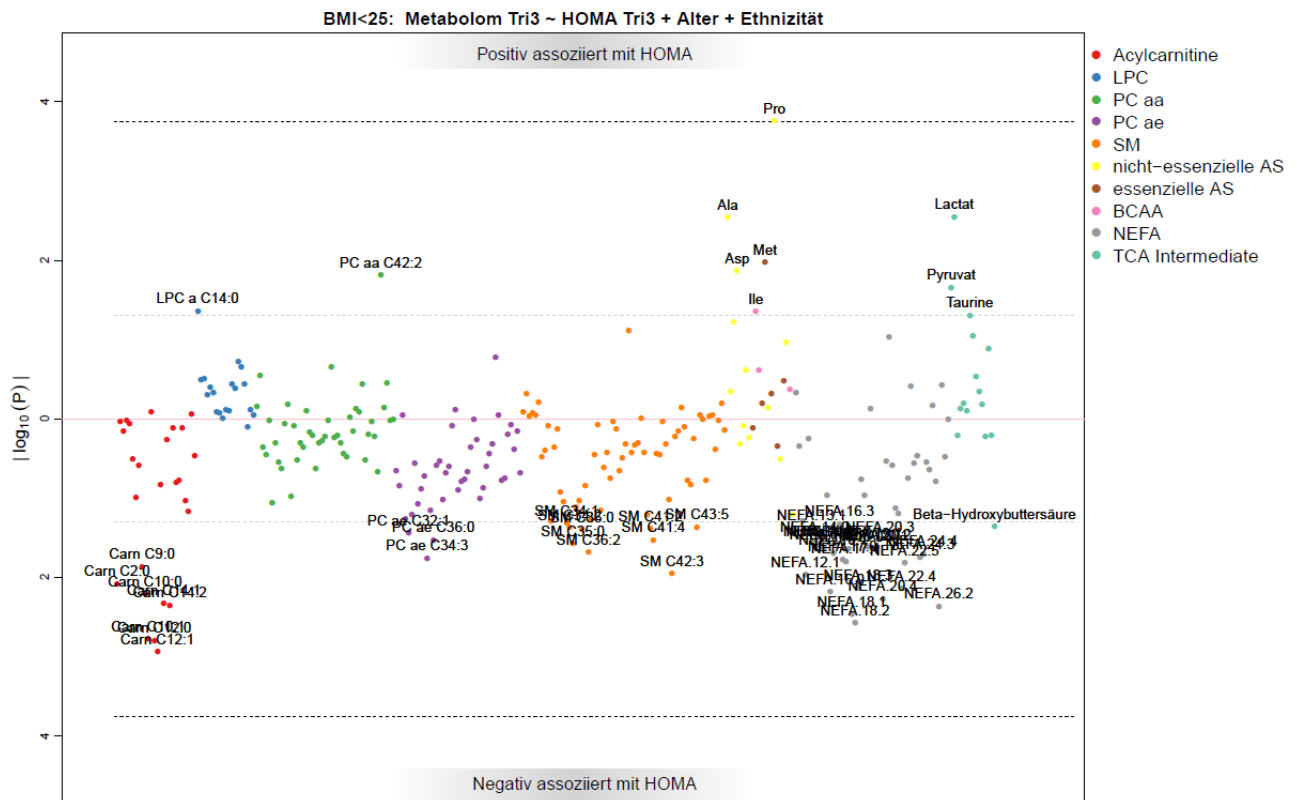
**Abb. 15: Zusammenhang zwischen Insulin- und Metabolitenkonzentrationen bei FL im ersten Trimester**  
dünne gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dicke gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



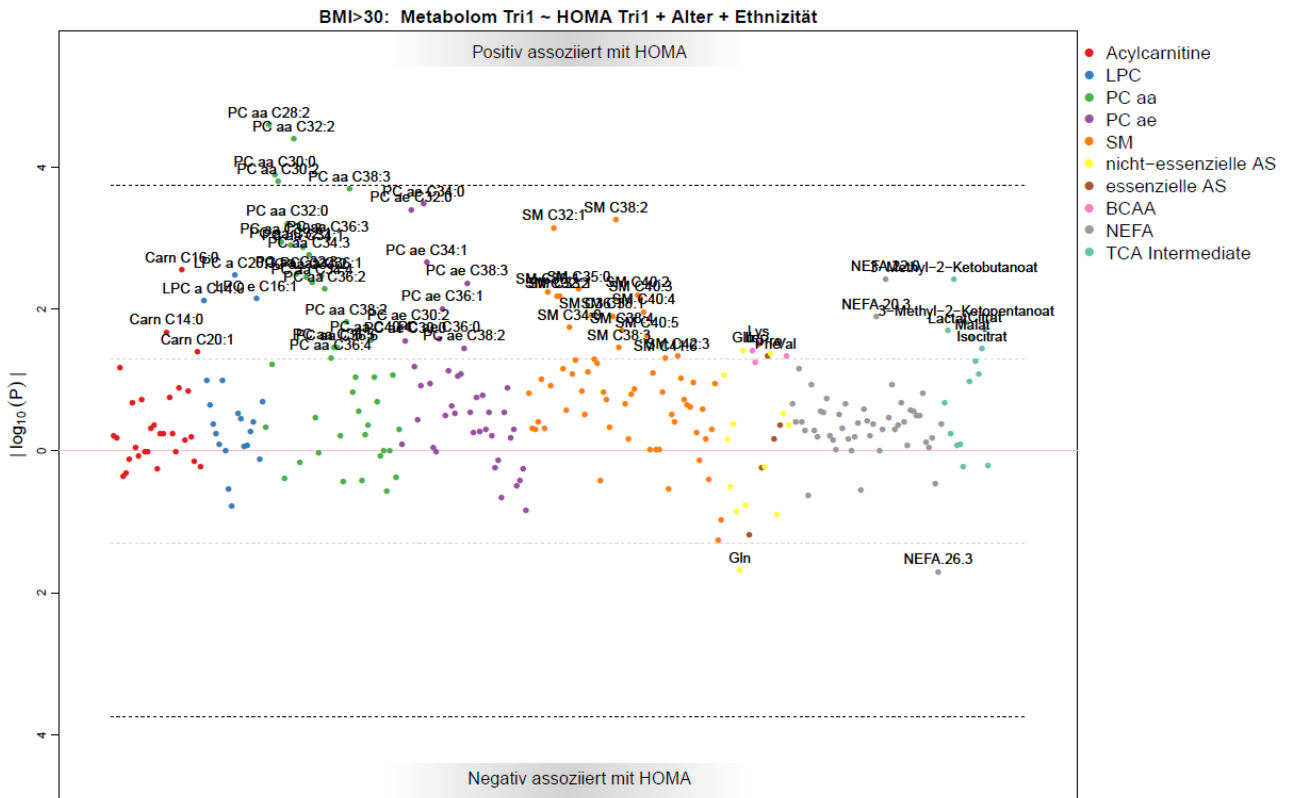
**Abb. 16: Zusammenhang zwischen Insulin- und Metabolitenkonzentrationen bei FL im dritten Trimester**  
dünne gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dicke gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



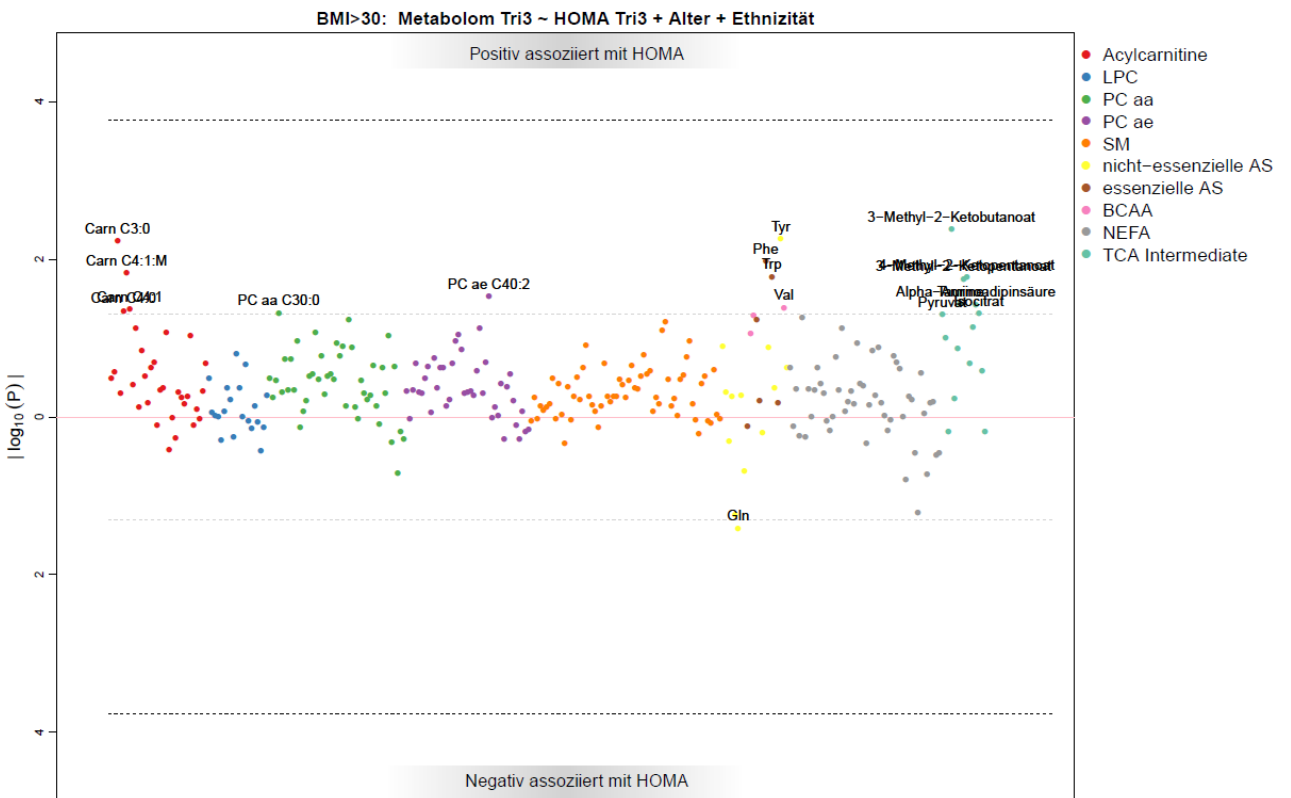
**Abb. 17: Zusammenhang zwischen HOMA-Index und Metabolitenkonzentrationen bei NG im ersten Trimester**  
 dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



**Abb. 18: Zusammenhang zwischen HOMA-Index und Metabolitenkonzentrationen bei NG im dritten Trimester**  
 dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



**Abb. 19: Zusammenhang zwischen HOMA-Index und Metabolitenkonzentrationen bei FL im ersten Trimester**  
 dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



**Abb. 20: Zusammenhang zwischen HOMA-Index und Metabolitenkonzentrationen bei FL im dritten Trimester**  
 dünn gestrichelte Linie:  $p < 0,05$ , dick gestrichelte Linie:  $p < 0,05$  nach Bonferroni-Korrektur



## Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Koletzko für das entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit, die Arbeit bei ihm anfertigen zu dürfen.

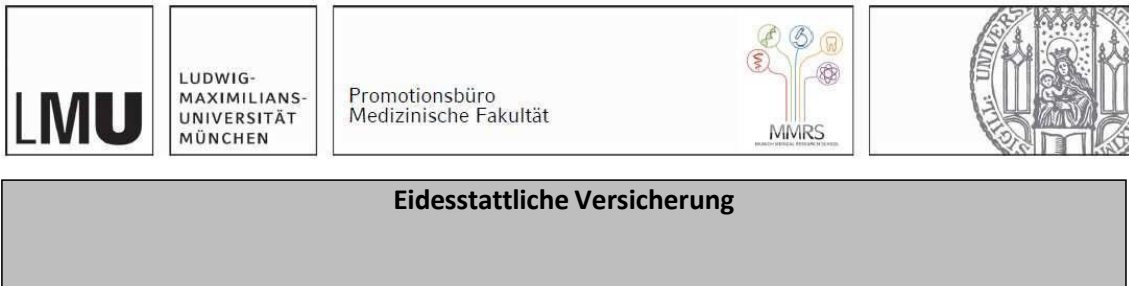
Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christian Hellmuth für die Überlassung des Themas, die konstruktive Kritik und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke vor allem Linda Marchioro für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Arbeit. Durch sie habe ich jederzeit wertvolle Unterstützung erhalten und wurde während dieses Weges stets mit fürsorglicher Aufmerksamkeit begleitet.

Allen Mitarbeitern und Kollegen des Stoffwechsellabors möchte ich danken. Dies gilt insbesondere Herrn Dr. Olaf Uhl und Herrn Dr. Hans Demmelmaier, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Ich danke auch allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden für ihre liebevolle Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.

**Affidavit****Eidesstattliche Versicherung****Riffeser, Amelia Alexandra**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Glykämischer Status in der Schwangerschaft**

selbständig verfasst, mich außer der 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 der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, den 05.04.2022

Amelia Alexandra Riffeser