

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke



**Einflussfaktoren auf die Insulinsensitivität bei jungen Frauen nach
Gestationsdiabetes**

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

vorgelegt von
Sabrina Daniela Reif

aus München

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Lechner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Uwe Hasbargen
PD Dr. Stefan Hutter

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2022

Eidesstattliche Versicherung

Reif, Sabrina Daniela

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
**Einflussfaktoren auf die Insulinsensitivität bei jungen Frauen nach
Gestationsdiabetes**
selbstständig 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
Degrees eingereicht wurde.

Leipzig, den 11.04.2022

Sabrina Reif

Ort, Datum Unterschrift der Doktorandin

DER PATIENTENORIENTIERTEN KLINISCHEN FORSCHUNG GEWIDMET.

1. INHALT

2. Publikationsliste	7
3. Einleitung	8
3.1. Bedeutung von Typ 2 Diabetes mellitus	8
3.1.1. Definition, Therapie, Komplikationen von Typ 2 Diabetes	8
3.1.2. Gestationsdiabetes	9
3.1.3. Prävalenz und Prognose von Typ 2 Diabetes	10
3.1.4. Bedeutung der Diabetesprävention	10
3.3. Pathogenese von Typ 2 Diabetes	11
3.4. Fragestellung	14
3.4.1. Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten	14
3.4.2. Die PPS Diab-Studie	14
3.4.3. Veröffentlichung I: No Independent Association of Circulating Fetusin-A with Insulin Sensitivity in Young Women	16
3.4.4. Veröffentlichung II: Depressive Symptoms, Impaired Glucose Metabolism, High Visceral Fat, and High Systolic Blood Pressure in a Subgroup of Women with Recent Gestational Diabetes	16
4. Zusammenfassung	17
4.1. deutsche Zusammenfassung	17
4.2. english abstract	18
6. Veröffentlichung I	20
7. Veröffentlichung II	21
8. Literaturverzeichnis	22
9. Danksagung	27
10. Lebenslauf	28

INHALTSVERZEICHNIS

11. Anhang.....	29
11.1. Abkürzungsverzeichnis.....	29
11.2. Abbildungsverzeichnis	29
12. Bestätigungen der KoautorInnen	29

2. PUBLIKATIONSLISTE

Reif S, Moschko S, Gar C, Ferrari U, Hesse N, Sommer N N, Seißler J, Lechner A.

No Independent Association of Circulating Fetuin-A with Insulin Sensitivity in Young Women.

Horm Metab Res. 2020. 10.1055/a-1216-4405.

Ferrari U, Banning F, Freibothe I, Tröndle K, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Moschko S, Potzel A, Gar C, Sommer N, Popp D, Seißler J, Lechner A, Künzel H.

Depressive Symptoms, Impaired Glucose Metabolism, High Visceral Fat, and High Systolic Blood Pressure in a Subgroup of Women with Recent Gestational Diabetes

J Psychiatr Res, 2017. 97: p. 89-93.

Gar C, Rottenkolber M, Grallert H, Banning F, Freibothe I, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Potzel A, Dauber V, Schendell C, Sommer N, Wolfarth B, Seißler J, Lechner A, Ferrari U.

Physical Fitness and Plasma Leptin in Women with Recent Gestational Diabetes.

PLoS One, 2017. 12(6): p. e0179128.

Posterpräsentation auf dem Diabetes Kongress, 2016. Abstract veröffentlicht in: Diabetologie und Stoffwechsel 2016;11-P177.

3. EINLEITUNG

3.1. BEDEUTUNG VON TYP 2 DIABETES MELLITUS

3.1.1. DEFINITION, THERAPIE, KOMPLIKATIONEN VON TYP 2 DIABETES

Die Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert Diabetes mellitus wie folgt: „Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides.“ [Nauck et al., 2017] Die vorliegende Arbeit soll zwei Aspekte der chronisch hyperglykämischen Stoffwechselstörung mit der höchsten Prävalenz behandeln: Typ 2 Diabetes mellitus.

Auf das ineinander greifen der vielseitigen pathophysiologischen Aspekte soll in Abschnitt 3.3 genauer eingegangen werden. Zusammengenommen führen diese Faktoren zu einem Anstieg des Blutglukosespiegels. Durch einen reaktiven Anstieg der Insulinproduktion in den β -Zellen des Pankreas kann der Glukosespiegel im Blut zwar zunächst stabil gehalten werden. Mit der Zeit sind die β -Zellen jedoch erschöpft und aus dem anfänglichen relativen Insulinmangel entsteht durch Zusammenbruch der Produktion ein absoluter Insulinmangel. Zu Beginn ist eine Krankheitsprogression durch Lebensstilmodifikation aufzuhalten oder gar reversibel; mit zunehmender Krankheitsdauer und -schwere ist der Patient bzw. die Patientin jedoch zusätzlich auf orale Antidiabetika und bei absolutem Insulinmangel auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen.

Typ 2 Diabetes ist häufig mit anderen Lebensstil-bedingten Erkrankungen assoziiert. Besonders zu erwähnen ist hierbei das Metabolische Syndrom. Das Metabolische Syndrom ist ein Cluster an Faktoren, welche zusammengenommen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ 2 Diabetes stärker erhöhen als jede für sich. Insbesondere die Körperfettverteilung, wiedergegeben durch den Taillenumfang, ist ein großer Risikofaktor. Bei weißen Europäerinnen geht man ab einem Taillenumfang von 80 cm, bei weißen Europäern ab 94 cm von einem

3. EINLEITUNG

erhöhten Risiko aus. Liegen darüber hinaus noch zwei von vier weiteren Faktoren vor, wird die Diagnose eines Metabolischen Syndroms gestellt:

- Hypertriglyceridämie: ab 150 mg/dL oder entsprechende Hausmedikation zur Senkung der Triglyzeride;
- Erniedrigte HDL Cholesterinwerte unter 50 mg/dL bei Frauen, unter 40 mg/dL bei Männern;
- Hypertonie: bei systolisch und/oder diastolisch erhöhten Werten über 130/85 mmHg oder Antihypertonika in der Hausmedikation;
- Erhöhter Nüchternblutzucker: über 100 mg/dL oder bereits diagnostizierter Diabetes mellitus.

Die Folgen einer chronischen Hyperglykämie sind insbesondere auf vaskuläre Schäden zurückzuführen. Durch die Schädigung der Endothelien kleiner Gefäße (Mikroangiopathie) können prinzipiell alle Organe geschädigt werden. In besonderem Maße betroffen sind das Auge (diabetische Retinopathie), periphere Nerven (diabetische Polyneuropathie) und die Niere (diabetische Nephropathie). Durch die Schädigung arterieller Gefäße (Makroangiopathie) ist das Risiko von Myokardinfarkten und Schlaganfällen erhöht. Zu den weiteren chronischen Komplikationen zählen Depressionen [Anderson et al., 2001], Demenz [Ninomiya, 2014] und sexuelle Funktionsstörungen [Gandhi et al., 2017].

3.1.2. GESTATIONSDIABETES

Gestationsdiabetes ist definiert als eine reversible, schwangerschaftsassoziierte Hyperglykämie. Diese wird vor allem durch eine hormonbedingte Insulinresistenz [WHO, 2013] ausgelöst. 75-90% der Hyperglykämien in der Schwangerschaft gehen auf einen Gestationsdiabetes zurück. Frauen mit Gestationsdiabetes haben neben einer erhöhten graviden und peripartalen Morbidität ein zehnfach erhöhtes Risiko, im Laufe der darauffolgenden neun Jahre einen Typ 2 Diabetes mellitus zu entwickeln [Bellamy et al., 2009, Feig et al., 2008]. Das Kind hat unter anderem ein erhöhtes Risiko für postpartale Hypoglykämien [Mitachez et al., 2015] und für die Entwicklung von Typ 2 Diabetes [Dabelea et al., 2000, Fraser et al., 2014, Silverman et al., 1991].

3. EINLEITUNG

3.1.3. PRÄVALENZ UND PROGNOSE VON TYP 2 DIABETES

Im Jahr 2017 lag die weltweite Diabetesprävalenz bei 8,8% (425 Millionen) erkrankten Menschen zwischen 20-79 Jahren, in Deutschland etwa bei 12,2% [IDF, 2017]. Diese Zahlen werden in den kommenden Jahren weiter steigen: Unter Berücksichtigung der weltweiten Bevölkerungsentwicklung und der zunehmenden Verstädterung geht die International Diabetes Federation (IDF) von einer weltweiten Steigerung auf 9,9% (629 Mio.) betroffene Menschen zwischen 20-79 Jahren im Jahr 2045 aus. Neben einem hohen Lebensalter gelten insbesondere Lebensstilfaktoren wie ungesunde Ernährung, Rauchen und Bewegungsmangel sowie Adipositas als Risikofaktoren. Die besorgniserregende Steigerung des Bevölkerungsanteils mit Adipositas wurde allerdings trotz Priorisierung durch die WHO [World Health Organization] nicht in die Prognosen einbezogen. Die Berechnungen des IDF sind also als sehr konservative Schätzungen zu sehen. Bei einer geschätzten Dunkelziffer von 24% bis 62% undiagnostizierter Fälle kann zudem davon ausgegangen werden, dass auch die aktuellen Zahlen zu niedrig angesetzt sind [Gakidou et al., 2011]. Diabetes mellitus, insbesondere bei lang bestehender Krankheit und bei Komplikationen, ist mit einer erheblichen finanziellen Belastung für die Gesellschaft, Gesundheitssysteme, Individuen und Arbeitgeber verbunden [Seuring et al., 2015]. 2017 wurde etwa 9,1% der nationalen Gesundheitsbudgets in Europa für Diabetes mellitus ausgegeben ([IDF, 2017], S.54). Deutschland rangiert mit 33,6 Mrd. Euro derzeit auf Platz 3 der Länder mit den höchsten Gesamtausgaben für Diabetes mellitus – nach den USA und China.

3.1.4. BEDEUTUNG DER DIABETESPRÄVENTION

Betrachtet man die nationale und internationale Entwicklung des Typ 2 Diabetes und die gravierenden gesellschaftlichen Auswirkungen dieser Erkrankung, so wird klar, welche enorme Bedeutung einer verbesserten Prävention von Typ 2 Diabetes zukommt. Das Verständnis der Pathogenese ist entscheidend für eine gezielte Intervention.

3.3. PATHOGENESE VON TYP 2 DIABETES

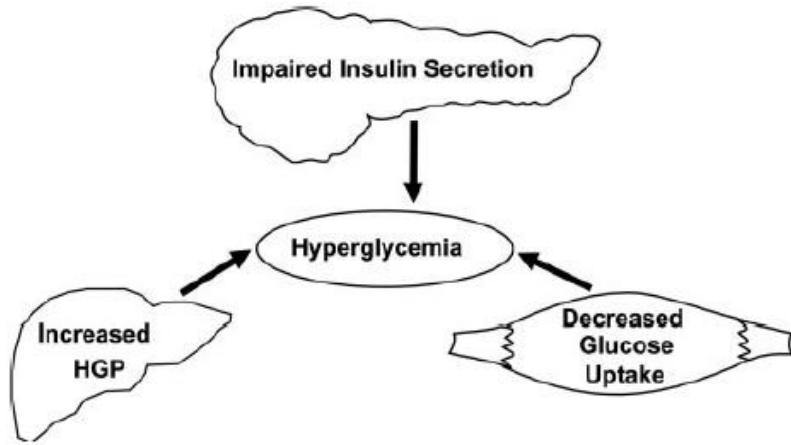


ABBILDUNG 1: DAS "TRIUMVIRAT" DER HYPERGLYKÄMIE, QUELLE: [DEFRONZO, 2009]. HGP, HEPATISCHE GLUCOSEPRODUKTION.

DeFronzo et al. entwickelten in den 1980er Jahren das Modell des „Triumvirats“ vom fatalen Zusammenspiel von dysfunktionaler β -Zelle, Leber und Muskel, um die Pathogenese von Diabetes mellitus zu beschreiben [DeFronzo, 1988]: Verschiedene Faktoren wie Adipositas und körperliche Inaktivität[Kempf et al., 2017, Koivisto et al., 1986] senken die Insulinsensitivität im peripheren Gewebe wie beispielsweise in Muskelzellen. Durch einen kompensatorischen Anstieg der Insulinproduktion kann eine Hyperglykämie zunächst vermieden werden - dies geht jedoch mit einer erhöhten Belastung für die insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas einher. In der Leber zeigt sich die Insulinresistenz an einer gestörten Suppression der hepatischen Glykogenolyse in Anwesenheit von Insulin. Das insulinresistente Muskelgewebe kann das Kohlenhydratangebot nach einer Mahlzeit nicht aufnehmen und trägt so zu steigenden Blutzuckerspiegeln bei. Die Insulinproduktion kollabiert allmählich unter dem Druck und die β -Zellen gehen unter. So entsteht zunächst eine postprandiale Glukoseintoleranz (*Impaired Glucose Tolerance, IGT*), später entwickelt sich ebenfalls ein erhöhter Nüchternblutzucker (*Impaired Fasting Glucose, IFG*) und schließlich das Vollbild des Typ 2 Diabetes.

3. EINLEITUNG

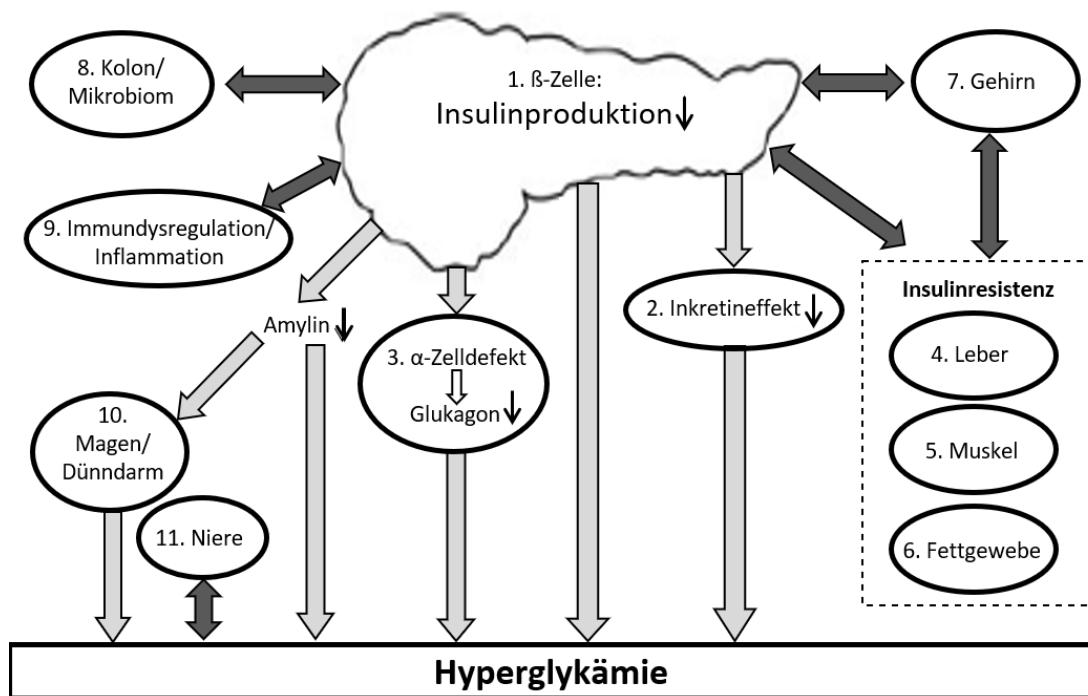


ABBILDUNG 2: DIE UNGEHEUERLICHEN ELF („THE EGREGIOUS ELEVEN“), MODIFIZIERT NACH [SCHWARTZ ET AL., 2016]

Die Pathogenese von Typ 1 Diabetes wird als eigenständiger Mechanismus von Typ 2 Diabetes abgegrenzt. Doch sehr häufig zeigen DiabetespatientInnen überlappende Symptome. Adipositas ist ein Risikofaktor für eine frühere Entwicklung von Typ 1 Diabetes, und adipöse Typ 1 DiabetikerInnen könnten von einer Therapie mit Metformin, GLP-1 Agonisten, SGLT-2 Antagonisten oder bariatrischer Chirurgie profitieren [Polsky et al., 2015] Noch offensichtlicher wird das Problem am Beispiel des *late onset autoimmune Diabetes in the adult*, LADA. Es wird weiterhin debattiert, ob LADA einen spät auftretenden Typ 1 Diabetes darstellt, ob er eine Art Mix aus Typ 1 und Typ 2 Diabetes ist [Tuomi et al., 2014] – genetische Analysen zeigen das gleichzeitige Auftreten von genetischen Pfaden beider Diabetestypen – oder ob LADA eine eigenständige Form des Diabetes mellitus bildet. In den bislang etablierten Pathogenese- und folglich auch Therapiekonzepten wird die reale Vielfalt und Komplexität der Diabeteskrankheiten nicht suffizient abgebildet.

3. EINLEITUNG

In einem Versuch, diese komplexe Realität besser in einem Modell abzubilden, entwickelte DeFronzo et al zunächst das „verhängnisvolle Oktett“ („*Ominous Octet*“) [Defronzo, 2009, DeFronzo et al., 2013] und Schwartz et al. schließlich die „ungeheuerlichen Elf“ („*Egregious Eleven*“) [Schwartz et al., 2016, Schwartz et al., 2017]:

Im Zentrum steht hier die genetisch unterschiedlich disponierte β -Zelle. Insgesamt elf Mechanismen greifen ineinander mit dem Effekt einer Hyperglykämie. Hierbei sind sog. Downstream-Effekte von kommunizierenden Kräften zu unterscheiden – in Abbildung 2 durch hellgraue bzw. dunkelgraue Pfeile dargestellt. Letztere werden durch genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse oder Immundysregulation und Inflammation induziert; die Einflüsse können hierbei individuell unterschiedlich sein. Die kommunizierenden, d.h. sich gegenseitig beeinflussenden Kräfte sind die Insulinresistenz der Leber (Nr. 4 in der Abbildung), des Muskels (Nr. 5) und des Fettgewebes (Nr. 6). Zu den zentralnervösen Einflüssen gehören beispielsweise ein erhöhter Sympathikotonus und verstärkter Appetit (Nr. 7), aber auch das veränderte Mikrobiom und die erniedrigte GLP-1 Sekretion des Darms (Nr. 8) und die Dysregulation des Immunsystems sowie Inflammation (Nr. 9) zählen zu den Kräften, welche letztendlich durch den glukotoxischen Effekt bei oxidativem Stress gewebeschädigend wirken. Durch die entstandene Hyperglykämie wird der SGLT2-Rezeptor im proximalen Tubulus der Niere hochreguliert (Nr. 11), wodurch die Glukoseausscheidung über die Nieren auch bei hohen Blutzuckerspiegeln vermindert wird.

Andere Folgen der Hyperglykämie wiederum entstehen erst durch die dysfunktionalen β -Zellen im Rahmen eines sog. „Downstream“-Effekts (hellgraue Pfeile): Selbstverständlich sinkt die Insulinproduktion (Nr. 1) sowie die Amylinproduktion. Durch den geringeren Amylinspiegel wird Glukose im Magen und Dünndarm schneller absorbiert und so der Blutzucker destabilisiert (Nr. 10). Der Inkretin-Effekt (Nr. 2), der im Magen durch Hormonausschüttung bei Mahlzeiten ein Sättigungsgefühl vermittelt, wird verringert. Glukagon wird bei Mahlzeiten nicht mehr ausreichend supprimiert (Nr. 3), was ebenfalls zu einer Hyperglykämie beiträgt.

3. EINLEITUNG

Das Modell der Egregious Eleven ist meines Wissens nach das derzeit umfassendste pathophysiologische Modell zur Entstehung von Diabetes mellitus.

3.4. FRAGESTELLUNG

Für die vorliegende Doktorarbeit wurden zwei Aspekte der beschriebenen „ungeheuerlichen Elf“ herausgegriffen: zum einen wurde unter dem Aspekt der Inflammation der Zusammenhang des Hepatokins Fetuin-A mit dem Metabolischen Syndrom und der Pathogenese von Typ 2 Diabetes untersucht. Zum anderen wurde unter dem Aspekt des Einflusses des Gehirns der wechselseitige Einfluss subklinischer depressiver Symptome auf ein ungünstiges metabolisches Profil herausgearbeitet.

3.4.1. EIGENANTEIL AN DEN VORGELEGTEN ARBEITEN

Im folgenden Abschnitt soll zunächst die Studie beschrieben werden und mein Arbeitsanteil an der Gewinnung der Daten deutlich gemacht werden. Anschließend erfolgt eine Beschreibung meines Arbeitsanteils an den Publikationen.

3.4.2. DIE PPS DIAB-STUDIE

Primär normoglykämische Frauen nach Gestationsdiabetes besitzen ein zehnfach erhöhtes Risiko, innerhalb von neun Jahren nach der Indexschwangerschaft einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln [Bellamy et al., 2009]. Die Studie „Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ 2 Diabetes (PPS-Diab)“ ist eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, deren Kohorte aus dieser Hochrisikogruppe sowie einer Kontrollgruppe zusammengesetzt ist.

Im Zeitraum von Oktober 2015 bis Oktober 2016 war ich in Vollzeit an der Datenerhebung der PPS-Diab Studie beteiligt: Ich führte, gemeinsam mit anderen Mitgliedern des Studienteams, Stoffwechseltests durch (orale und intravenöse Glukosetoleranztests, Spiroergometrien), führte die Präanalytik und Archivierung der Proben durch und beteiligte mich an der Studienorganisation. Darüber hinaus wirkte ich an der Dateneingabe und Auswertung zahlreicher Projekte mit.

3. EINLEITUNG

Insgesamt wurden 199 Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM) und 102 Frauen nach normoglykämischen Schwangerschaften in PPS-Diab eingeschlossen. Der Gestationsdiabetes wurde anhand eines 5-Punkt oralen Glukose-Toleranztestes mit 75g Glukose (75g-oGTT) nach der 23. Schwangerschaftswoche nach den Empfehlungen der International Association of the Diabetes and Pregnancy Study (IADPSG) diagnostiziert [International Association of et al., 2010]. Demnach gelten die Grenzwerte 92mg/dL bei der Nüchternblutzuckermessung, 180 mg/dL nach einer Stunde sowie 153mg/dL nach zwei Stunden als Grenzwerte für die Diagnose von Schwangerschaftsdiabetes. Frauen wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen, wenn sie noch nie Gestationsdiabetes hatten und entweder einen 75g oGTT oder einen Screening oGTT mit 50g Glukose mit physiologischen Werten nach der 23. SSW hatten. Die Ausschlusskriterien waren chronischer Alkohol- und Drogenkonsum sowie chronische Krankheiten außer Hypothyreoidismus (n=23) und milder Hypertonus (n=1). Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum November 2011 bis Dezember 2015. Alle Probandinnen gaben vor Einschluss ihr informiertes Einverständnis. Das gesamte Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität angenommen.

Die Probandinnen erhielten im 3.-15. Monat nach Entbindung einen 75g-oGTT, einen intravenösen Glukose Toleranztest (ivGTT) und ein Ganzkörper-MRT zur genauen Bestimmung des Fettanteils und der Fettverteilung. Der Körperfettanteil wurde außerdem mittels Bioimpedanz gemessen. Zur Bestimmung der körperlichen Fitness wurden Spiroergometrien in zwei verschiedenen Modi durchgeführt. Weitere Untersuchungen waren die Bestimmung des Blutdrucks, der Körpergröße sowie des Taillen- und Hüftumfangs, die Gewinnung von Speichelproben zur Cortisolbestimmung und von Stuhlproben für Mikrobiomuntersuchungen. Außerdem füllten die Probandinnen Fragebögen zu Essverhalten, Stress, Schlaf, Bewegung und Depression aus. Diese umfangreiche Datenerhebung ermöglicht in retrospektiven Analysen das potentielle Erkennen von Mustern und Einflussfaktoren.

Nach fünf sowie nach zehn Jahren wurde bzw. wird erneut der komplette Datensatz der Einschlussvisite erhoben, zudem wurden und werden kleinere Zwischenuntersuchungen nach 24, 36 und 84 Monaten post partum durchgeführt.

3. EINLEITUNG

Für die beiden hier eingereichten Publikationen wurden Baseline-Daten der PPS-Diab Studie verwendet.

3.4.3. VERÖFFENTLICHUNG I: NO INDEPENDENT ASSOCIATION OF CIRCULATING FETUIN-A WITH INSULIN SENSITIVITY IN YOUNG WOMEN

Für diese Erstautorenpublikation wurde die Fragestellung im Dialog mit meinem Betreuer, PD Dr. med. Andreas Lechner, entwickelt. Die Literaturrecherche und Datenvorbereitung erfolgten eigenständig. Die statistische Auswertung wurde von Herrn Dr. Lechner unterstützt. Die erste Version des Manuskripts wurde eigenständig verfasst, von Herrn Lechner und den übrigen Koautoren revidiert und gemeinsam in die endgültige Fassung gebracht. Die Koautoren trugen darüber hinaus spezifische Aspekte zu der Arbeit bei: Frau Moschko, Frau Dr. Gar und Frau Dr. Ferrari waren an der allgemeinen Datenerhebung und Studienorganisation beteiligt, Frau Dr. Hesse und Frau Dr. Sommer verantworteten die MRT Untersuchungen, und Herr Prof. Seißler beteiligte sich an der allgemeinen Organisation der Arbeitsgruppe, der Entwicklung der Fragestellung und der Sicherstellung der Studienfinanzierung.

3.4.4. VERÖFFENTLICHUNG II: DEPRESSIVE SYMPTOMS, IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM, HIGH VISCERAL FAT, AND HIGH SYSTOLIC BLOOD PRESSURE IN A SUBGROUP OF WOMEN WITH RECENT GESTATIONAL DIABETES

In diesem Projekt beteiligte ich mich an Datenerhebung, Literaturrecherche und Auswertung. Gemeinsam mit den anderen Koautoren war ich zudem an der Erstellung und Finalisierung des Manuskripts beteiligt. Die Federführung bei dieser Auswertung hatten Frau Dr. Ferrari, die Erstautorin, sowie Herr PD Dr. Lechner und Frau PD Dr. Künzel, die beiden Letztautoren. Frau Dr. Freibothe, Frau Dr. Banning, Frau Dr. Tröndle, Frau Sacco, Frau Wichmann Frau Moschko und Frau Potzel unterstützten ebenfalls die Datenerhebung. Frau Dr. Sommer und Herr Popp waren für die MRT Untersuchungen verantwortlich, Herr Prof. Seißler für die übergeordnete Organisation der Arbeitsgruppe und die Studienfinanzierung.

4. ZUSAMMENFASSUNG

4.1. DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen meiner Dissertation untersuchte ich zwei der von Schwartz et al. genannten elf Faktoren der Pathogenese von Typ II Diabetes [Schwartz et al., 2016] in der Hochrisikogruppe junger Frauen nach Gestationsdiabetes. Als Erstautorin testete ich die Unabhängigkeit des Zusammenhangs zwischen dem Hepatokin Fetuin-A im Serum und der Insulinsensitivität, und untersuchte dessen Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom und ektoper Fettverteilung [Reif et al., 2020]. In Tierversuchsstudien zeigte sich eine negative Korrelation [Srinivas et al., 1996], menschliche Beobachtungsstudien identifizierten Fetuin-A als prädiktiven Marker für die Inzidenz von Typ 2 Diabetes [Sujana et al., 2018]. Eine Mendelsche Randomisierungsstudie fand jedoch keinen kausalen Zusammenhang [Kroger et al., 2018]. Univariate Analysen unserer Daten zeigten zunächst eine negative Korrelation des Fetuin-Spiegels mit Insulinsensitivität. Nach Adjustierung auf verschiedene Marker des Metabolischen Syndroms und auf den Leberfettgehalt war die Korrelation jedoch nicht mehr signifikant. In einer Subgruppe untersuchten wir zudem die Korrelation des Fetuin-A Spiegels mit unterschiedlichen Fettkompartimenten und konnten so zeigen, dass Fetuin-A hier am stärksten mit dem Leberfettgehalt korreliert. Ich schließe daraus, dass hohe Fetuin-A-Werte im Rahmen des Metabolischen Syndroms auftreten. Die negative Korrelation zwischen Fetuin-A und Insulinsensitivität kommt also durch den engen Zusammenhang von Fetuin-A und dem Metabolischen Syndrom zustande.

Die zweite Publikation ist unter dem Überbegriff des Faktors „Gehirn“ der „ungeheuerlichen Elf“ der Pathogenese von Typ 2 Diabetes nach Schwartz et al. angesiedelt. Dass Depression und Typ 2 Diabetes einen wechselseitigen Risikofaktor darstellen, ist gut erforscht [Anderson et al., 2001, Knol et al., 2006]. Der Zusammenhang scheint bidirektional zu sein [Alzouabi et al., 2018, Lustman et al., 2005, Renn et al., 2011]. Wir untersuchten, ob bereits milde bis moderate depressive Symptome mit einem gestörten Glukosemetabolismus einhergehen. 22 Personen bzw. 13% aller Teilnehmerinnen mit Gestationsdiabetes in unserer

4. ZUSAMMENFASSUNG

PPS Diab-Studie berichteten milde bis moderate depressive Symptome im Beck's Depressions-Inventar II (BDI-II). Der Anteil an Frauen mit pathologischen Glukosewerten war signifikant höher in der Gruppe mit depressiven Symptomen verglichen mit der Gruppe ohne depressive Symptome. Die Teilnehmerinnen mit depressiven Symptomen wiesen im Vergleich zudem höhere BMI-Werte, höhere systolische Blutdruckwerte, erhöhte Plasmalevel von Leptin und Resistin sowie ein größeres viszerales Abdominalfettvolumen auf. Nach Adjustierung auf den BMI blieben die Assoziationen der Glukosetoleranz, des systolischen Blutdrucks und des viszeralen Bauchfettvolumens mit depressiven Symptomen signifikant. Zusammenfassend maßen wir einen beträchtlichen Anteil an Teilnehmerinnen mit subklinischen depressiven Symptomen in unserer Kohorte von jungen Müttern nach GDM. Diese Subgruppe wies zudem eine Tendenz zu ungünstigen metabolischen Profilen auf. Screening-Instrumente wie der BDI-II könnten also dazu beitragen, diese metabolisch vulnerable Gruppe zu identifizieren.

4.2. ENGLISH ABSTRACT

For this thesis, I picked two of the eleven factors contributing to the pathogenesis of type 2 diabetes according to Schwartz et al. in the high-risk group of young mothers after gestational diabetes mellitus (GDM). In the first publication, I examined if serum levels of Fetuin-A, a hepatokine, and Insulin sensitivity correlate independently, and I studied the correlation of Fetuin-A with the metabolic syndrome and with ectopic fat deposition [Reif et al., 2020]. A study on mice showed a reverse correlation of circulating Fetuin-A and insulin sensitivity [Srinivas et al., 1996]. Observational studies on humans identified Fetuin-A as a marker of incident type 2 diabetes [Sujana et al., 2018]. A well powered Mendelian randomization study, however, found no causal role [Kroger et al., 2018]. Univariate analyses showed an inverse correlation of circulating Fetuin-A and insulin sensitivity, but that correlation was lost after adjustment for markers of the metabolic syndrome and fatty liver. In a subgroup, we also tested the correlation of Fetuin-A and various fat compartments with MRI data. As expected from a hepatokine, the correlation with liver fat content was highest. Taken together, I support the thesis that Fetuin-A levels in serum rise in presence of the metabolic

4. ZUSAMMENFASSUNG

syndrome. This close link may also explain the inverse correlation of circulating Fetuin-A and insulin sensitivity since we couldn't find an independent association either.

The second publication is rooted in the factor "brain" of the "Egregious Eleven" by Schwartz et al. Depression and type 2 diabetes are respective risk factors for each other [Anderson et al., 2001, Knol et al., 2006]. The influence seems to be bidirectional [Alzoubi et al., 2018, Lustman et al., 2005, Renn et al., 2011]. Here, we are closing a gap by investigating the correlation between subclinical symptoms of depression, e.g., mild to moderate symptoms which do not warrant for a clinical diagnosis of depression, and pathologic glucose metabolism, which encompasses elevated fasting glucose, elevated glucose, and type 2 diabetes [Ferrari et al., 2018].

Among all participants with a history of GDM in the PPS Diab study, a total of 22 women, or 13%, reported mild to moderate depressive symptoms to the Beck's Depression Inventory II (BDI-II) questionnaire. The rate of women with pathologic glucose metabolism was significantly higher in the subgroup of women with depressive symptoms compared to the group without any symptoms of depression. Women with depressive symptoms also showed higher BMI, systolic blood pressure, plasma leptin and resistin, and abdominal visceral fat volume. Even after adjusting for BMI, pathologic glucose metabolism, systolic blood pressure, and abdominal visceral fat volume remained associated with depressive symptoms. All in all, we found subclinical depressive symptoms in a considerable portion of women with recent GDM. This group also displayed a tendency towards an unfavorable metabolic profile. Screening tools for depression like the BDI-II questionnaire could therefore help to identify this metabolically vulnerable subgroup.

5. VERÖFFENTLICHUNG I

5. VERÖFFENTLICHUNG I

Reif et al. Hormone and Metabolic Research 2020

Sabrina Reif, Sarah Moschko, Christina Gar, Uta Ferrari, Nina Hesse, Nora N. Sommer, Jochen Seißler, Andreas Lechner

No Independent Association of Circulating Fetuin-A with Insulin Sensitivity in Young Women

Horm Metab Res. 2020

<https://doi.org/10.1055/a-1216-4405>

6. VERÖFFENTLICHUNG II

6. VERÖFFENTLICHUNG II

Ferrari et al. Journal of Psychiatric Research 2017

Uta Ferrari, Friederike Banning, Ines Freibothe, Katharina Tröndle, Vanessa Sacco, Carmen Wichmann, **Sabrina Reif**, Sarah Moschko, Anne Potzel, Christina Gar, Nora N. Sommer, Daniel Popp, Jochen Seißler, Andreas Lechner, Heike Künzel

Depressive Symptoms, Impaired Glucose Metabolism, High Visceral Fat, and High Systolic Blood Pressure in a Subgroup of Women with Recent Gestational Diabetes

J Psychiat Res, 2017

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.001>

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Alzoubi, A., Abunaser, R., Khassawneh, A., Alfaqih, M., Khasawneh, A., Abdo, N. The Bidirectional Relationship between Diabetes and Depression: A Literature Review. *Korean journal of family medicine*. 39 (2018) 137-146
- Anderson, R.J., Freedland, K.E., Clouse, R.E., Lustman, P.J. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 24 (2001) 1069-1078
- Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D., Williams, D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 373 (2009) 1773-1779
- Dabelea, D., Hanson, R.L., Lindsay, R.S., Pettitt, D.J., Imperatore, G., Gabir, M.M., Roumain, J., Bennett, P.H., Knowler, W.C. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 49 (2000) 2208-2211
- DeFronzo, R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 37 (1988) 667-687
- DeFronzo, R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 58 (2009) 773-795
- DeFronzo, R.A., Eldor, R., Abdul-Ghani, M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes care*. 36 Suppl 2 (2013) S127-138
- Feig, D.S., Zinman, B., Wang, X., Hux, J.E. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 179 (2008) 229-234

7. LITERATURVERZEICHNIS

Ferrari, U., Banning, F., Freibothe, I., Trondle, K., Sacco, V., Wichmann, C., Reif, S., Moschko, S., Potzel, A., Gar, C., Sommer, N.N., Popp, D., Seissler, J., Lechner, A., Kunzel, H.

Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women with recent gestational diabetes.

Journal of psychiatric research. 97 (2018) 89-93

Fraser, A., Lawlor, D.A.

Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy.

Current diabetes reports. 14 (2014) 489

Gakidou, E., Mallinger, L., Abbott-Klafter, J., Guerrero, R., Villalpando, S., Ridaura, R.L., Aekplakorn, W., Naghavi, M., Lim, S., Lozano, R., Murray, C.J.

Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys.

Bulletin of the World Health Organization. 89 (2011) 172-183

Gandhi, J., Dagur, G., Warren, K., Smith, N.L., Sheynkin, Y.R., Zumbo, A., Khan, S.A.

The Role of Diabetes Mellitus in Sexual and Reproductive Health: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management.

Current diabetes reviews. 13 (2017) 573-581

IDF

IDF Diabetes Atlas, 8th edn.

Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. (2017)

International Association of, D., Pregnancy Study Groups Consensus, P., Metzger, B.E., Gabbe, S.G., Persson, B., Buchanan, T.A., Catalano, P.A., Damm, P., Dyer, A.R., Leiva, A.d., Hod, M., Kitzmiler, J.L., Lowe, L.P., McIntyre, H.D., Oats, J.J.N., Omori, Y., Schmidt, M.I.

International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.

Diabetes care. 33 (2010) 676-682

Kempf, P., Laimer, M., Stettler, C.

Therapeutische Umschau. Revue therapeutique. 74 (2017) 417-422

Knol, M.J., Twisk, J.W., Beekman, A.T., Heine, R.J., Snoek, F.J., Pouwer, F.

Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis.

Diabetologia. 49 (2006) 837-845

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Koivisto, V.A., Yki-Jarvinen, H., DeFronzo, R.A.
Physical training and insulin sensitivity.
Diabetes/metabolism reviews. 1 (1986) 445-481
- Kroger, J., Meidtner, K., Stefan, N., Guevara, M., Kerrison, N.D., Ardanaz, E., Aune, D., Boeing, H., Dorronsoro, M., Dow, C., Fagherazzi, G., Franks, P.W., Freisling, H., Gunter, M.J., Huerta, J.M., Kaaks, R., Key, T.J., Khaw, K.T., Krogh, V., Kuhn, T., Mancini, F.R., Mattiello, A., Nilsson, P.M., Olsen, A., Overvad, K., Palli, D., Quiros, J.R., Rolandsson, O., Sacerdote, C., Sala, N., Salamanca-Fernandez, E., Sluijs, I., Spijkerman, A.M.W., Tjønneland, A., Tsilidis, K.K., Tumino, R., van der Schouw, Y.T., Forouhi, N.G., Sharp, S.J., Langenberg, C., Riboli, E., Schulze, M.B., Wareham, N.J.
- Circulating Fetuin-A and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Analysis.
Diabetes. 67 (2018) 1200-1205
- Lustman, P.J., Clouse, R.E.
Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control.
Journal of diabetes and its complications. 19 (2005) 113-122
- Mitánchez, D., Yzydorczyk, C., Simeoni, U.
What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes?
World journal of diabetes. 6 (2015) 734-743
- Nauck, M., Petermann, A., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U.A., Landgraf, R., Freckmann, G., Heinemann, L.
Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus.
Diabetologie und Stoffwechsel. 12 (2017) S94-S100
- Ninomiya, T.
Diabetes mellitus and dementia.
Current diabetes reports. 14 (2014) 487
- Polksy, S., Ellis, S.L.
Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus.
Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 22 (2015) 277-282
- Reif, S., Moschko, S., Gar, C., Ferrari, U., Hesse, N., Sommer, N.N., Seißler, J., Lechner, A.
No Independent Association of Circulating Fetuin-A with Insulin Sensitivity in Young Women.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. (2020)
- Renn, B.N., Feliciano, L., Segal, D.L.
- The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review.
Clinical psychology review. 31 (2011) 1239-1246
- Schwartz, S.S., Epstein, S., Corkey, B.E., Grant, S.F., Gavin, J.R., 3rd, Aguilar, R.B.
- The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the beta-Cell-Centric Classification Schema.
Diabetes care. 39 (2016) 179-186
- Schwartz, S.S., Epstein, S., Corkey, B.E., Grant, S.F.A., Gavin Iii, J.R., Aguilar, R.B., Herman, M.E.
- A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications.
Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 28 (2017) 645-655
- Seuring, T., Archangelidi, O., Suhrcke, M.
- The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review.
PharmacoEconomics. 33 (2015) 811-831
- Silverman, B.L., Rizzo, T., Green, O.C., Cho, N.H., Winter, R.J., Ogata, E.S., Richards, G.E., Metzger, B.E.
- Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers.
Diabetes. 40 Suppl 2 (1991) 121-125
- Srinivas, P.R., Deutsch, D.D., Mathews, S.T., Goustin, A.S., Leon, M.A., Grunberger, G.
- Recombinant human alpha 2-HS glycoprotein inhibits insulin-stimulated mitogenic pathway without affecting metabolic signalling in Chinese hamster ovary cells overexpressing the human insulin receptor.
Cellular signalling. 8 (1996) 567-573
- Sujana, C., Huth, C., Zierer, A., Meesters, S., Sudduth-Klinger, J., Koenig, W., Herder, C., Peters, A., Thorand, B.
- Association of fetuin-A with incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study and a systematic meta-analysis.
Eur J Endocrinol. 178 (2018) 389-398
- Tuomi, T., Santoro, N., Caprio, S., Cai, M., Weng, J., Groop, L.
- The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity.
Lancet (London, England). 383 (2014) 1084-1094
- WHO

7. LITERATURVERZEICHNIS

Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy.

(2013)

World Health Organization

NCD Action Plan Target 7: Halt the Rise in Obesity

(<https://www.who.int/nmh/ncd-tools/target7/en/>)

Stand: 10.11.2019

8. DANKSAGUNG

Vielen Dank an meinen Doktorvater PD Dr. med. Andreas Lechner, der mich in allen Phasen der Promotion hervorragend unterstützt hat und sowohl wissenschaftlich als auch menschlich ein großes Vorbild für mich darstellt.

Vielen Dank an das gesamte Team der Diabetes Research Group, das mir nicht nur die praktische und logistische Arbeit an einer klinischen Studie beibrachte, sondern auch mit Aroma-Kaffee, guter Laune und offenen Ohren immer zur Seite stand und mich sehr herzlich in seine Reihen aufgenommen hat. Vielen Dank an Anne Potzel, die ein steter Quell der Inspiration und Freundschaft ist.

Vielen Dank an meinen damaligen Freund Sven Rohr und an meine Freundinnen und Freunde, die mir auch in schwierigen Zeiten immer zur Seite standen.

Nicht zuletzt – Vielen Dank an meine Eltern und an meine Schwester Theresa.

9. LEBENSLAUF

09.07.1993	geboren in München
07/2011	Hochschulreife am Theresiengymnasium München
09/2011-09/2012	Freiwilliges Soziales Jahr im orthopädischen OP der Wolfartklinik Gräfelfing
2012-2020	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2014	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung („Physikum“)
10/2014-03/2015	Weltreise
10/2015-09/2016	Promotionsarbeit in Vollzeit in der Diabetes Research Group der medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München
10/2016-09/2017	Bundeskoordinatorin für Europäische Integration der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland (bvmd), Nationalkoordinatorin für Deutschland in der Europäischen Medizinstudierendenorganisation (EMSA)
10/2017-09/2019	Mitglied des Aufsichtsrates der Europäischen Medizinstudierendenorganisation (EMSA)
04/2019	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2019-03/2020	Praktisches Jahr in Berlin und Agatharied. Wahlfach Frauenheilkunde und Geburtshilfe
03/2020-05/2020	Covid-19 Fallsteuerung im Gesundheitsamt des Landratsamtes München
05/2020	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 10/2020	Weiterbildung im Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Leipzig

10. BESTÄTIGUNGEN DER KOAUTORINNEN

Anhang

9.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HGP	hepatische Glukoseproduktion
IDF	International Diabetes Federation
ISI	Insulin Sensitivity Index
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PPS Diab	Studie zur Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ 2 Diabetes

9.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Das "Triumvirat" der Hyperglykämie, Quelle: [Defronzo, 2009]. HGP, Hepatische Glucoseproduktion.....11

Abbildung 2: Die ungeheuerlichen Elf („the egregious eleven“), modifiziert nach [Schwartz et al., 2016].....12

10. BESTÄTIGUNGEN DER KOAUTORINNEN

Siehe angehängte Formblätter.