

Spielt die Hyperinsulinämie eine Rolle bei der Entstehung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sandra Müller

aus Oliver/Kanada

Giessen 2004

Aus dem medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Leiter: Prof. Dr. H.-R. Tinneberg
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. U. Lang

Gutachter: Prof. Dr. M. Berliner

Tag der Disputation: 24.10.2005

1	EINLEITUNG	1
1.1	HINTERGRUND DER SCHWANGERSCHAFTSINDUZIERTEN HYPERTONIE	1
1.2	KLASSIFIKATION DER SIH	3
1.3	RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG UND ÄTIOLOGIE DER SIH	5
1.3.1	<i>Modelle des Entstehungsmechanismus der SIH</i>	5
1.3.2	<i>Insulin</i>	9
1.3.3	<i>Insulinresistenz</i>	10
1.3.4	<i>Gestationsdiabetes</i>	11
1.3.5	<i>Metabolisches Syndrom</i>	12
1.4	FRAGESTELLUNG	17
2	PATIENTENGUT UND METHODE	18
2.1	KLINISCHE STUDIE	18
2.1.1	<i>Einschlusskriterien</i>	18
2.1.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	18
2.2	BODYMASSINDEX	19
2.3	VERLAUF DER UNTERSUCHUNG	19
2.3.1	<i>Durchführung des oralen Glukosetests</i>	19
2.3.2	<i>Bestimmung der Blutglukose im Plasma</i>	20
2.3.3	<i>Bestimmung von Insulin und C-Peptid</i>	20
2.3.4	<i>Bestimmungsmethoden des Lipidstoffwechsels</i>	21
2.3.5	<i>Triglyzeride</i>	21
2.3.6	<i>Cholesterin</i>	22
2.3.7	<i>Lipoproteine</i>	23
2.3.8	<i>Harnsäure</i>	24
2.3.9	<i>Harnstoff</i>	25
2.4	DATENERFASSUNG UND STATISTISCHE ANALYSE	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	EPIDEMIOLOGISCHE CHARAKTERISTIK DER PATIENTINNENGRUPPE IN DER STUDIE	27
3.1.1	<i>Alter der Patientinnen</i>	27
3.1.2	<i>Gravidität und Parität</i>	27
3.1.3	<i>Schwangerschaftsalter bei Aufnahme in die Studie</i>	28
3.1.4	<i>Bodymassindex (BMI)</i>	29
3.2	GEBURTSSTATISTIK DER UNTERSUCHTEN GRUPPEN	30
3.2.1	<i>Entbindungstag</i>	30

3.2.2	<i>Geburtsmodus</i>	31
3.3	GLUKOSESTOFFWECHSEL	31
3.3.1	<i>Diagnose der Glukosetoleranz</i>	31
3.4	INSULINKONZENTRATION	31
3.4.1	<i>Vergleich der Insulinkonzentration in den untersuchten Gruppen</i>	31
3.5	C-PEPTIDKONZENTRATION	31
3.5.1	<i>Vergleich der C-Peptidkonzentration in den untersuchten Gruppen</i>	31
3.6	INSULIN-GLUKOSEQUOTIENT.....	31
3.6.1	<i>Vergleich des Insulin-Glukosequotienten in den untersuchten Gruppen</i>	31
3.7	FETTSTOFFWECHSEL	31
3.7.1	<i>Triglyzeride</i>	31
3.7.2	<i>Cholesterin</i>	31
3.7.3	<i>Lipoproteine</i>	31
3.7.4	<i>Harnstoff</i>	31
3.7.5	<i>Harnsäure</i>	31
4	DISKUSSION	31
4.1	INSULIN UND SEINE WIRKUNG AUF DEN GLUKOSE- UND LIPIDSTOFFWECHSEL	31
4.2	FETTSTOFFWECHSEL IN DER NORMALEN SCHWANGERSCHAFT	31
4.3	GLUKOSESTOFFWECHSEL IN DER NORMALEN SCHWANGERSCHAFT	31
4.4	VERGLEICH ZWISCHEN SCHWANGERSCHAFTSINDUZIERTER HYPERTONIE UND DEM METABOLISCHEN SYNDROM.....	31
4.4.1	<i>Hypertonie</i>	31
4.4.2	<i>Diabetes mellitus</i>	31
4.4.3	<i>Dyslipoproteinämie</i>	31
4.4.4	<i>Insulin und Arteriosklerose</i>	31
4.4.5	<i>Adipositas</i>	31
4.4.6	<i>Das polyzystische Ovarsyndrom</i>	31
4.5	INSULINRESISTENZ UND HYPERTONIE IN DER SCHWANGERSCHAFT	31
4.6	WEITERE BIOMARKER DER INSULINRESISTENZ	31
4.6.1	<i>Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1</i>	31
4.6.2	<i>Leptin</i>	31
4.6.3	<i>Tumornekrosefaktor (TNF)</i>	31
4.6.4	<i>Apolipoprotein E</i>	31
4.7	SIH UND GESTÖRTE GLUKOSETOLERANZ	31
4.8	SIH UND GESTÖRTE INSULINANTWORT	31
4.9	SIH UND GESTÖRTE GLUKOSETOLERANZ UND GESTÖRTE INSULINKONZENTRATION	31
4.10	DIE LANGFRISTIGEN AUSWIRKUNGEN DER INSULINRESISTENZ	31

4.11	AUSBlick.....	31
5	LITERATURVERZEICHNIS	31
6	ZUSAMMENFASSUNG	31
6.1	ZUSAMMENFASSUNG.....	31
6.2	SUMMARY	31
7	ANHANG.....	31
7.1	DANKSAGUNG	31
7.2	LEBENSlauf	31
7.3	ERKLÄRUNG.....	31

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie

Eklampsie, Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sind schwangerschaftsassozierte Erkrankungen, die einen hohen Anteil an maternaler und perinataler Morbidität und Mortalität (Lindheimer et al. 1989, 1991, 1993) haben. Je weiter man in der geburtshilflichen Historie zurückgeht, desto mysteriöser stellen sich die Zusammenhänge von Hypertonie, Proteinurie, Ödemen und zerebralen Krämpfen in der Schwangerschaft dar. Mit folgenden Worten leitete 1795 der Frankfurter Arzt Georg Friedrich Hoffmann seine 64-seitige Monographie „Über die Ursachen und Heilmittel der sogenannten Gichter und Konvulsionen bey Schwangeren, Gebärenden und Kindbetterinnen“ ein:

„Unter allen Krankheiten, welche sich während der Schwangerschaft, der Geburt, oder bald nach derselben bey den Frauenzimmern sich zu ereignen pflegen, ist wohl keine gefährlicher, schrecklicher und öfters tödlicher als die Konvulsionen oder sogenannte Gichter. Von jeher hat man viele Mittel vorgeschlagen, um diesen Zufall zu beheben; aber man muß gestehen, dass bis auf Mauriceaus Zeiten dieselben keineswegs der Größe und der Gefahr des Übels angemessen waren. Von diesem Zeitpunkt fing man an, dass Aderlassen und die künstliche Entbindung als die Hauptmittel anzusehen allein bey genauer Untersuchung findet man, dass diese Mittel nur in gewissen Fällen, nur unter gewissen Umständen als hilfreich - als zweckdienlich anzusehen sind, und alles auf die Bestimmung der Ursachen ankommt, wenn wir in der Heilung dieser Krankheit glücklich sein wollen. Dieser Gedanke und die Ursache, dass man so wenig Befriedigung in den meisten sonst so schätzbaren und lehrreichen Schriften der Ärzte und Geburtshelfer über diesen wichtigen Gegenstand findet - den Erstere sprechen oft sehr unbestimmt und meistens nur im Vorbeigehen davon und verweisen auf Geburtshülfe, und Letztere sagen oft gar nichts oder doch sowenig darüber, dass man sich unmöglich befriedigen kann - dieser Gedanke hat mich bewogen, gegenwärtigen Versuch einer Abhandlung über diese Materie zu entwerfen, von welchen ich wünsche, dass er den Beyfall nachsichtvoller Beurtheiler erhalten möge.“

Viele Ärztesgenerationen haben zur Erforschung von Gestose, Präeklampsie und Eklampsie beigetragen, die in der ganzen Welt eine der wichtigsten Ursachen der mütterlichen und fetalen Mortalität und Morbidität (Lindheimer et al. 1989, 1991, 1993) darstellen.

Die genauen klinische Symptome und Laborparameter sind mittlerweile beschrieben, aber die ätiologischen Überlegungen haben bis heute weitgehend hypothetischen Charakter (Ness et al. 1996) behalten. Zur Beschreibung dieser pathophysiologischen Schwangerschaftsveränderungen gibt es eine vielfache Nomenklatur. Heute wird die mehr deskriptive Bezeichnung „schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)“ verwendet.

Das Krankheitsbild der SIH ist sicherlich nicht auf eine einzige Ursache zurückzuführen sondern stellt ein multifaktorielles Geschehen (Künzel et al. 1990) dar. Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie tritt in 1% -5% aller Schwangerschaften (Chesley et al. 1981) auf, wobei es leichte regionale Unterschiede auf der ganzen Welt gibt. Klinisch ist das Krankheitsbild der SIH durch erhöhten Blutdruck, Proteinurie und generalisierte Ödeme gekennzeichnet. Zusätzlich finden sich weitreichende pathophysiologische Störungen von Organen und Organsystemen. Eine hypertensive Symptomatik kann sich zeitlich betrachtet während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder auch erst danach einstellen.

Bei der SIH sind abhängig vom Schweregrad, sowohl Mutter als auch Fetus gefährdet (Easterling et al. 1989). Der Mutter drohen bei schweren Gestoseformen, besonders beim eklamptischen Anfall, Folgen der Mikrozirkulationsstörungen (Högberg 1986, , Kramer 1991, Shanklin et al. 1991 Duley 1992). Daraus ergeben sich entsprechende Organfunktionsstörungen oder -ausfälle, z.B. Amaurose (Blindheit) oder Nierenversagen. Der anfallsbedingte Tod ist nicht selten (5-15% der Fälle).

Das HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) wird zu den hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen gezählt, obwohl oft nur eine leichte Blutdruckerhöhung zu beobachten ist (Killam et al. 1975, MacKenna et al. 1983, Weinstein 1985, Niesert et al. 1988, Berkholz et al. 1988). Es handelt sich um ein Krankheitsbild, welches mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und erniedrigter Thrombozytenzahl einhergeht.

Die Gefährdung des Feten zeigt sich in einer Wachstumsretardierung (SGA), Asphyxieanfälligkeit sub partu und intrauterinem Fruchttod (Naeye et al. 1979, Yoon et al. 1980, Szymonowicz et al. 1984, Tubmann et al. 1991, Nikischin et al. 1991). Die perinatale Mortalität erreicht je nach Schweregrad und Art der Gestose 30%.

1.2 Klassifikation der SIH

Es gibt keine einheitliche Klassifikation und Definition der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (Dennis et.al. 1988). Nach der Definition der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) gestattet jedes der beiden folgenden Merkmale bei Schwangeren die Diagnose einer Hypertonie.

- Ein einzelner Meßwert ergibt einen diastolischen Blutdruck von mindestens 110 mmHg
- Bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von wenigstens 4 Stunden wird jeweils ein diastolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg festgestellt.

Für den Schwangerschaftsverlauf und die mütterliche wie auch fetale Morbidität ist die Unterscheidung zwischen der isolierten Hypertonie und der Verbindung von Hypertonie mit Proteinurie entscheidend. Nach den Vorschlägen von Davey und Mitarbeitern (1988) wird das Zusammentreffen von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Proteinurie heute allgemein als Präeklampsie bezeichnet. Wird die Präeklampsie nicht rechtzeitig behandelt, kann es zu einem eklamptischen Anfall kommen. Unter der Eklampsie versteht man tonisch-klonische Krämpfe bei einer Schwangeren. Neben dieser Differenzierung ist für die Beurteilung der Prognose zudem wichtig, ob die Hypertonie Ausdruck einer bereits bestehenden Störung ist, oder aber ob sie schwangerschaftsinduziert und somit Ausdruck einer Schwangerschaftserkrankung im eigentlichen Sinne ist. Wenn zu einer chronischen bzw. vorbestehenden Hypertonie in der Schwangerschaft eine Proteinurie hinzukommt, spricht man von einer Pfropfgestose. Sie tritt oft schon früh in der Schwangerschaft auf und ist durch ein schweres mütterliches Krankheitsbild gekennzeichnet.

Gemäß den Empfehlungen des *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* (1986) wird ein im Laufe der Schwangerschaft festgestellter Blutdruck entsprechend der Entstehung wie folgt eingeteilt:

a) Präeklampsie/ Eklampsie

- nach der 20. Schwangerschaftswoche entstandene Hypertonie und/ oder Proteinurie
- Normalisierung innerhalb von 42 Tagen postpartum.

b) Chronische Hypertonie

- unterschiedlicher Genese
- Hypertonie vor der 20. Schwangerschaftswoche oder bereits vor Schwangerschaftsbeginn

c) Pfropfgestose

- bei vorbestehender chronischer Hypertonie oder chronischer Nierenerkrankung.
- kombiniert mit Proteinurie oder generalisierten Ödemen

d) Transitorische Hypertonie

- nach der 20. Schwangerschaftswoche oder in den ersten 24 Stunden postpartal auftretend
- gewöhnlich nur mäßiggradige Hypertonie ohne weitere Zeichen der Präeklampsie oder der chronischen Hypertonie
- im späteren Leben Entwicklung einer essentiellen Hypertonie wahrscheinlich
- Diagnose erst retrospektiv möglich

Hypertone Blutdruckwerte in der ersten Schwangerschaftshälfte sind in der Regel Ausdruck einer chronischen Hypertonie. Sie bedürfen engmaschiger Kontrollen, um eine mögliche Proteinurie als Hinweis auf eine Pfropfgestose früh zu erkennen.

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung und Ätiologie der SIH

Nach Eskanzi (Eskanzi et al. 1991) gibt es Faktoren, die das Risiko, an einer Hypertonie in der Schwangerschaft zu erkranken, wesentlich erhöhen. Sehr junge und sehr alte Erstgebärende, Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften, adipöse Schwangere (Wolff et al. 1982), Diabetikerinnen und Schwangere mit familiärer Belastung hinsichtlich SIH (Furuhashi et al. 1982) haben ein deutlich erhöhtes Risiko an der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie zu erkranken.

Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ist kein einheitliches Krankheitsbild mit einer Ursache und einem Pathomechanismus sondern stellt ein multikausales Krankheitsgeschehen dar (Künzel 1990). Die Entstehung der SIH ist ein chronischer Prozeß, wobei der Beginn in der Frühschwangerschaft wahrscheinlich in der Plazentaperiode zu suchen ist (Robertson et al. 1975, Bennett et al. 1988, Öny 1991, Schneider 1994).

1.3.1 Modelle des Entstehungsmechanismus der SIH

Zur Pathogenese der SIH existieren viele Theorien, einige werden im Folgenden dargestellt.

1. Das Zustandekommen der SIH wird pathogenetisch auf das Ausbleiben der in der normalen Gravidität erfolgenden Adaption der Vaskulatur in der fetomaternalen Einheit zurückgeführt. Normalerweise nimmt im Verlauf der Gravidität die uteroplazentare Durchblutung zu, was auf eine systemisch bedingte Gefäßdilataion und Angiogenese zurückzuführen ist. Bei Patientinnen mit SIH bleiben die Spiralarterien im Bereich der Uterusmuskulatur, einige in ihrem gesamten Verlauf, enggestellt, da die immunologisch regulierte Invasion von Trophoblasten in die Gefäßwand und der damit verbundene Umbau ausbleibt (Brosens 1964, Brosens et al. 1967, Brosens et al. 1972, Robertson et al. 1975). Dadurch soll es zu einer verringerten Plazentaperfusion kommen, die zu einer Endothelschädigung führt und die Spiralarterien behalten damit ihre Ansprechbarkeit auf vasoaktive Substanzen bei. Dieser Plazentationsdefekt ist wahrscheinlich auf eine fehlende Adaptation zwischen fetalem und mütterlichen Gewebe zurückzuführen.
2. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Ansprechbarkeit der Arteriolen gegenüber vasopressorischen Substanzen eine entscheidende Rolle spielt (Friedberg 1992, Öney 1983). Es konnte gezeigt werden, dass die Empfindlichkeit gegen Angiotensin II bei

präeklaptischen Frauen (schon vor klinischer Manifestation) erhöht ist (Sauer et al. 1992). Ursächlich dafür wird ein verringerter Prostaglandinspiegel verantwortlich gemacht, der im Normbereich die Gefäße refraktär gegenüber den vasopressorischen Effekten des Angiotensins macht (Bennett et al. 1988, Künzel 1990).

3. Des Weiteren wird vermutet, dass ein funktionsgeschädigtes Endothel weniger Prostacyclin bildet und so zu einem Ungleichgewicht zwischen Prostazyklin (PGI) und Thromboxan A₂ (TXA₂) führt. Ein Ungleichgewicht von PGI und TXA₂ führt zum Überwiegen der an Thromboxan gekoppelten Wirkungen wie Vasokonstriktion mit Epithelläsionen einschließlich Fibrinablagerungen und Plättchenaggregation (Mäkilä et al. 1984, Wallenburg 1986, Gesenhues et al. 1987, Bennett et al. 1988, Künzel 1990, Kramer 1991, Friedberg 1992, Berkholz et al. 1993, Hawkins et al. 1993). Über eine Vasokonstriktion wird das Gefäßendothel weiter geschädigt. Es entsteht ein Circulus vitiosus mit Aktivierung der Gerinnungskaskade bis zur Ausbildung einer disseminierten intravasalen Gerinnung. Ein erhöhter Quotient von Faktor-VIII-Antigen-aktivität, Thrombozytenabfall und Erhöhung von Plasmathromboglobulin zeigen die Aktivierung der Gerinnungskaskade an und gehen der klinisch wirksamen Störungen voraus (Rath et al. 1991). Erhöhte Fibronektinkonzentrationen im Serum sind Zeichen der Endothelschädigung (Dekker et al. 1991).
4. Die endotheliale Dysfunktion mit der Folge eines Ungleichgewichtes zwischen vasokonstriktorischen, aggregatorischen Substanzen einerseits und vasodilatatorischen, antiaggregatorischen Substanzen andererseits stellt die pathophysiologische Grundlage hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen dar (Wagner et al. 2000). Bei der Regulation des Vasotonus spielt Stickstoffmonoxid als stärkster endogener Dilatator eine entscheidende Rolle. Als Folge der Endothelzellalteration wird bei Präeklampsie eine Verminderung der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese vermutet. NO vermindert darüber hinaus die Sensitivität der Thrombozyten gegenüber prokoagulatorischen Substanzen, inhibiert die Leukozytenadhäsion (Moncada et al. 1991), vermindert die Endothelfreisetzung (Boulanger et al. 1990) und hemmt die Proliferation der glatten Muskelzellen (Nakaki et al. 1990). Endothelin wird bei Präeklampsie vermehrt aus dem Endothel freigesetzt. Es führt zur Vasokonstriktion und zur Steigerung der Thrombin-vermittelten Gerinnungsaktivität.

5. Es bleibt eine wesentliche Grundfrage für das Verständnis von Ätiologie, aber auch des klinischen Verlaufs, ob und in welcher Form die Niere beteiligt ist. Bei Patientinnen mit SIH ist der renale Plasma-Flow aufgrund der Endothelschädigung geringer als bei der normalen Gravidität, Die glomeruläre Filtration sowie die Harnsäureclearance nimmt ab. Es zeigt sich das klinische Bild der Proteinurie und der Ödeme.
6. Immunologische Faktoren als mögliche Ursache der Präeklampsie werden seit einigen Jahren diskutiert (Beer 1978, Chesley et al. 1978). Sowohl lokal an der Implantationsstelle als auch im peripheren Blut konnten bei Frauen mit SIH immunologische Reaktionen nachgewiesen werden, die bei unkomplizierten Schwangerschaften signifikant seltener waren (Gille 1985, Gille et al. 1977). Diese Veränderungen im immunologischen System zwischen Mutter und Fetus führen möglicherweise über eine Endothelschädigung zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes im Prostaglandinstoffwechsel. Es wird berichtet von Störungen der „Immuntoleranz“ zwischen Fetus und Mutter im Verlauf der ersten Schwangerschaft ohne Wiederholung in weiteren Schwangerschaften außer beim Wechsel des Kindsvaters (Feeney 1980). Auch vorausgegangene Bluttransfusionen, sowie gehäufter Spermakontakt gehen mit einer verringerten SIH-Frequenz einher (Sibai 1990). Aufgrund von vergleichenden Untersuchungen von Eklampsietöchtern und Schwiegertöchtern wurde eine genetisch bedingte Vorprogrammierung zur Präeklampsie vermutet (Cooper et al. 1993).
7. Schließlich könnte auch der aufrechte Gang des Menschen eine Rolle spielen, indem insbesondere bei Erstgebärenden der Uterus den Blutfluß in den Beckengefäßen tagsüber beeinflusst (Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

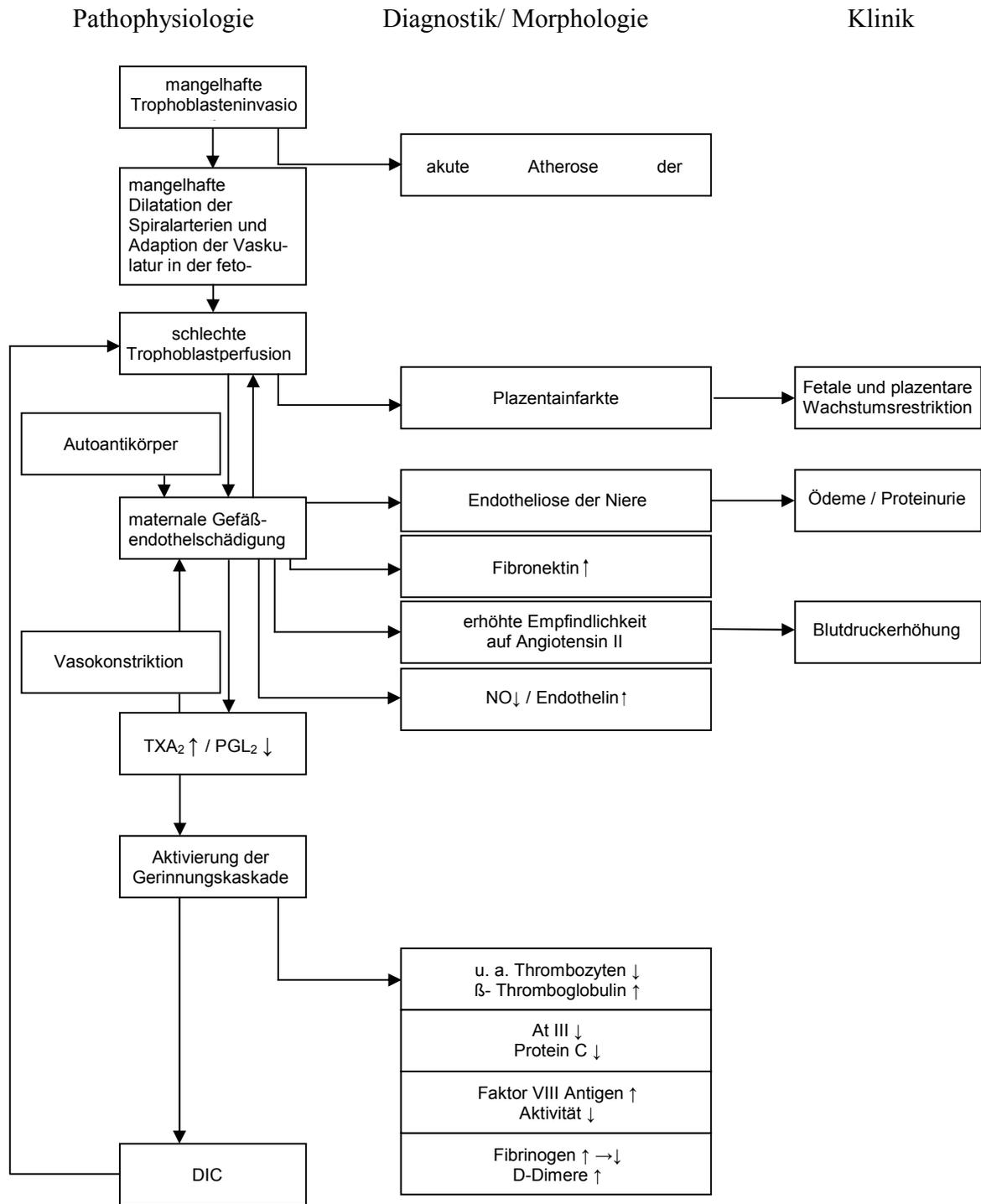


Abbildung 1: Pathophysiologie der Schwangerschaftshypertonie, deren Diagnostik, Morphologie und klinische Symptome (adaptiert nach Künzel 1990)

1.3.2 Insulin

Insulin ist ein Polypeptid aus 51 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 5800 Dalton, welches in den „Langerhansinseln“ (nur in den β -Zellen) des Pankreas gebildet wird. Das Insulinmolekül besteht aus einer 21 Aminosäuren langen α -Kette, welche über 2 Disulfidbrücken mit der 30 Aminosäuren langen β -Kette verbunden ist. Eine Vorstufe des Insulins ist Proinsulin (big insulin), welches im Blut radioimmunologisch nachweisbar aber nicht biologisch wirksam ist. Insulin entsteht aus dem Proinsulin durch Abspaltung des „connecting peptide“ C-Peptid. Da Insulin und C-Peptid äquimolar und zeitgleich ins Blut sezerniert werden, erlaubt die C-Peptidmessung eine Aussage über die Funktion der β -Zellen des Pankreas. Gegenüber der Insulinbestimmung im Serum hat die C-Peptidbestimmung im Serum den Vorteil, dass keine Kreuzreaktion mit Insulinantikörpern möglich ist und die Messung von exogener Insulingabe unbeeinflusst bleibt. Darüber hinaus ist die Bestimmung des C-Peptids aufgrund seiner längeren biologischen Halbwertszeit weniger von kurzfristigen Schwankungen der Insulinsynthese beeinflussbar.

Die Abgabe des in den Granula gespeicherten Insulins ist proportional zum Blutzuckerspiegel. Infolge rascher Inaktivierung des zirkulierenden Insulins durch Insulinasen ist die biologische Halbwertszeit mit 15 Minuten kurz. Insulin ist an vielen Stoffwechselfvorgängen im Körper beteiligt. Im folgenden werden zwei wichtige Stoffwechselwirkungen des Insulins vorgestellt:

1. Membraneffekt: Förderung des Transportes von Glukose, Aminosäuren und Kalium in die Muskel- und Fettzellen
2. Metabolische Effekte: Förderung des anabolen Stoffwechsels (Glykogensynthese, Lipidsynthese, Proteinsynthese) und Drosselung der katabolen Prozesse (Glykogenolyse, Lipolyse, Proteolyse).

Insulin vermittelt seine Wirkung auf die Zelle vorwiegend durch Interaktionen mit Insulinrezeptoren. Die Aminosäuresequenz des Insulinrezeptors wurde 1985 von zwei Forschergruppen, Ebina et al. (1985) und Ullrich et al. (1985) geklärt. Der Insulinrezeptor ist ein Heterotetramer aus je zwei α - und β -Untereinheiten, die in Analogie zur Struktur der Immunglobuline über Disulfidbrücken verbunden sind. Die extrazelluläre Insulinbindung an die α -Ketten bewirkt über eine Konfigurationsänderung (allosterisches Signal) eine Aktivierung der Tyrosinkinase, die in den β -Untereinheiten des Rezeptors lokalisiert ist.

Durch Autophosphorylierung der Tyrosinreste der β -Untereinheit wird die Rezeptorkinase für die Phosphorylierung anderer zellulärer Substrate aktiviert. Die Aktivierung des Insulinrezeptors führt in der Zielzelle zur Erhöhung der Glukoseaufnahme, zur gesteigerten DNA- und Proteinsynthese sowie zum Zellwachstum. Zu den wichtigsten Effekten des Insulinsignals gehört die Aktivierung der Glukosetransporter. Die Steigerung der Glukoseaufnahme erfolgt durch Translokation intrazellulärer Glukosetransportproteine an die Zellmembran. Dort nehmen sie das Glukosemolekül in die Zelle auf. In der Zwischenzeit sind mindestens 5 Glukosetransporter bekannt geworden.

1.3.3 Insulinresistenz

Zur Pathogenese der SIH existieren viele Theorien, dabei wurde bislang der Insulinsekretion und Insulinresistenz wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

Insulinresistenz ist dadurch gekennzeichnet, dass zum Erreichen einer normalen Blutzuckerlage mehr Insulin benötigt wird als bei Gesunden. Es handelt sich um einen Wirkverlust des Hormons an den Zielorganen, vor allem der Skelettmuskulatur und der Leber. Diese Insulinresistenz der Zielorgane führt zu einer kompensatorisch gesteigerten Insulinsekretion, die wiederum zu einer Erschöpfung der β -Zelle und damit zum Sekundärversagen des Pankreas führt.

Die Beziehung zwischen Insulinwirkung und hierzu notwendiger Insulinmenge kann sehr genau mit der Glukose-Clamp-Technik (De Fronzo et al. 1979) bestimmt werden. Mit Hilfe dieser Technik kann die Abbaurate von Glukose unter Insulinwirkung gemessen werden. Bei dieser Untersuchungsmethode wird Insulin infundiert, um eine bestimmte Insulinkonzentration im Serum zu erreichen. Gleichzeitig wird in kurzen Abständen die Blutglukosekonzentration gemessen und genauso viel Glukose infundiert, dass die Serumglukose auf einem bestimmten Wert konstant bleibt. Im Gleichgewicht entspricht die infundierte Glukosemenge derjenigen Menge, die in den Organen abgebaut wird. Dank dieser Technik lassen sich die Ursachen der Insulinresistenz näher charakterisieren.

Trotz intensiver Forschung läßt sich bis heute nicht eindeutig klären, wo die Insulinresistenz zu lokalisieren ist: am Rezeptor, an der Übertragung des Signals, am Signalüberträger oder im Intermediärstoffwechsel. Die Insulinresistenz des Skelettmuskels entsteht wahrscheinlich durch ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren mit sekundären Resistenzmechanismen. Folgende Ursachen der Insulinresistenz werden diskutiert (Bornkessel 1995, Lebovitz 2001):

- defekter Insulinrezeptor (z.B. Punktmutation)
- pathologisches Insulinmolekül (z.B. Punktmutation)
- postrezeptorale Signalübermittlung
- vermehrte Expression des Insulinrezeptors B
- funktionshemmende Antikörper gegen Insulin bzw. Insulinrezeptoren (z.B. bei verschiedenen Autoimmunsyndromen)
- verminderte Autophospholierung des Insulinrezeptors
- verminderte Bereitstellung von Glukosetransportproteinen (GluT1-4)
- erhöhte Konzentration von Amylin

1.3.4 Gestationsdiabetes

Weiterhin ruft eine Schwangerschaft Insulinresistenz hervor oder verstärkt eine vorhandene (Diamond et al. 1985, Kühl 1991). Bei 97% der Schwangeren kann die Insulinresistenz voll kompensiert werden, so dass eine normale Glukosetoleranz bestehen bleibt. Bei ca. 2-8% der Schwangerschaften entwickelt sich eine gestörte Glukosetoleranz oder ein manifester Schwangerschaftsdiabetes. Der Gestationsdiabetes wird entweder als Kohlenhydratintoleranz definiert, die in der Schwangerschaft beginnt und mit dieser endet (Essex et al. 1973), oder aber als jede in der Schwangerschaft erstmals diagnostizierte Unregelmäßigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels (National Diabetes Data Group 1979, Gabbe 1986, Lang et al. 1990, Kjos et al. 1999).

Diese Festlegungen zeigen die Heterogenität des Gestationsdiabetes (Freinkel et al. 1985). Je nach Definition des klinischen Bildes und der Population wird die Häufigkeit in der Literatur zwischen 1% -13% angegeben (Mestmann et al. 1971, Macafee et al. 1974).

Diese große Variationsbreite der Angaben beruht auf unterschiedlichen Testkriterien und Testmethoden, sie spiegelt aber auch die geographischen, ethnologischen und ernährungsbedingten Einflüsse wider (Hadden et al. 1985, Friedmann et al. 1985, Weiss et al. 1987, Fuhrmann 1988).

Die Bedeutung des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels beruht auf dem hohen Risiko der perinatalen Mortalität und Morbidität und der nicht unerheblichen Gefährdung der Mutter (Beard et al. 1982, Gabbe et al. 1986). Intrauteriner Fruchttod, Makrosomie und Geburtstraumata, neonatologische Hypoglykämie und Atemnotsyndrom werden als fetale und neonatale Risiken beschrieben. In weiterer Folge ist bei den Kindern betroffener Mütter eine häufigere Diabetes und Adipositasmanifestation im Sinne der „fuel-mediated teratogenesis“ festgestellt worden (Mestmann et al. 1971, Feige et al. 1984, Weiss et al. 1988). Weitere Geburts- und Schwangerschaftsrisiken sind vermehrte Harnwegsinfektionen, eine erhöhte Disposition zur Gestose, atonischen Nachblutungen und operativen Entbindungen (Weiss et al. 1988). Zudem scheint der Gestationsdiabetes ein erhöhtes Risiko anzuzeigen, im späteren Verlauf des Lebens einen manifesten Typ-II Diabetes zu entwickeln (Romann et al. 1994, Himmelmann et al. 1997). Aber auch geringe Störungen des Glukosestoffwechsels, die noch im Rahmen der zur Zeit gültigen Diagnosekriterien als „normal“ gelten, vermögen anscheinend unter bestimmten Voraussetzungen eine erhöhte Inzidenz an geburtshilflichen Komplikationen hervorzurufen (Tallarigo et al. 1986).

1.3.5 Metabolisches Syndrom

Störungen der Glukosetoleranz spielen häufig auch eine Rolle bei komplexeren Stoffwechselstörungen. Diese sind unter den allgemein bekannten Begriffen „Syndrom X“ oder „Metabolisches Syndrom“ zusammengefaßt und in Abbildung 2 (Dieterle et al. 1967, Ferrannini et al. 1987, De Fronzo et al. 1991, Lebovitz 2001) dargestellt.

Der Begriff „Metabolisches Syndrom“ faßt eine Reihe von Krankheiten zusammen, die sich über zufällig häufig bei Patienten mit sogenannten Zivilisationskrankheiten der westlichen Welt finden. Es finden sich rund 20 Autoren, die als Väter des Metabolischen Syndroms benannt werden könnten, von denen hier nur einige wichtige Arbeiten genannt werden sollen. Der Ausdruck Metabolisches Syndrom geht auf die Veröffentlichung von Hanefeld und Leonhard 1981 (Hanefeld et al. 1981) zurück, die darunter das gemeinsame Auftreten von Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ 2, Gicht und Hypertonie verstanden. Dabei wurden diese Krankheiten als Manifestationen eines Syndroms zu einem Cluster zusammengefaßt, das durch bestimmte Prädispositionen (Überernährung, Bewegungsmangel, soziokulturelle Faktoren

und genetische Disposition) beeinflusst mit der erhöhten Inzidenz von Arteriosklerose, Fettleber und Cholelithiasis einhergeht.

Reaven (Reaven 1988) nannte eine bestimmte Risikokonstellation, die für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit prädisponiert: Syndrome X, nämlich Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie, erhöhter VLDL-Triglyzeridspiegel, erniedrigtes HDL-Cholesterin und Hypertonie. Nach seiner Auffassung ist die Insulinresistenz der zugrundeliegende Mechanismus, der sekundär das Auftreten der anderen fünf Faktoren zumindest unterstützt. Diese Elemente des Syndrome X mit ihrer primären Störung der Insulinresistenz spielen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und im Verlauf von wichtigen davon abhängigen Erkrankungen: Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie und koronare Herzkrankheit (Reaven 1992). Die Definition der von Reaven beschriebenen Insulinresistenz als Zustand, in dem die Gewebe des Körpers außerstande sind, normal auf Insulin zu reagieren, setzt voraus, dass man diesen Zustand zuverlässig messen kann und dass man die Insulinsensitivität in der Normalbevölkerung kennt. Wichtige Vorarbeit leistete hierbei DeFronzo (DeFronzo et al. 1979) mit der Einführung der euglykämischen Insulin Clamp- Technik zur Erfassung der Insulinwirkung in vivo.

Den vermuteten Pathomechanismus hervorhebend prägten DeFronzo (DeFronzo et al. 1979) und Haffner (Haffner et al. 1992) den Begriff „Insulin Resistance Syndrome“ mit Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Adipositas, gestörter Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Arteriosklerose und Dyslipidämie. Erwähnenswert ist auch der Ausdruck Tödliches Quartett, den Kaplan (Kaplan 1989) für das gleichzeitige Auftreten von androider Adipositas, Glukoseintoleranz, Hypertriglyzeridämie und Hypertonie verwendete und damit die wichtigen Folgen für den Patienten in den Vordergrund rückte.

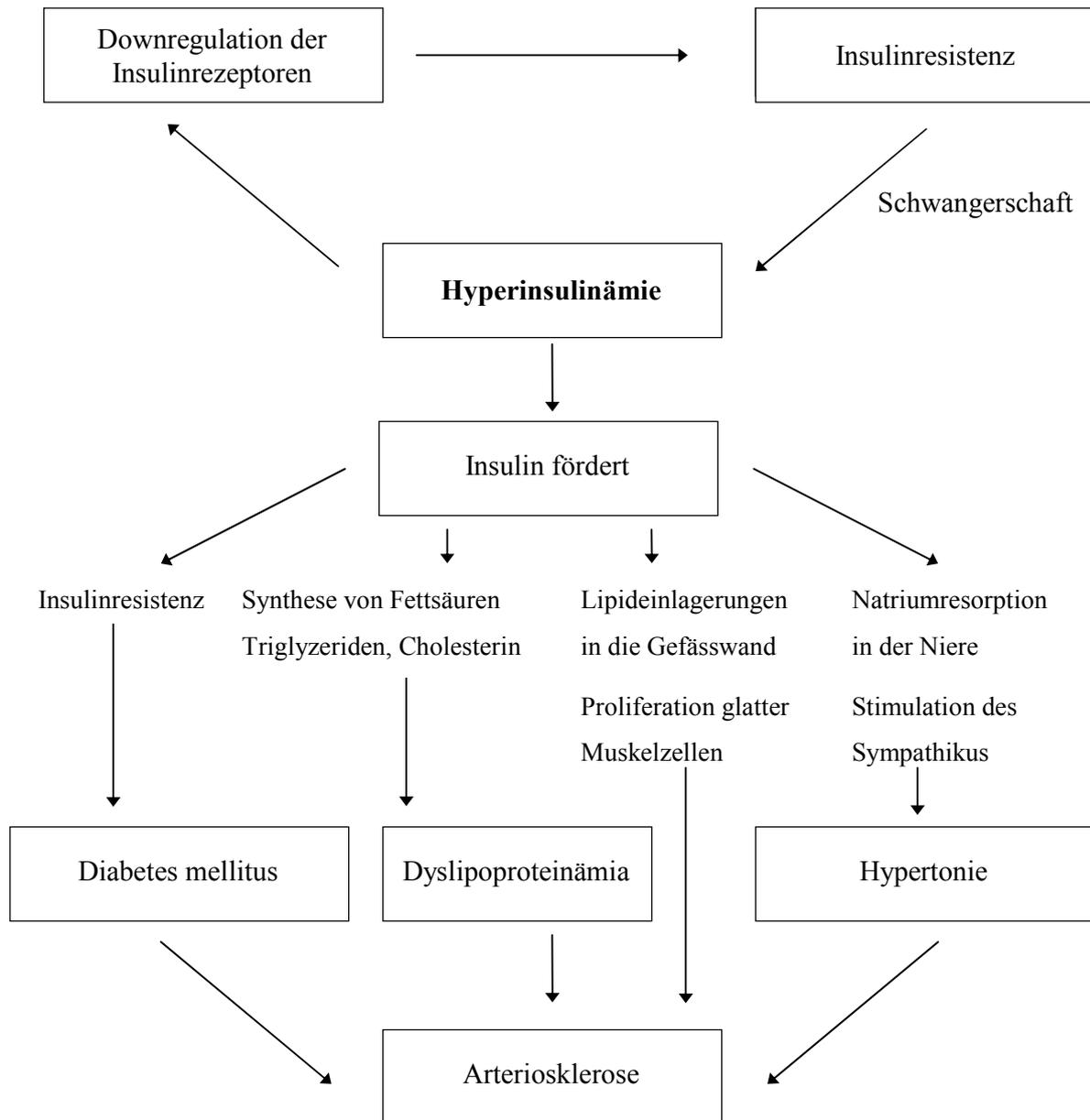


Abbildung 2: Die Nebeneffekte des Metabolischen Syndroms sind vielfältig: Störung des Glukose-, Lipid- und Purinstoffwechsels, sowie die Vergesellschaftung mit Adipositas.

Das Metabolische Syndrom ist durch das gemeinsame Auftreten von essentieller Hypertonie, Dislipoproteinämie, Stammfettsucht und Glukoseintoleranz gekennzeichnet. Allen Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms ist die Insulinresistenz an der Skelettmuskulatur gemeinsam, die kompensatorisch zur chronischen Hyperinsulinämie und einer Erhöhung von Proinsulin und dessen Spaltprodukten führt. An der Skelettmuskulatur ist die Insulinwirkung für die Glukoseaufnahme und den nichtoxidativen Glukosestoffwechsel abgeschwächt, andere Effekte des Insulins sind hingegen unverändert. Es handelt sich also nur um eine Teilresistenz des Insulins. Diese Organselektivität der Insulinresistenz zu verstehen ist deshalb wichtig, weil eine Hyperinsulinämie an einigen Zielorganen zu unerwünschten pathologischen Effekten führen kann.

Wie kann es bei Insulinresistenz und konsekutiv erhöhten Plasmainsulinkonzentrationen zum Blutdruckanstieg kommen?

Das Insulin könnte direkt blutdrucksteigernd wirken oder sekundär die Vasodilatation vermindern und somit einen Blutdruckanstieg verursachen. Dabei werden folgende Mechanismen als möglich angesehen:

- gesteigerter Sympathikotonus durch Zunahme des zirkulierenden Noradrenalins, sowie durch Aktivierung insulinempfindlicher hypothalamischer Areale (Young et al. 1982, Ebstein et al. 1996, Rowe et al. 1981, Nisill et al. 1995)
- Steigerung der renalen Natriumrückresorption (De Fronzo et al. 1975, Gill et al. 1985)
- Aktivierung des renalen Kallikreins (Marqolius et al. 1971)
- Erhöhung des intrazellulären Kalziumgehaltes in der glatten Muskulatur (Zemel et al. 1990)
- Umbau der Gefäßwand (Stout 1987)

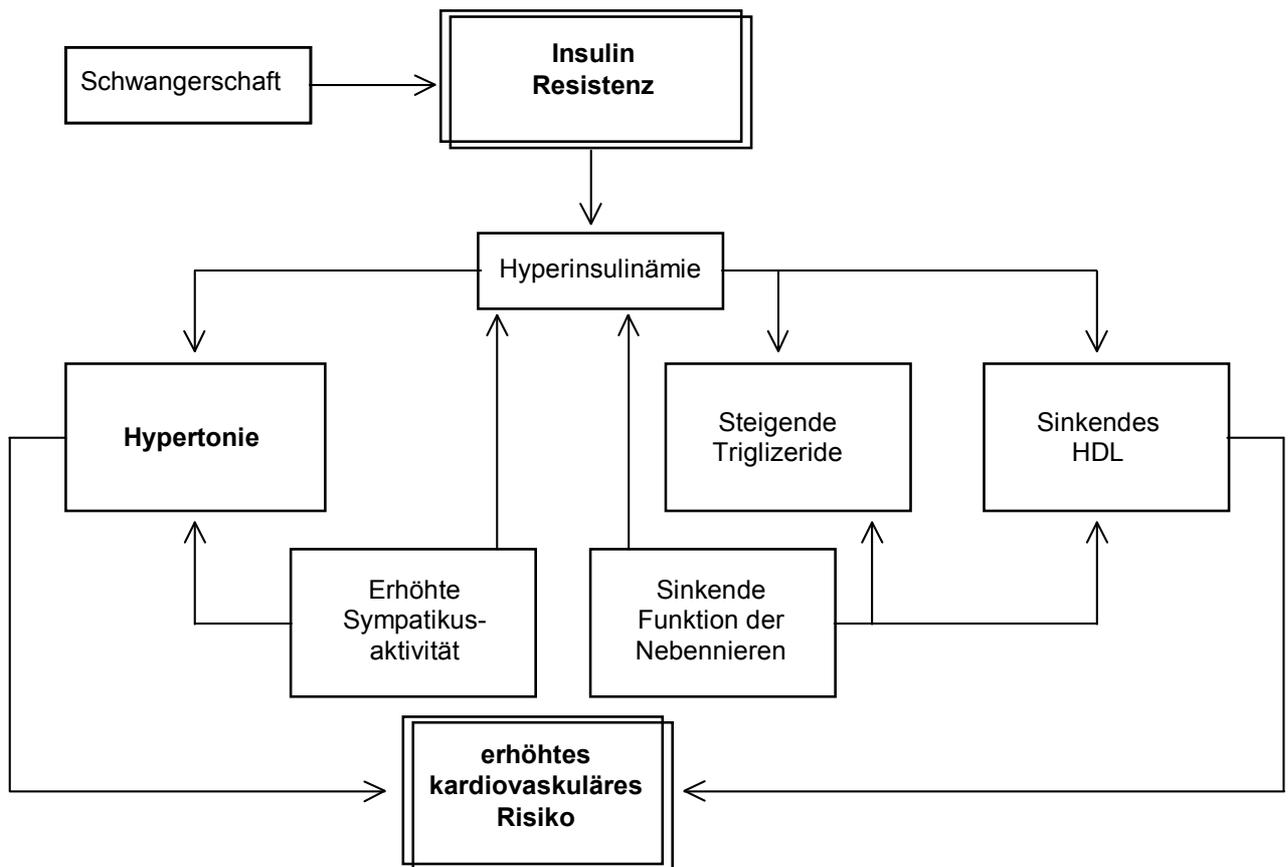


Abbildung 3: Schematische Darstellung der pathologischen Beziehung zwischen Insulinresistenz, Bluthochdruck und veränderten Fettstoffwechsel (nach Ebstein et al. 1996)

1.4 Fragestellung

Klinische und epidemiologische Daten sprechen für einen engen Zusammenhang von SIH und Insulinresistenz. Eine prospektive Untersuchung der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion bei gesunden Schwangeren sowie bei SIH-Schwangeren an der Universitäts-Frauenklinik in Gießen sollte folgende Fragen klären:

- a) Bestehen Unterschiede in den Glukosekonzentrationen der gesunden und der hypertonen (SIH) Schwangeren während eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT)?
- b) Bestehen Unterschiede in den Sekretionsmustern und in der Sekretionsmenge von Insulin (IRI) und C-Peptid der gesunden und der hypertonen (SIH) Schwangeren während eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT)?
- c) Bestehen Unterschiede in dem Fett- und Purinstoffwechsel der untersuchten Gruppen?

2 Patientengut und Methode

2.1 Klinische Studie

Es handelte sich um eine prospektive Querschnittsuntersuchung, die vom Juni 1995 bis Juni 1997 an der UFK Gießen durchgeführt wurde. Wir untersuchten 54 Patientinnen, die wegen schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH) stationär oder ambulant in der Frauenklinik behandelt wurden.

Als Kontrollgruppe wurden 62 Patientinnen zwischen der 26.- 38. Schwangerschaftswoche herangezogen, die regelmäßig die Schwangerschaftsvorsorge in Anspruch genommen hatten. Zum Untersuchungszeitpunkt zeigten die Patientinnen einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Diagnose der SIH wurde gemäß den Empfehlungen der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (Baumann et al. 1988) gestellt. Dies bedeutet, daß

- bei zwei aufeinanderfolgenden Blutdruckmessungen innerhalb von 4 Stunden ein Blutdruck von mindestens 140/90 mmHg gemessen wurde oder
- bei einmaliger Messung der diastolische Blutdrucks mindestens 110 mmHg betrug.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Erkrankungen führten zum Ausschluß aus der Studie:

- schwere allgemeine Erkrankungen und Infektionen
- chronische, passagere, unklassifizierte Hypertonie
- manifester Diabetes mellitus
- chronische Nierenerkrankungen

2.2 Bodymassindex

Bei allen Patientinnen wurde der Bodymassindex (BMI) bestimmt. Der BMI ist definiert als der Quotient aus Körpergewicht [kg] und Quadrat der Körpergröße [m²]. Für diese Studie wurde das Körpergewicht vor der Gravidität angesetzt. Anhand des BMI wurden die Patientinnen in drei Kategorien unterteilt. Als übergewichtig wurden die Schwangeren mit einem BMI zwischen 25 und 29kg/m², als adipös solche mit einem BMI von mehr als 30kg/m² bezeichnet. Die Schwangeren mit einem BMI unter 23kg/m² waren normalgewichtig.

2.3 Verlauf der Untersuchung

Bei der Aufnahme in die Klinik und während der Untersuchung in der Poliklinik wurde bei allen Patientinnen nach deren Einverständniserklärung ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt.

Hierzu wurde Blut aus der Vena cubitalis entnommen. Bei jeder Blutabnahme wurde ein EDTA-Röhrchen und ein Serumröhrchen verwendet. Nach der Blutzuckerbestimmung wurde das Blut sofort zentrifugiert und der Überstand in ein Kunststoffröhrchen pipettiert. Dieses wurde bis zur weiteren Bestimmung bei -80°C eingefroren. Bei der Nüchternabnahme wurde zusätzlich ein Serumröhrchen zur weiteren Bestimmung mittels Lipidelektrophorese und weiterer laborchemischer Parameter abgenommen.

2.3.1 Durchführung des oralen Glukosetests

Die Blutentnahme und die Durchführung des OGTT wurden im Labor der Frauenklinik Gießen durchgeführt. Die Patientinnen hatten sich vor dem Test mindestens drei Tage lang kohlenhydratreich zu ernähren (wenigstens 150g Kohlenhydrate) und eine 12 -14 stündige Nüchternperiode einzuhalten. Medikamente, welche die Untersuchung beeinflussten, wurden nach Absprache mit dem Arzt 3 Tage vorher abgesetzt (z.B. Glukokortikoide, Saluretika vom Thiazid- und Furosemid-Typ).

Nach morgendlicher Abnahme des Nüchternblutzuckers wurde den Patientinnen innerhalb von 5 Minuten 100g Glukose oral verabreicht. Ein gebrauchsfertiges Glukose-Oligosaccharid-Gemisch mit dem Namen Dextro O.G.-T. (Boehringer Mannheim GmbH, D-68298 Mannheim) wurde verwendet.

Die Messung der Testzeit setzte mit Beginn der Verabreichung der Zuckerlösung ein. Danach wurde nach 60, 120 und 180 Minuten der Blutzucker kontrolliert. Während der drei Stunden des Tests mußten körperliche Belastungen, Nahrungsaufnahmen und Rauchen unterbleiben.

In der folgenden Tabelle werden die oberen Normwerte der Blutzuckerkonzentration während des OGTT dargestellt:

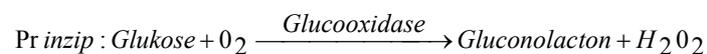
Normale Blutzuckerkonzentrationen in 100g OGTT	
nüchtern	90 mg/dl
1h	170 mg/dl
2h	135 mg/dl
3h	125 mg/dl

Tabelle 1: Normwerte der Blutzuckerkonzentrationen während des OGTT (nach Lang et al. 1990)

Ein pathologischer Wert bezeichnet eine gestörte Glukosetoleranz, zwei pathologische Werte erlauben die Diagnose Gestationsdiabetes.

2.3.2 Bestimmung der Blutglukose im Plasma

Mit Hilfe der Glukose-Oxidase-Methode wurde der Blutzucker bestimmt.



Der Sauerstoffverbrauch oder das entstehende H₂O₂ werden gemessen. Als Messgröße dient die Reaktionsgeschwindigkeit.

2.3.3 Bestimmung von Insulin und C-Peptid

Die quantitative Bestimmung der folgenden Konzentrationen im Patientenserum erfolgte mittels eines Radioimmunoassays (RIA). Die verwendeten Testbestecke stammen von der DPC (Diagnostic and Products Corporation der Biermann GmbH, D- Bad Nauheim).

Dem Testprinzip liegt ein kompetitives Proteinbindungsassay zugrunde. Unmarkiertes Antigen wird zusammen mit markierten Antigen in ein mit spezifischen Antigen-Antikörper beschichtetes Polypropylenröhrchen pipettiert. Während der Inkubationszeit von 16 Stunden konkurrieren markiertes und unmarkiertes Antigen um die limitierte Zahl von Bindungsstellen der spezifischen Antikörper. Voraussetzung für die ablaufende Reaktion ist eine konstante Konzentration an radioaktiv markierten Antigen, sowie an Antikörpern. Die Konzentration an unmarkiertem Antigen ist variabel.

Nach Einstellung eines dynamischen Gleichgewichtes werden die ungebundenen Reaktionspartner durch Absaugen oder Dekantieren entfernt.

Danach wird die Menge gebundener Radioaktivität im Gamma-Counter gemessen. Die gemessenen Counts sind zu der bestimmenden Antigenkonzentration indirekt proportional. Die Konzentrationen der unbekanntenen Proben werden aus der zu erstellenden Standardkurve extrapoliert. Die Radioimmunoassays wurden exakt nach der jeweiligen Bedienungsanleitung durchgeführt. Zur Kontrolle wurden Doppelbestimmungen vorgenommen.

2.3.4 Bestimmungsmethoden des Lipidstoffwechsels

Die folgenden Parameter des Lipidstoffwechsels wurden im Institut für klinische Chemie untersucht.

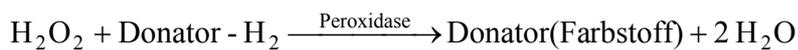
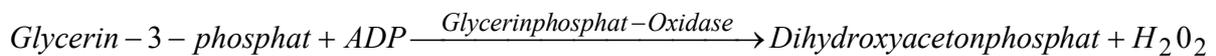
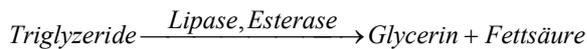
Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel sind eng miteinander verknüpft. Diabetes mellitus ist die häufige Ursache einer sekundären Hyperlipoproteinämie; andererseits liegt bei primären Lipidstoffwechselstörungen oft auch eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels vor. Das Basisprogramm zur Lipidstoffwechsel-Diagnostik ist die Bestimmung von Triglyceriden und Cholesterin. Für die Diagnostik wird Nüchternserum verwendet.

2.3.5 Triglyzeride

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

Da Fette keine Ladungen tragen, spricht man auch von Neutralfetten. Dieses Neutralfett stellt ein komplexes Gemisch verschiedener Triglyzeride dar, die im Darm durch die Lipase des Pankreassekretes hydrolytisch bis zu 2-Monoacylglyzeriden (Veresterungen am mittleren C-Atom) und Fettsäuren gespalten werden. Diese werden resorbiert und bereits in der Darmwand resynthetisiert und als Triglyzeride gespeichert.

Prinzip der Triglyzeride-Bestimmung:

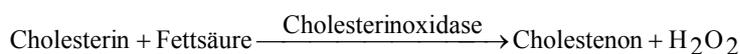
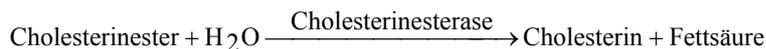


Diese Nachweisreaktionen sind einfach, schnell durchführbar und spezifisch. Als Hypertriglyzeridämie werden Werte über 200mg/dl angesehen.

2.3.6 Cholesterin

Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran, Vorläufer von Steroidhormonen und Gallensäuren. Es wird überwiegend in der Leber und in der Darmwand synthetisiert, dabei ist das Acetyl-CoA, die sogenannte Essigsäure, Ausgangssubstanz. Ein Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese ist die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase.

Ca. 70% des Cholesterins liegt im Blut verestert vor. Die Veresterung erfolgt intravasculär mit dem Enzym Lecithin-Cholestrin-Acetyltransferase (LACT) und in geringem Umfang intrazellulär durch die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT). Die LCAT wird ihrerseits durch die Apolipoproteine A und C aktiviert, die Bestandteile der Lipoproteine HDL, der Chylomikronen und der VDL sind. Prinzip der Cholesterinbestimmung:



Das entstandene H_2O_2 kann mit einer Peroxidase nachgewiesen werden. Aufgrund epidemiologischer Studien gelten Cholesterinkonzentrationen im Serum über 150-200mg/dl als mäßiges, über 260mg/dl als hohes Risiko für Arteriosklerose.

2.3.7 Lipoproteine

Lipide sind in Wasser weitgehend unlöslich. Ihr Transport in einem wäßrigen Medium wie Blut ist nur durch Bindung an ein Protein als lösungsvermittelndes Agens in Form von Lipoproteinen möglich. Bei den Lipoproteinen handelt es sich also um variable Aggregate von Proteinen und Lipiden als Transportsystem für Lipide im Blut. Aufgrund der geringeren Dichte als Plasma steigen die Lipoproteine beim Zentrifugieren an die Oberfläche. Je größer die Dichte der Lipoproteine, desto langsamer ist die Flotationsgeschwindigkeit in Richtung der Oberfläche. So ist die Einteilung der Lipoproteine in verschiedene Dichteklassen VLDL, LDL, HDL möglich.

2.3.7.1 HDL (high density lipoprotein)

HDL werden in der Leber produziert und sind wahrscheinlich auch Endprodukte des Abbaus der leichteren Lipoproteine. Sie haben den höchsten Gehalt an Proteinen. Die wichtigste Aufgabe ist der Cholesterintransport. HDL können Cholesterin intravasal teils aus peripheren Zellen, teils aus anderen Lipoproteinen aufnehmen und zur Leber transportieren. Sie sollen in der Lage sein, durch die Aufnahme von Cholesterin aus den Gefäßwänden die Rückbildung arteriosklerotischer Plaques zu ermöglichen, und sind somit in entsprechender Höhe als prognostisch günstiger Faktor in Bezug auf die Entstehung oder Exazerbation eines Hypertonus anzusehen.

2.3.7.2 LDL (Low density lipoprotein)

LDL entstehen beim intravasalen Abbau der VLDL. Sie haben mit 45% den größten Gehalt an Cholesterin. Bei hoher Konzentration findet eine Hemmung der Cholesterinbioynthese von LDL statt. LDL werden über Apolipoproteinrezeptoren, einem integralen Membranprotein, von peripheren Zellen erkannt und per Endozytose aufgenommen. Die Erkennung des Rezeptors übernimmt dabei das in den LDL enthaltenen Apolipoproteinen B_{100} . Die Zahl der Rezeptoren auf der Zelloberfläche wird vom Cholesterinbedarf der Zelle geregelt. Um eine Überspeicherung von Cholesterin in der Zelle zu verhindern, wirkt ein hoher Spiegel von Cholesterin hemmend auf die Synthese des LDL-Rezeptors.

2.3.7.3 VLDL (Very low density lipoprotein)

VLDL werden in der Leber synthetisiert und an das Blut abgegeben. Durch Abgabe von Triglyceriden und Aufnahme von Proteinen entstehen die oben bereits erwähnten LDL. Der Abbau erfolgt relativ schnell durch die Lipoproteinlipase. Die freigesetzten Fettsäuren werden teils vom Fettgewebe aufgenommen, teils im Plasma an Albumin gebunden und von ihm weitertransportiert.

Die HDL-Cholesterinbestimmung erfolgt nach Präzipitation und Abzentrifugation von LDL und VLDL im Überstand mit der vorstehend angegebenen Methode für Gesamtcholesterin. Zur Präzipitation eignen sich Phosphorwolframsäure/MgCl₂. Bei der Präzipitation ist darauf zu achten, dass die Zentrifuge die erforderliche Drehzahl erreicht und das Probenmaterial nicht zu warm wird. Bei Triglyceridkonzentrationen über 350mg/dl kann es zu ungenügender Präzipitation kommen. Die Berechnung des LDL-Cholesterins erfolgt dann nach folgender Formel:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamt-Cholesterin} - \text{Triglyceride}/5$$

2.3.7.4 Apolipoproteine

Die Apolipoproteine sind der Proteinanteil der Lipoproteine, die für die Trennbarkeit durch die Elektrophorese verantwortlich sind. Die Lipoproteine wandern mit der α -, prä- β - und β -Globulinfraktion.

Für die Lipoproteinelektrophorese kommen als Trägermaterial Celluloseacetat, Agarose und Polyacrylamidgel in Frage. Zur Verminderung der Adsorption der Lipoproteine an das Trägermaterial und zur verbesserten Auftrennung setzt man Albumin zu. Nach der Elektrophorese werden die Lipoproteine bei der Agrosotechnik mit Polyanionenpräzipitation ausgefällt. Die Auswertung erfolgt visuell oder densitometrisch.

2.3.8 Harnsäure

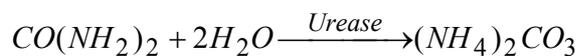
Als Endabbauprodukt des Purinstoffwechsels ist die Harnsäurekonzentration abhängig von der Zufuhr mit der Nahrung (Fleisch, Bier, Rotwein). Erhöhte Konzentrationen findet man auch bei verstärktem Purinabbau wie bei Fasten und verstärkter Gewebseinschmelzung z. B. Bestrahlung oder zytostatische Behandlung von Tumoren. Als Meßverfahren werden die enzymatischen Nachweise mit Urikase verwendet:



Als Meßverfahren kommen polarographische Messungen des Sauerstoffverbrauchs, direkte Messung der Harnsäureabnahme bei 293nm und H₂O₂-Nachweise zur Anwendung.

2.3.9 Harnstoff

Harnstoff ist das Endprodukt des Proteinstoffwechsels. Er entsteht in der Leber aus Ammoniak und CO₂ in der Reaktionsfolge des Harnstoffzyklus und wird renal ausgeschieden. Zur quantitativen Harnstoffbestimmung im Serum wird ein enzymatischer Farbtest verwendet. Harnstoff wird in einer durch Urease katalysierten Reaktion unter Bildung von Ammoniumkarbonat gespalten:



NH₄⁺-Ionen reagieren in Anwesenheit von Nitroprussidnatrium mit Phenol und Hypochlorid unter Bildung eines blauen Indophenolfarbstoffes, der spektrometrisch bei 530-570 nm gemessen werden kann.

2.4 Datenerfassung und statistische Analyse

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel. Die weitere Auswertung wurde in der Abteilung für medizinische Informatik der JLU Giessen (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck) ausgeführt. Dort wurden die Dateien auf eine *MODCOMP-CLASSIC* Anlage übertragen und mit Hilfe von *ASP* sowie *SPSS-PC + Programm* ausgewertet.

Die Ergebnisse der Messungen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt. Für die qualitativen Parameter wurden der t-Test und der Chi²-Test angewandt. Unterschiede zwischen den beiden Patientinnengruppen wurden mit Hilfe der ein- und zweifachen Varianzanalyse untersucht. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) kleiner als 5% galt als signifikant.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden in die Studie 116 Schwangere aufgenommen. 54 Patientinnen bildeten die Gruppe mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH). Als Kontrollgruppe wurden 62 Patientinnen mit komplikationsloser Schwangerschaft untersucht. Die Ergebnisdarstellung ist in zwei Schritte eingeteilt.

Im ersten Schritt steht die beschreibende statistische Analyse der untersuchten Gruppen im Vordergrund. Den Anfang bildet die Beschreibung der Gruppencharakteristik unter Berücksichtigung des Geburtsausgangs. Im zweiten Teil werden die laborchemischen Analysen und ihr Zusammenhang zur Hypertonie als dem zentralen Thema der Untersuchungen erläutert.

3.1 Epidemiologische Charakteristik der Patientinnengruppe in der Studie

3.1.1 Alter der Patientinnen

In der Gruppe der Patientinnen mit SIH (n=54) lag der Mittelwert des Alters bei 32 Jahren (Standardabweichung $\pm 3,9$ Jahre). Die jüngste Patientin war 26 Jahre alt und die älteste 43 Jahre alt. Einen Mittelwert von 30 Jahren (Standardabweichung ± 6 Jahre) hatte die Kontrollgruppe (n=62) aufzuweisen. Niedrigstes Alter war hier 18 Jahre das höchste 43 Jahre. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung der untersuchten Gruppen.

3.1.2 Gravidität und Parität

Der Mittelwert der vorausgegangenen Schwangerschaften bei Patientinnen mit SIH (n=54) lag bei 2 (Standardabweichung $\pm 1,8$). In der Kontrollgruppe (n=62) betrug er 3 (Standardabweichung $\pm 1,6$). Der Mittelwert der vorausgegangenen Geburten betrug bei der SIH-Gruppe 1 (Standardabweichung $\pm 1,6$) und in der Kontrollgruppe 1 (Standardabweichung $\pm 1,3$). Die höchste Zahl der vorausgegangenen Schwangerschaften lag in der SIH-Gruppe bei 9 und bei der Kontrollgruppe bei 7. Die höchste Zahl der Geburten lag entsprechend bei 8 und 6 (Tabelle 2). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Parität und Gravidität zwischen Patientinnen mit SIH und der Kontrollgruppe.

3.1.3 Schwangerschaftsalter bei Aufnahme in die Studie

Das Schwangerschaftsalter wurde anhand des Datums der letzten Periodenblutung festgelegt. In unklaren Fällen wurden die letzten beiden Ultraschalluntersuchungen, die im 1. Trimenon durchgeführt worden waren, herangezogen. Die Mittelwerte bei Patientinnen mit SIH betragen 221,5 Tage (Standardabweichung \pm 50,8) und für die Kontrollgruppe 220 Tage (Standardabweichung \pm 50,1). Das Schwangerschaftsalter der beiden untersuchten Gruppen bei Aufnahme in die Studie unterscheidet sich nicht signifikant ($p < 0,05$).

	SIH (n=54)	Kontrollgruppe (n=62)	Signifikanz
Alter in Jahren	32 (3,9)	30 (6)	$p > 0,05$
Min	26	18	
Max	43	43	
Para	1 (1,6)	1 (1,3)	$p > 0,05$
Min	1	1	
Max	8	6	
Gravida	2 (1,8)	3 (1,6)	$p > 0,05$
Min	1	1	
Max	9	7	
Schwangerschafts- alter in Tagen	221 (50,8)	210 (50,1)	$p > 0,05$
Min	26	26	
Max	40	40	

Tabelle 2: Auflistung der Mittelwerte (Standardabweichung) der klinischen Charakteristika der untersuchten Patientinnenkollektive.

3.1.4 Bodymassindex (BMI)

Bei allen Patientinnen wurde der Bodymassindex (BMI) (Sokol et al. 1979) bestimmt. Der BMI ist (wie bereits erwähnt) definiert als der Quotient aus Körpergewicht vor der Gravidität [kg] und Quadrat der Körpergröße [m²]. Anhand des BMI wurden die Patientinnen in die drei Kategorien unterteilt. Als normalgewichtig wurden die Schwangeren mit einem BMI unterhalb 25kg/m², als übergewichtig zwischen 25 und 30kg/m² und als adipös solche mit einem BMI von mehr als 30kg/m² bezeichnet.

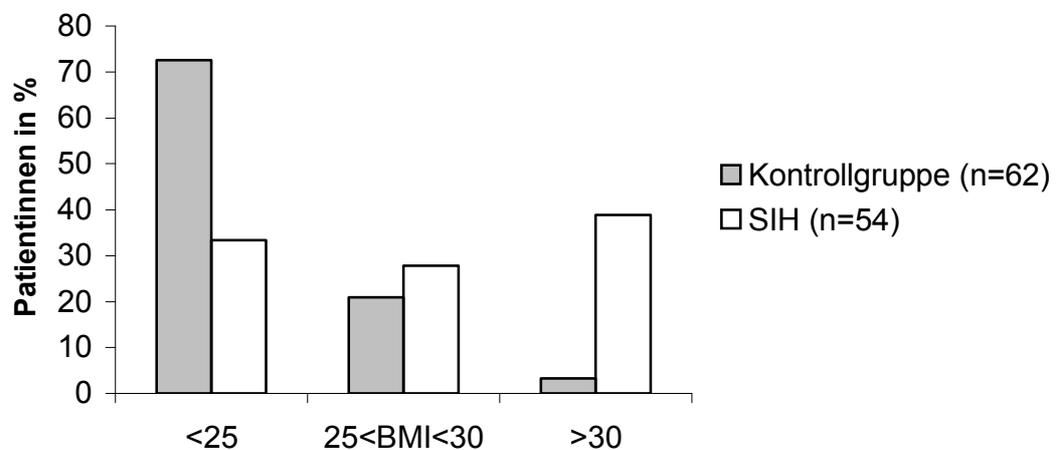


Abbildung 4: Verteilung der beiden Untersuchungskollektive auf die BMI-Gruppen von normalgewichtigen (BMI<25), übergewichtigen (25<BMI<30) und adipösen Schwangeren (BMI>30).

Es konnte gezeigt werden, dass der durchschnittliche BMI bei den Patientinnen mit SIH 28,9kg/m² (Standardabweichung \pm 7,1kg/m²) wesentlich höher war als bei der Kontrollgruppe mit 23,3kg/m² (Standardabweichung \pm 3,6kg/m²) ($p<0,05$). Von den 54 Patientinnen, bei denen ein SIH diagnostiziert wurde, waren 18 (33,3%) normalgewichtig, weitere 15 (27,8%) waren übergewichtig. Bei den restlichen 21 Patientinnen (38,9%) konnte eine Adipositas festgestellt werden. In der Kontrollgruppe waren lediglich 2 Patientinnen (6,5%) adipös und 13 (21%) weitere waren übergewichtig. Die restlichen 45 Patientinnen (72,6%) waren normalgewichtig. Diese Unterschiede des BMI sind statistisch signifikant ($p<0,05$).

3.2 Geburtsstatistik der untersuchten Gruppen

3.2.1 Entbindungstag

Die beiden Kollektive wurden im Bezug auf den Entbindungstag verglichen. In der Patientinnengruppe mit SIH lag der Mittelwert bei 265 (Standardabweichung $\pm 73,1$ Tage) Tagen. Die Kontrollgruppe lag dagegen bei 269 Tagen (Standardabweichung $\pm 93,5$ Tage). Der späteste Entbindungstag lag bei den Patientinnen mit SIH bei 290 Tagen und der früheste bei 154 Tagen. In der Kontrollgruppe lag der späteste Entbindungstermin bei 301 Tagen und der früheste bei 154 Tagen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven ($p > 0,05$).

	SIH (n=54)	Kontrollgruppe (n=62)	Signifikanz
Schwangerschafts- alter bei der Entbindung in Tagen	265 (73,1) Min: 154 Max: 290	269 (93,5) Min: 154 Max: 301	$p > 0,05$
Geburtsgewicht des Kindes in g	3190 (689) Min: 890 Max: 4350	3250 (519) Min: 1960 Max: 5100	$p > 0,05$

Tabelle 3: Es werden die Mittelwerte (Standardabweichungen) des Schwangerschaftsalter bei der Entbindung und des Geburtsgewichtes des Kindes der beiden untersuchten Gruppen aufgeführt.

Der Mittelwert des Geburtsgewichtes von Kindern der Patientinnen mit SIH lag bei 3190g (Bereich 890g bis 4350g, Standardabweichung \pm 689g). Demgegenüber betrug der Mittelwert des Geburtsgewichtes der Kinder in der Kontrollgruppe 3250g (Bereich 1860g bis 5100g, Standardabweichung \pm 519g). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Geburtsgewicht der untersuchten Gruppen ($p > 0,05$).

3.2.2 Geburtsmodus

Von den Patientinnen mit SIH ($n=54$) wurden 26 (48,1%) durch einen Kaiserschnitt entbunden und 28 (51,9%) entbunden spontan. In der Kontrollgruppe ($n=62$) lagen die entsprechenden Anteile bei 78,7% (48 von 62) Spontangeburt, sowie 21,3% (13 von 62) entbunden durch Kaiserschnitt. Bei der Betrachtung des Geburtsmodus zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,05$).

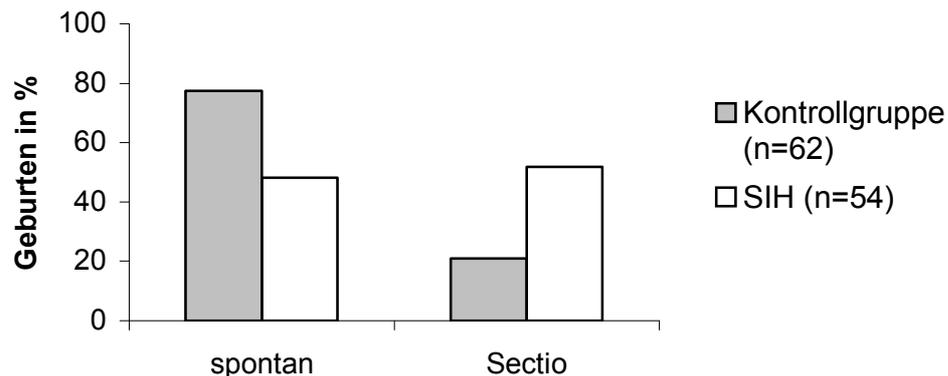


Abbildung 5: Vergleichende Übersicht über den Entbindungsmodus in den untersuchten Gruppen.

3.3 Glukosestoffwechsel

3.3.1 Diagnose der Glukosetoleranz

Zu Bestimmung der Glukosetoleranz wurde ein oraler Glukosetoleranztest unter standardisierten Bedingungen durchgeführt (siehe 2.3.1 Material und Methoden).

Es konnte gezeigt werden, dass die pathologische Glukosetoleranz (definiert als ein pathologischer Wert im OGTT) bei den Schwangeren mit SIH etwa 6-fach häufiger vorkommt als in der Vergleichsgruppe (33,3% versus 6,5%) ($p < 0,05$).

Auch der Gestationsdiabetes (definiert als zwei pathologische Werte im OGTT) war bei den Patientinnen mit SIH signifikant häufiger als bei den gesunden Schwangeren (27,8% versus 6,5%).

In den Nüchternwerten der Glukosekonzentration unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (Mittelwert_{SIH} 83,5mg/dl Standardabweichung \pm 13,13mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle} 83mg/dl Standardabweichung \pm 7,27mg/dl) ($p > 0,05$).

Dagegen bestanden signifikante Unterschiede in den 1-, 2- und 3-Stundenwerten für Blutglukose zwischen den Patientinnen mit SIH gegenüber den gesunden Schwangeren.

Bei den an SIH erkrankten Patientinnen lag der Mittelwert der Glukosekonzentration, der nach einer Stunde gemessen wurde, bei 169mg/dl (Standardabweichung \pm 36,91mg/dl), in der Kontrollgruppe bei 129mg/dl (Standardabweichung \pm 28,99mg/dl) ($p < 0,05$).

Der Mittelwert des Zweistundenwertes betrug in der SIH-Gruppe 133mg/dl (Standardabweichung \pm 30,84mg/dl), in der Kontrollgruppe 108,5mg/dl (Standardabweichung \pm 19,35mg/dl) ($p < 0,05$).

Auch beim Dreistundenwert lag der Mittelwert der Glukosekonzentration bei den Patientinnen, die an SIH erkrankt sind, signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Mittelwert 106,5mg/dl Standardabweichung \pm 26,04mg/dl versus Mittelwert 92mg/dl Standardabweichung \pm 21,58mg/dl in der Kontrollgruppe) ($p < 0,05$).

Einen anschaulichen Vergleich lieferte das Integral der Glukosekonzentrationen über die Zeit (Abb. 2). Das Integral bezeichnete die Fläche, die durch die Kurve und das rechtwinklige

Koordinatensystem begrenzt ist. Es handelte sich um den mathematische Ausdruck der gesamten, während des OGTT gemessenen Glukosekonzentrationen.

Mit folgender mathematischer Formel war das Integral mit den nüchtern und 1, 2 und 3 Stundenwerten der Glukosekonzentrationen berechnet worden:

$$(\text{nü}+1\text{h})/2 + (1\text{h}+2\text{h})/2 + (2\text{h}+3\text{h})/2 = \text{Integral}_{\text{Glukosekonzentration}}$$

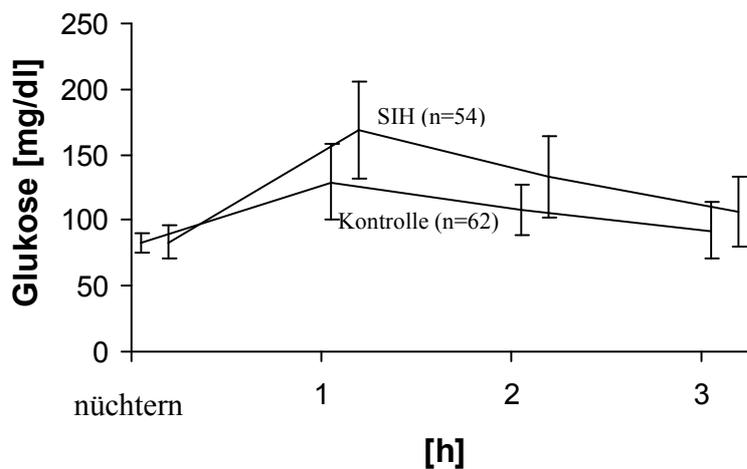


Abbildung 6: Darstellung der Glukosekonzentrationen der Kontrollgruppe (n=62) und der SIH-Gruppe (n=54) während des OGTT. Die Glukosekonzentrationen wurden als Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen dargestellt.

Die Untersuchung ergab einen signifikanten Unterschied in der Glukosekonzentration ($p < 0,05$). Wie oben deutlich zu erkennen, ist das Integral der mittleren Glukosekonzentration 397 (Standardabweichung $\pm 57,1$) der Patientinnen mit SIH signifikant höher als die Fläche der Kontrollgruppe mit 331,5 (Standardabweichung $\pm 49,28$) ($p < 0,05$).

3.4 Insulinkonzentration

3.4.1 Vergleich der Insulinkonzentration in den untersuchten Gruppen

Während des OGTT wurden gleichzeitig die Insulinkonzentrationen nüchtern und nach 1, 2 und 3 Stunden gemessen.

Der Mittelwert des Nüchterninsulins betrug bei den Patientinnen mit SIH 12,55mU/l (Standardabweichung \pm 9,1mU/l) und in der Kontrollgruppe 9,09mU/l (Standardabweichung \pm 4,15mU/l).

Mit einem Mittelwert von 150,7mU/l (Standardabweichung \pm 99,38mU/l) lag die Insulinkonzentration, die nach einer Stunde gemessen wurde, bei den Patientinnen mit SIH signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 86,69mU/l (Standardabweichung \pm 56,38mU/l) ($p < 0,05$).

Auch beim Mittelwert des Zweistundenwertes zeigten die Patientinnen mit SIH deutlich höhere Insulinkonzentrationen als die Kontrollgruppe (Mittelwert_{SIH 2h} 127,7mU/l Standardabweichung \pm 103,89mU/l versus Mittelwert_{Kontrolle 2h} 55,88mU/l Standardabweichung \pm 52,82mU/l) ($p < 0,05$).

Bei den Patientinnen mit SIH betrug der Mittelwert des Dreistundenwertes 77,37mU/l (Standardabweichung \pm 76mU/l) und bei den Patientinnen der Kontrollgruppe 43,96mU/l (Standardabweichung \pm 43mU/l) ($p < 0,05$).

Besonders auffällig war, dass sowohl der Mittelwert des Nüchterninsulins, sowie die 1-, 2- und 3-Stundenwerte der Insulinkonzentration bei den Patientinnen, die an SIH erkrankt sind, signifikant höher lagen als in der Kontrollgruppe (Abb.7). Auch hier wurden die Integrale berechnet. Mit einem Mittelwert des Integrals von 323,36 (Standardabweichung \pm 29,4) lagen die Patientinnen mit SIH deutlich höher als die Kontrollgruppe mit 168 (Standardabweichung \pm 15,15). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$).

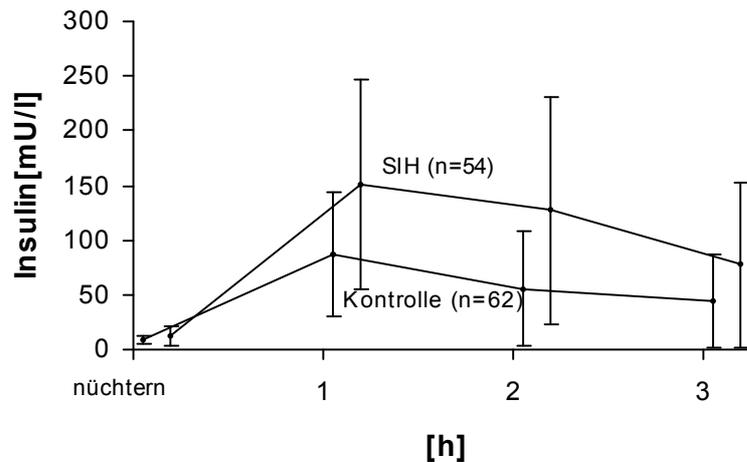


Abbildung 7: Darstellung der Insulinkonzentrationen der Kontrollgruppe (n=62) und der SIH-Gruppe (n=54) während des OGTT. Die Insulinkonzentrationen wurden als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

3.5 C-Peptidkonzentration

3.5.1 Vergleich der C-Peptidkonzentration in den untersuchten Gruppen

Als weiterer wichtiger Parameter wurde die C-Peptidkonzentration während des OGTT bei allen Patientinnen bestimmt.

Das C-Peptid entsteht in den β -Zellen des Pankreas als Nebenprodukt bei der enzymatischen Spaltung von Proinsulin in Insulin (A-Kette und B-Kette) und C-Peptid. Es ist ein einkettiges Polypeptid (31 Aminosäureeinheiten) mit einem Molekulargewicht von 3018 Dalton. Es wird zusammen mit Insulin in äquimolaren Mengen in die Zirkulation sezerniert. Da C-Peptid im Gegensatz zu Insulin in der Leber nicht metabolisiert wird, kann die Sekretionsleistung des Inselzellorgans besser am C-Peptid als am Insulin abgeschätzt werden.

Der Mittelwert des Nüchternwertes der C-Peptidkonzentration war mit 2,18ng/ml (Standardabweichung \pm 1,15ng/ml) in der Patientinnengruppe mit SIH signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 1,7ng/ml (Standardabweichung \pm 0,78ng/ml) ($p < 0,05$).

Ebenso beim Einstundenwert zeigten die Patientinnen, die an SIH erkrankt sind, eine signifikant höhere C-Peptidkonzentration an als die Patientinnen der Kontrollgruppe (Mittelwert_{SIH 1h}

10,48ng/ml Standardabweichung \pm 8,12ng/ml versus Mittelwert_{Kontrolle 1h} 7,39ng/ml Standardabweichung \pm 3,11ng/ml) ($p < 0,05$).

Der Mittelwert des Zweistundenwert betrug bei den Patientinnen mit SIH 10,65ng/ml (Standardabweichung \pm 9,87ng/ml) und bei den Patientinnen in der Kontrollgruppe 6,59ng/ml (Standardabweichung \pm 3,68ng/ml) ($p < 0,05$).

Die C-Peptidkonzentration, die nach 3 Stunden gemessen wurde, war bei den Patientinnen mit SIH signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (Mittelwert_{SIH 3h} 8,06ng/ml Standardabweichung \pm 6,94ng/ml versus Mittelwert_{Kontrolle 3h} 5,36ng/ml Standardabweichung \pm 2,89ng/ml).

Es ist besonders auffällig, dass auch hier bei den vier Messungen während des oralen Glukosetests die Konzentrationen des C-Peptids in der Patientinnengruppe mit SIH signifikant höher lagen als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Die folgende graphische Darstellung zeigt den Kurvenverlauf des freigesetzten C-Peptids als Mittelwert der einzelnen C-Peptidkonzentrationen über die Zeit:

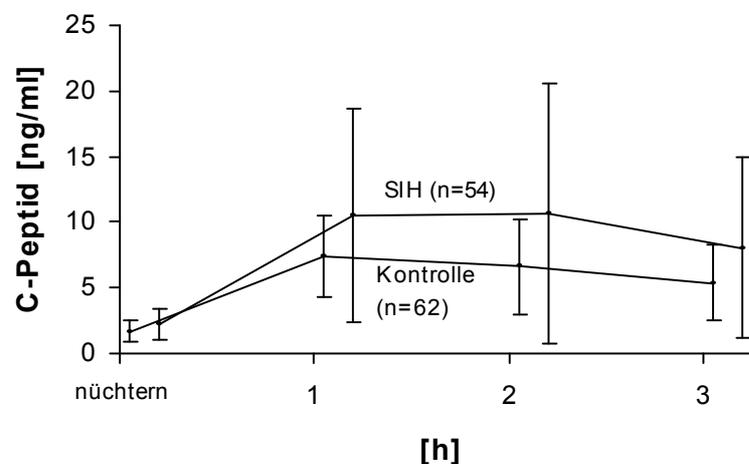


Abbildung 8: Darstellung der C-Peptidkonzentrationen der Kontrollgruppe (n=62) und der SIH-Gruppe (n=54) während des OGTT. Die C-Peptidkonzentrationen wurden als Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen dargestellt.

Die Berechnung der Integrale bestätigt das obige Ergebnis. Die größte Fläche findet sich bei der Gruppe mit SIH, die einen Mittelwert des Integrals von 26,25 (Standardabweichung \pm 11,4) hat. Die kleinste Fläche hat die Kontrollgruppe mit 17,56 (Standardabweichung \pm 7,94).

3.6 Insulin-Glukosequotient

3.6.1 Vergleich des Insulin-Glukosequotienten in den untersuchten Gruppen

Der Insulin-Glukosequotient wird gebildet, indem man für jeden Zeitpunkt den Mittelwert der Glukosekonzentration durch den Mittelwert der Insulinkonzentration dividiert. Pro Einheit Glukose müssen bei gestörter Glukosetoleranz mehr Einheiten Insulin gebildet werden.

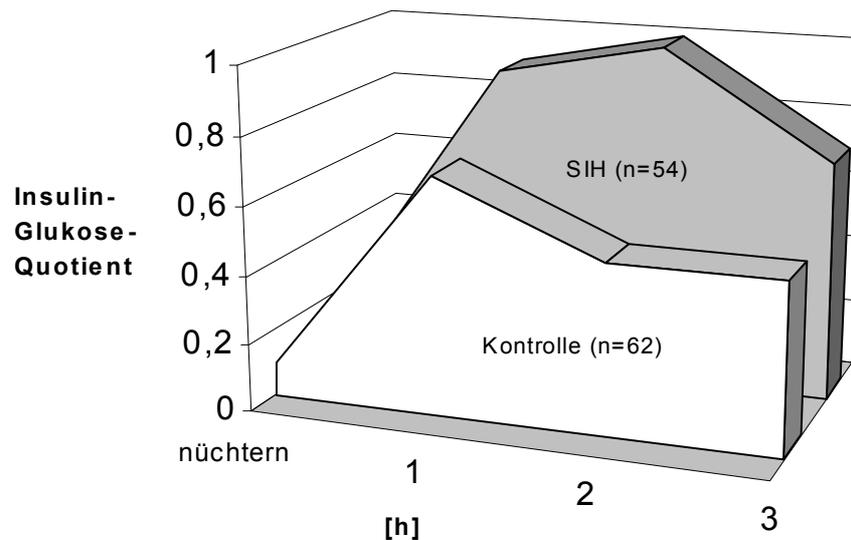


Abbildung 9: Dreidimensionale Darstellung der Integral-Flächen des Insulin-Glukose-Quotienten während eines OGTT für die Gruppe mit SIH und die Kontrollgruppe.

Wie deutlich zu sehen ist, liegt der Mittelwert des Integrals mit 0,96 (Standardabweichung $\pm 0,79$) bei der Patientinnengruppe mit SIH signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 0,63 (Standardabweichung $\pm 0,42$) ($p < 0,05$).

3.7 Fettstoffwechsel

3.7.1 Triglyzeride

Im Rahmen der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei manifester Erkrankung die Werte im Bereich des Triglyzeridstoffwechsels im Gegensatz zu der untersuchten Kontrollgruppe signifikant erhöht waren (Mittelwert_{SIH Trig} 244,5mg/dl Standardabweichung $\pm 84,08$ mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle Trig} 158mg/dl Standardabweichung_{Kontrolle} $\pm 83,43$ mg/dl) ($p < 0,05$). Die Normalwerte der Triglyzeride für Nichtschwangere liegen unter 200mg/dl.

3.7.2 Cholesterin

Beide Patientinnengruppen wurden hinsichtlich des Cholesterins untersucht. Dabei ließ sich in der Patientinnengruppe mit SIH im Gegensatz zur Kontrollgruppe keine signifikante Erhöhung des Cholesterinwertes zeigen (Mittelwert_{SIH Chol} 244,5mg/dl Standardabweichung \pm 41,37mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle Chol} 221mg/dl Standardabweichung \pm 53,6mg/dl) ($p > 0,05$). Im Vergleich zur nichtschwangeren Population, bei der die Normalwerte zwischen 150-200mg/dl liegen, zeigen beide Gruppen eine Erhöhung des Cholesterinspiegels.

3.7.3 Lipoproteine

a) HDL (high density lipoprotein)

Die HDL-Konzentration unterschied sich in beiden Gruppen nicht. (Mittelwert_{SIH HDL} 75mg/dl Standardabweichung \pm 22,9mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle HDL} 79mg/dl Standardabweichung \pm 18mg/dl) ($p > 0,05$). Die Risikogrenze für HDL für die nichtschwängere Normalbevölkerung liegt bei < 40 mg/dl und unterscheidet sich nicht von der Gruppe mit SIH und der Kontrollgruppe.

b) LDL (Low density lipoprotein)

Unsere Untersuchung erbrachte keinen Unterschied des LDL in den untersuchten Gruppen (Mittelwert_{SIH LDH} 151mg/dl Standardabweichung \pm 34,26mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle LDH} 137,5mg/dl Standardabweichung \pm 45,84mg/dl) ($p > 0,05$). Die Normalwerte für gesunde Nichtschwangere liegen bei < 150 mg/dl und unterscheiden sich somit nicht von der Gruppe mit SIH und der Kontrollgruppe.

c) VLDL (Very low density lipoprotein)

Der Mittelwert des VLDL betrug in der Gruppe mit SIH 17,6mg/dl (Standardabweichung \pm 12,46mg/dl) und in der Kontrollgruppe 15mg/dl (Standardabweichung \pm 24mg/dl). Auch dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus ($p > 0,05$).

d) LDL/ HDL

Der Quotient unterschied sich nicht in den beiden untersuchten Gruppen (Mittelwert_{SIH LDL/HDL} 2,1 Standardabweichung \pm 0,7 versus Mittelwert_{Kontrolle LDL/ HDL} 1,75 Standardabweichung \pm 0,8) ($p > 0,05$).

e) Apolipoproteine

Trotz fehlender Signifikanz für die Fraktionen A und B, sowie für das Lipoprotein (a), fiel hier die Fraktion E der Apoproteine deutlich im Sinne der signifikanten Erhöhung bei auftretendem SIH heraus (Mittelwert_{SIH APOE} 12,95mg/dl Standardabweichung \pm 22,56mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle APOE} 9,15mg/dl Standardabweichung \pm 5,56mg/dl) ($p < 0,05$). Im Vergleich zu gesunden, nichtschwangeren Frauen ist das Apoprotein E (Normbereich zwischen 3-5mg/dl) bei beiden Gruppen erhöht.

Der Mittelwert des Apoproteins A betrug, sowohl in der Patientinnengruppe mit SIH als auch in der Kontrollgruppe 2g/l (Standardabweichung_{SIH APOA} \pm 0,51g/l, Standardabweichung_{Kontrolle APOA} \pm 0,46g/l) und weist somit keine Signifikanz auf. Im Vergleich zu gesunden nichtschwangeren Frauen (Risikogrenze $> 1,48$ g/l) weisen jedoch beide Gruppen eine Erhöhung des Apoproteins A auf.

Bei den Patientinnen, die an SIH erkrankt sind, konnte gegenüber den Patientinnen der Kontrollgruppe kein Unterschied in der Konzentration des Apolipoproteins B gezeigt werden (Mittelwert_{SIH APOB} 1g/l Standardabweichung \pm 0,51g/l versus Mittelwert_{Kontrolle APOB} 1g/l Standardabweichung \pm 0,44g/l; $p > 0,05$). Es zeigt sich auch kein Unterschied im Vergleich zur Normalbevölkerung (Risikogrenze $> 1,2$ g/l).

Ebenso zeigte das Kollektiv mit SIH keine signifikante Veränderung des Lipoproteins (a). Der Mittelwert des Lipoproteins (a) lag bei den Patientinnen mit SIH bei 15mg/dl (Standardabweichung \pm 24,26) und in der Kontrollgruppe bei 15mg/dl (Standardabweichung \pm 35,27). Es zeigt sich auch kein Unterschied im Verhältnis zur Normalbevölkerung (Risikogrenze > 30 mg/dl).

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse noch einmal in einer Tabelle zusammengefaßt (Tabelle 4).

	SIH (n=54)	Kontroll- gruppe (n=62)	Signifikanz
Triglyzeride (mg/dl) (SD)	244,5 (84,08)	158 (83,43)	p<0,05
Cholesterin (mg/dl) (SD)	244,5 (41,37)	221 (53,6)	p>0,05
Lipoprotein(a) (mg/dl) (SD)	26,9 (24,62)	46,25 (35,27)	p>0,05
Apoprotein (g/l) (SD)	2 (0,51)	2 (0,46)	p>0,05
Apoprotein B (g/l) (SD)	1 (0,51)	1 (0,44)	p>0,05
Apoprotein E (mg/dl) (SD)	12,95 (22,56)	9,15 (5,56)	p<0,05
HDL (mg/dl) (SD)	75 (22,9)	79 (18)	p>0,05
LDL (mg/dl) (SD)	151 (34,62)	137,5 (45,84)	p>0,05
VLDL (mg/dl) (SD)	17,6 (12,64)	15 (24)	p>0,05
LDL/ HDL (SD)	2,1 (0,7)	1,75 (0,8)	p>0,05

Tabelle 4: Übersicht der Mittelwerte des Fettstoffwechsels mit zugehörigen Standardabweichungen in den untersuchten Gruppen.

3.7.4 Harnstoff

Eine statistisch relevante Veränderung des Harnstoffs konnte bei den Patientinnen mit SIH im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht gezeigt werden

(Mittelwert_{SIH Harnstoff} 17,5mg/dl Standardabweichung \pm 6,03mg/dl versus Mittelwert_{Kontrolle Harnstoff} 17mg/dl Standardabweichung \pm 4,03mg/dl) ($p > 0,05$). Die Normalwerte für Harnstoff liegen in der nichtschwangeren Normalbevölkerung zwischen 10-50mg/dl.

3.7.5 Harnsäure

Die Harnsäure ist das Endprodukt des Purinbasenabbaus. Auch der Mittelwert der Harnsäure lag bei der Gruppe mit SIH mit 4,1mg/dl (Standardabweichung \pm 1,34mg/dl) nicht signifikant über der Kontrollgruppe mit 3,6mg/dl (Standardabweichung \pm 3,85mg/dl) ($p > 0,05$). Die Normalwerte für nichtschwangere Frauen liegen zwischen 2,5-5,7mg/dl, somit zeigt sich kein Unterschied zu den untersuchten Gruppen.

	SIH (n=54)	Kontrolle (n=62)	Signifikanz
Harnstoff(mg/dl) (SD)	17,5 (6,03)	17 (4,03)	$p > 0,05$
Harnsäure(mg/dl) (SD)	4,1 (1,34)	4,1 (3,85)	$p > 0,05$

Tabelle 5: Übersicht der Mittelwerte des Purinstoffwechsels mit zugehörigen Standardabweichungen für die untersuchten Gruppen.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie sollte klären, ob die Situation der Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie mit dem Metabolischen Syndrom außerhalb der Schwangerschaft vergleichbar ist. Zwar kann die vorgestellte Untersuchung keine Antwort auf die Frage geben, ob Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zur Entstehung der SIH führen, doch zeigt sie eindeutig, dass Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zumindest wichtige Begleiterscheinungen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie sind.

Im vorliegenden Studiendesign konnte gezeigt werden, dass die pathologische Glukosetoleranz bei den Schwangeren mit SIH etwa 6 mal häufiger auftritt als bei gesunden Schwangeren. Auch der Gestationsdiabetes tritt bei den Patientinnen mit SIH gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant häufiger auf.

Besonders interessant war der Vergleich der Insulinkonzentrationen beider Kollektive. Die mittleren Insulinkonzentrationen der Schwangeren mit SIH lagen stets signifikant über denen der gesunden Schwangeren. Auch in der Untersuchung der C-Peptidkonzentrationen in den beiden Gruppen ließ sich nachweisen, dass die Schwangeren mit SIH stets höhere C-Peptidkonzentrationen hatten als die gesunden Schwangeren.

Im Purinstoffwechsel konnten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Es zeigte sich auch, dass der Fettstoffwechsel bei den Schwangeren mit SIH gestört ist. Es wurden bei Ihnen tendentiell häufiger erhöhte LDL- und VLDL-Gehalte sowie erniedrigte HDL-Konzentrationen gemessen. Die Triglyzeridkonzentrationen waren in der SIH-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Auch die Apolipoproteine E waren in der SIH-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, dass sich die SIH Patientinnen eindeutig von gesunden Schwangeren unterscheiden durch:

- erhöhte Insulinkonzentrationen
- häufiges Auftreten von Glukoseintoleranz
- sowie einen veränderten Fettstoffwechsel

4.1 Insulin und seine Wirkung auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel

Die Glukoseregulation ist dafür zuständig, eine konstante arterielle Blutkonzentration innerhalb enger Grenzen (60-140mg/dl) unter allen nur erdenklichen Lebensbedingungen durch ein fein abgestimmtes Hormonsystem zu gewährleisten. In diesem System spielen Insulin und sein Gegenspieler Glukagon die zentralste Rolle. In kurzfristigen Streßsituationen erhöht Adrenalin zusätzlich noch den Zuckerspiegel im Blut. Für die langfristige Regulation des Energiestoffwechsels sind die Glukokortikoide und die Schilddrüsenhormone zuständig.

Interaktionen des Lipid- und Glukosemetabolismus werden maßgeblich durch die weitreichenden Wirkungen von Insulin vermittelt. Die Stoffwechselwirkungen des Insulins können in kurz- und langfristige Effekte unterteilt werden. Die Langzeiteffekte beinhalten Veränderungen der Proteinsynthese und -degradation in den Zielzellen, die somit Einfluß auf langfristige Stoffwechselveränderungen nehmen (Denton et al. 1981). Dazu könnte man die Wirkungen erhöhter Insulinspiegel auf eine Beteiligung an der Arteriogenese zählen. Die kurzfristigen Effekte beziehen sich auf die Beeinflussung der Aktivität von Enzymen oder Membran-Transportsystemen. Hierzu gehören die Wirkungen auf die Stoffwechselwege von Glukose und Lipiden (Karlson 1988).

Die Resorptionsphase zeichnet sich durch ein Überangebot an Nährstoffen aus. Diese werden genutzt, um Biosynthesen zu betreiben und die Glukosespeicher für die Postresorptionsphase aufzufüllen. Der wichtigste Agitator ist das Insulin, das die Aufnahme der Nährstoffe in die Zellen und deren Weiterverarbeitung vermittelt. Insulin übt seine Wirkung nur auf sogenannte insulinabhängige Organe aus, vor allem auf Muskel -und Fettgewebe (membranständige Rezeptoren). Dabei vermittelt Insulin seine Wirkung durch Bindung an den Insulinrezeptor, wodurch die intrazellulären Reaktionsschritte in Gang gesetzt werden. Der Glukosetransporter wird dadurch aktiviert und Glukose in die Zelle aufgenommen. In der Muskulatur wird der Hauptteil in Glykogen umgewandelt, während in der Fettzelle der Aufbau des Glyzeridanteils der Triglyzeride im Vordergrund steht (Denton et al. 1981). Hinzu kommt im Fettgewebe eine Hemmung der Lipolyse durch Insulin. Es nimmt entscheidenden Einfluß auf die Konzentration zirkulierender freier Fettsäuren (FFA) durch Stimulation der Lipoproteinlipase (LPL), dem Enzym, das die intravasale Hydrolyse von Triglyzeriden bewirkt und durch Hemmung der hormonsensitiven Lipase (HSL), die im Fettgewebe für die Freisetzung von Fettsäuren aus

Speichertriglyzeriden verantwortlich ist. Daraus folgt ein Nettotransport von freien Fettsäuren aus der Blutzirkulation in Fettgewebszellen und eine Veresterung zu Triglyzeriden, die ebenfalls durch Insulin stimuliert wird (Frayn et al. 1997).

Die Insulinwirkung in der Leber ist noch nicht vollständig geklärt. Sie unterscheidet sich vom peripheren Muskel- und Fettgewebe dadurch, dass kein insulinabhängiges Transportsystem existiert, sondern Glukose ohne Carrierprotein in die Zelle diffundiert. In der Leber wird durch Insulin insbesondere die Glykogenolyse über eine Hemmung der Phosphorylase und die Glukoneogenese über eine Hemmung der Pyruvat-Carboxylase vermindert. Andererseits wird die Glykogensynthese durch Aktivierung der Glykogen-Synthase und die Triglyzerid-Synthese durch Hemmung der hormonsensitiven Lipase und Aktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase gesteigert (Denton et al. 1981). Diese unterschiedlichen Wirkungen von Insulin demonstrieren dessen Rolle als anaboles Hormon und machen die komplexen weitreichenden Folgen bei reduzierter Wirksamkeit im Rahmen eines Insulinresistenz-Syndroms deutlich.

4.2 Fettstoffwechsel in der normalen Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kommt es zu folgenden Veränderungen im Lipidstoffwechsel: Konzentrationsänderungen der zirkulierenden Triglyzeride, freien Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipiden. Die höheren Konzentrationen von Insulin, Progesteron und Östrogen fördern in den ersten Wochen der Schwangerschaft die Fettsäuresynthese und hemmen die Lipolyse. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einer Zunahme der Insulinresistenz und zu einem Anstieg der Triglyzeride, der freien Fettsäuren, des Cholesterins und der Lipoproteine.

Cholesterin wird vermehrt in der Plazenta zu Synthese von Steroiden benötigt, die freien Fettsäuren für den Membranaufbau und zur Oxidation.

Eine Insulinresistenz könnte ebenfalls eine erniedrigte HDL-Konzentration erklären (Kaaja et al. 1995, Karhapaa et al. 1994). HDL entsteht aus dem Abbau von VLDL durch die Lipoproteinlipase (Schmitz et al. 1995), was eine verminderte HDL-Synthese im peripheren Blut unter den Bedingungen einer verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase bei Insulinresistenz erklären würde. Weiterhin ist ein verstärkter Abbau von HDL bei steigenden Insulinkonzentrationen im Plasma entdeckt worden (Golay et al. 1987).

Die VLDL-Konzentration des Blutplasmas wird bestimmt von der Synthese in der Leber und der Verstoffwechslung in den peripheren Geweben (Ginsberg 1991). In der Leber wird über ein vermehrtes Angebot freier Fettsäuren die VLDL Synthese erhöht. Die Verstoffwechslung der VLDL im peripheren Gewebe ist abhängig von der endothelzellständigen Lipoproteinlipase (LPL), deren Aktivität von der Plasmainsulinkonzentration beeinflusst wird (Taskinen 1987). In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kommt es zu einem Abfall der LPL in den Fettzellen und in der Leber und gleichzeitig zu einer erhöhten Aktivität der LPL in der Plazenta. In der postprandialen Phase ist die Aktivität der hepatischen LPL niedrig, steigt aber im Nüchternzustand an, um den Fetus bei niedrigem Glukoseangebot mit Fettsäuren und Ketonen zu versorgen. Unter der Wirkung von LPL kommt es zur Mobilisation der mütterlichen Fettdepots und damit zu einem Anstieg der Triglyzeride, freien Fettsäuren, Cholesterin und Lipoproteinen.

Dieser Wechsel von einem anabolen zu einem katabolen Status fördert den Gebrauch der Lipide als mütterliche Energiequelle, um die Glukose und Aminosäuren für den Fetus zu reservieren. In verlängerten Nüchternphasen (48 Stunden) wie auch während kürzerer Nüchternphasen (18 Stunden) kommt es zu einer rapiden Umstellung des mütterlichen Stoffwechsels auf β -Oxidation von Fettsäuren. Zur Deckung des Energiebedarfs werden vermehrt Fette abgebaut. Es kommt zur Bildung von Ketonkörpern (Metzger et al. 1980). Ketonkörper werden verstärkt gebildet, wenn die Kohlenhydratverwertung vermindert und der Fettstoffwechsel erhöht ist. Erhöhte freie Fettsäuren und β -Hydroxybutyrat konnten in schwangeren Frauen Stunden früher nachgewiesen werden als bei nichtschwangeren Frauen (Metzger 1991). Zum Beginn der Schwangerschaft werden Fettdepots angelegt, um im Verlauf und zum Ende der Schwangerschaft durch die Umstellung des mütterlichen Metabolismus auf Fettstoffwechsel eine kontinuierliche Versorgung des Fetus gewährleisten zu können und den Proteinkatabolismus zu minimieren.

Aufgrund der Beobachtung gesteigerter kataboler Vorgänge in der Schwangeren im Fastenzustand entwickelte Freinkel das Konzept des beschleunigten Fastens (accelerated starvation) (Freinkel et al. 1974). Kernpunkt ist dabei die Tatsache, dass der Übergang zur Mobilisierung endogener Substrate bei der Mutter schneller erfolgt, da sie nicht ihren eigenen Bedarf sondern auch den der Frucht decken muß. Der wachsende Fetus entnimmt dem mütterlichen Organismus Substrate, ungeachtet dessen, ob die Mutter hungert oder ernährt wird. Gleichzeitig muß aber auch die selektive und rasche Wiederauffüllung der Energiespeicher der

Mutter bei gleichbleibender fetaler Extraktion während der Mahlzeit gegeben sein. Dieser Mechanismus wurde von Freinkel als erleichterter Aufbau (facilitated anabolism) bezeichnet.

Insgesamt lassen sich viele Abnormitäten des Lipidstoffwechsel auf eine Insulinresistenz zurückführen. Dieser Erklärungsansatz ist noch nicht endgültig bewiesen und es existieren dazu weitere unterschiedliche Ansichten.

4.3 Glukosestoffwechsel in der normalen Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sind Änderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel nötig, um eine ausreichende Versorgung des wachsenden Fetus zu gewährleisten. Die wichtigste Rolle übernimmt hierbei die Glukose. Da der Uterus nicht in der Lage ist, aktiv über Glukoneogenese Glukose selbst herzustellen, bleibt die mütterliche Glukose die einzige Versorgungsquelle des heranwachsenden Fetus (Kalhan et al. 1979, Hay et al. 1984). Die normale Schwangerschaft ist durch Hyperinsulinämie und Insulinresistenz gekennzeichnet.

In der frühen Schwangerschaft sind die Blutglukosespiegel normal oder leicht erhöht, es gibt keinen Unterschied in der Insulinwirkung auf die Muskulatur und auch die basale Glukoseproduktion der Leber unterscheidet sich nicht von der nichtschwangerer Frauen (Catalano et al. 1991, 1992 und 1993). Mit Hilfe der Glukose-Clamp-Technik und dem intravenösen Glukosetoleranztest ließ sich zeigen, dass im ersten Trimester die Insulinsensitivität niedriger ist als normal und den Effekt von exogen zugeführten Insulin abschwächt. Auch ist die Insulinausschüttung nach einem oralen Glukosetest im ersten Trimester höher als vor der Schwangerschaft. Es konnte in der 12.-14. SSW ein Anstieg der Insulinkonzentration während der ersten Phase (0 und 15 Minuten nach einem intravenösen Glukosetoleranztest) um 120% im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen gezeigt werden (Butte et al. 1998). Der Metabolismus unter dem Einfluß von Progesteron und Östrogen favorisiert während der frühen Schwangerschaft die Fettsäuresynthese und die Speicherung von Fetten. Diese Umstellung ist nötig, um eine ausreichende Versorgung des Fetus auch in der Postresorptionsphase zu gewährleisten.

Im Verlauf der Schwangerschaft zeigt sich eine progrediente Erhöhung der Insulinkonzentration. Auch die Insulinresistenz steigt kontinuierlich während der Schwangerschaft an, erreicht den Gipfel im dritten Trimester (Kuhl 1991, Cousins et al. 1980, Catalano 1993, Buchanan et al. 1990) und fällt nach der Geburt schnell wieder auf Normalwerte zurück (Yen 1973).

Es konnte gegen Ende der normalen Schwangerschaft eine Abnahme der Insulinsensitivität um 50-70% gegenüber nichtschwangeren Frauen gezeigt werden (Catalano et al. 1991, 1992 und 1993, Buchanan et al. 1990, Ryan et al. 1985). Im dritten Trimester ist der Basalwert und die mittlere 24 Stunden Insulinkonzentration fast doppelt so hoch wie vor der Schwangerschaft (Lesser et al. 1994). Auch war in der Spätschwangerschaft die Insulinantwort 3-3,5 fach höher als bei den Nichtschwangeren.

Obwohl der präzise Mechanismus der Insulinresistenz nicht geklärt ist, scheinen die Veränderungen des hormonellen Milieus der Schwangerschaft verantwortlich für die reduzierte Insulinsensitivität zu sein. Die Wirkungsabschwächung ist vorwiegend eine Folge der antagonistischen Wirkung des humanen Plazenta-Lactogens (HPL). Der Abbau von Insulin durch die Nieren und durch plazentare Insulinasen sowie in der Schwangerschaft produzierten kontrainsulinären Hormonen (Cortisol, Östrogen, Progesteron) tragen zur Insulinresistenz bei. Die Änderungen in der β -Zellantwort treten parallel zum Wachstum der fetoplazentären Einheit und mit dem Anstieg der Schwangerschaftshormone auf. Ziel dieser mütterlichen Stoffwechselanpassung ist die gute Verfügbarkeit der mütterlichen Glukose für den Transfer zum Feten. Dieses wird durch erleichterte Diffusion erreicht und spiegelt sich in der Abnahme der mütterlichen Nüchternglukosekonzentration im Verlauf der Schwangerschaft wieder (Feige et al. 1984, Lang et al. 1987).

Die Leber ist für die kontinuierliche Versorgung des Organismus mit Glukose verantwortlich. Durch Auf- und Abbau der Glykogenspeicher ist die Leber der Glukoselieferant des gesamten Organismus. Zwischen den Mahlzeiten (sinkender Glukosespiegel- sinkende Insulinsekretion) wird durch Glykogenolyse der Glukosespiegel aufrechterhalten. Bei längeren Fastenzeiten mit fehlender Glukosezufuhr werden zunächst glukoplastische Aminosäuren verstoffwechselt (Glukoneogenese) und später Depotfette abgebaut (Bildung von Ketonkörpern).

In der frühen Schwangerschaft unterscheiden sich die basalen Insulin- und Glukosekonzentrationen nicht wesentlich von den Werten vor der Schwangerschaft (Catalano et al. 1992). Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer kommt es zu einem Anstieg der basalen endogenen Glukoseproduktion um 16-30%, um den wachsenden Fetus ausreichend ernähren zu können (Catalano et al. 1992, Kalhan et al. 1979, Assel et al. 1993). Im dritten Trimester ist im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen die Glukosekonzentration niedriger und die

Insulinkonzentration fast doppelt so hoch. Postprandiale Glukosekonzentrationen sind signifikant erhöht und der Glukosepeak verlängert. Die Glukoseproduktion steigt im gleichen Verhältnis wie das Körpergewicht der Schwangeren, so dass sich die Glukoseproduktion pro Kilogramm Körpergewicht während der Schwangerschaft nicht ändern muss (Assel et al. 1993). Die endogene Glukoseproduktion bleibt sensitiv gegenüber den steigenden Insulinkonzentrationen (90% Supression). Im Gegensatz dazu kommt es zu einem stetigen Abfall in der peripheren Insulinsensitivität. Insgesamt ist diese postprandiale Situation notwendig, um dem vom transplazentaren Glukosegradienten abhängigen Feten einen größeren Anteil der zugeführten Glukose verfügbar zu machen (Freinkel 1967).

4.4 Vergleich zwischen schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und dem Metabolischen Syndrom

Die Ätiologie der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie ist der des Metabolischen Syndroms sehr ähnlich. Der folgende Abschnitt soll zeigen, dass die Situation der Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie mit dem Metabolischen Syndrom vergleichbar ist.

4.4.1 Hypertonie

SIH wird auf der Basis eines erhöhten Blutdrucks (National High Blood Pressure Education Program 1990) diagnostiziert. Viele Studien belegen die Vermutung, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie im Gegensatz zu gesunden Schwangeren durch einen höheren Grad an Insulinresistenz gekennzeichnet ist. Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ist ein später Indikator für einen Prozeß, der in der frühen Schwangerschaft beginnt, aber erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sichtbar wird (Roberts 1998, Kincaid-Smith 1994, Lyall et al. 1994). Das ist der Zeitpunkt, wenn die Insulinresistenz in der normalen Schwangerschaft maximal ist, was einen möglichen Zusammenhang unterstützt (Kuhl 1991). Mögliche Mechanismen, durch die die Insulinresistenz an der Blutdruckerhöhung in der Schwangerschaft beteiligt sein könnten, sind wahrscheinlich die gleichen wie bei der essentiellen Hypertonie, die im folgenden besprochen werden. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko an SIH zu erkranken, wenn Konditionen mit Insulinresistenz vorliegen. Diese liegen bei Gestationsdiabetes, bei polyzystischem ovariellen Syndrom, bei Fettleibigkeit und bei erhöhter Gewichtszunahme vor.

Eine zentrale Rolle innerhalb der nachweisbaren Störungen des Metabolischen Syndroms spielt die Hypertonie. Schon 1966 belegten Welborn und Mitarbeiter, dass eine Verbindung zwischen Insulinresistenz und essentieller Hypertonie besteht. Viele nachfolgende klinische und epidemiologische Studien bestätigen diesen Zusammenhang (Schmid et al. 1996, Ferrannini et al. 1987, Berglund et al. 1976, Modan et al. 1985, Singer et al. 1985, Ferrari et al. 1990, Ferrannini et al. 1990, Reaven 1991, Faulkner et al. 1990, Lender et al. 1997, Donahue et al. 1997, Mgonda et al. 1998). Diese Untersuchungen zeigen, dass Hypertoniker im Gegensatz zu gesunden Probanden eine Hyperinsulinämie und Insulinresistenz aufweisen. Diese Verbindung zwischen Insulinresistenz und Hypertonie ist unabhängig von Alter, BMI und dem Auftreten von Glukoseintoleranz.

In den letzten Jahren gab es viele Untersuchungen zu diesem Thema mit kontroversen Ergebnissen. Es gab Studien, die eine schwache oder keine Korrelation zwischen Bluthochdruck und Insulinresistenz zeigten (Ashe et al. 1991, Collins et al. 1990, Mbanya et al. 1988) und Untersuchungen, die eine Verbindung belegten (DeFronzo et al. 1991, Reaven 1988, 1991, 1994, 1995, Reddy 1994, Wajchenberg et al. 1994, Sowers et al. 1994, Zavaroni et al. 1994, Bhanot et al. 1996). Um einen Überblick zu erhalten, fertigten Pollock und Denker eine Metaanalyse von den Veröffentlichungen zwischen 1983 und 1991. Es wurden Studien ausgeschlossen mit Probanden, die unter antihypertensiver Therapie standen oder glukoseintolerant waren. Dieser Überblick über die Literatur zeigt, dass eine bedeutende Anzahl von klinischen, epidemiologischen und experimentellen Daten eine Verbindung zwischen Insulin und Blutdruck unterstützt (Denker et al. 1992). Die unterschiedlichen Ergebnisse können auch durch die verschiedenen ethnischen Populationen erklärt werden.

Die Untersuchungen haben nicht nur gezeigt, dass die Insulinresistenz bei Menschen mit Hypertonie auftritt, sondern auch, dass die Insulinresistenz auch nach erfolgreicher Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten bestehen bleibt (Reaven 1988, Reaven 1991, Lind et al. 1994). Dies wäre möglicherweise ein wichtiger Hinweis, dass die Insulinresistenz ein primärer Defekt sein könnte. Außerdem konnte eine erhöhte Insulinresistenz in jungen, schlanken, normotensiven Nachkommen von hypertensiven Eltern festgestellt werden (Beatty et al. 1993, Facchini et al. 1992, Ferrari et al. 1991), was auf eine kausale Verbindung zwischen Hypertonie und Insulin schließen lässt.

Viele Untersuchungen deuten darauf hin, dass es eine gemeinsame Ursache für das erhöhte Risiko eines Patienten mit Hypertonie gibt, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (Haffner et al. 1992; Reaven et al. 1996; Haffner 1997). Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz konnte eine doppelt so hohe Häufigkeit der Hypertonie gezeigt werden wie bei normaler Glukosetoleranz (Harris 1989).

Als Entstehungsmechanismus der Hypertonie bei Insulinresistenz und konsekutiver Hyperinsulinämie stellt man sich eine Sympathikusaktivierung (Rowe et al. 1981) und vermehrte Natriumretention in der Niere (Axelrod 1991, Bhanot et al. 1996, DeFronzo 1981, Philipp 1996) vor. Ein weiterer denkbarer Mechanismus ist der Effekt von Insulin auf die glatte Muskulatur in Gefäßen. Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass Insulin zu einer Hypertrophie der glatten Muskulatur führt (King et al. 1985) und in Widerstandsgefäßen zur Druckerhöhung führen kann (Bhanot et al. 1996, Stout 1990, Kaplan 1989).

Möglicherweise sind für den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Hypertonie auch Störungen des intrazellulären Calciumstoffwechsels verantwortlich. Es konnten Störungen der Na/K-ATPase (Mazzanti et al. 1991) nachgewiesen werden, die über eine erhöhte Calciumkonzentration intrazellulär, zur erhöhten Ansprechbarkeit auf pressorische Reize führen und damit zur Konstriktion der Widerstandsgefäße (DeFronzo et al. 1975, Mc Carty 1995, Sowers et al. 1994, Pershadsingh et al. 1993). Eine periphere Konstriktion der Widerstandsgefäße, die zur Hypertonie führt, spielt sich vor allem an der Skelettmuskulatur ab, die auch metabolisch sehr aktiv ist. Eine Vasokonstriktion führt also nicht nur zu einer Widerstandserhöhung sondern auch zu einer geringeren Anflutung von Insulin und Glukose in der Muskulatur und im Fettgewebe (Baron et al. 1995, Richey et al. 1999). Die Insulinresistenz führt zu einem Blutdruckanstieg und dieser verstärkt wiederum die Insulinresistenz.

Auch ein erhöhter Kationentransport (Doria et al 1991) und eine Endotheldisfunktion (Gibbons et al 1994) sind denkbare Ursachen. Insulin stimuliert die Freisetzung von NO und von Endothelin aus dem Endothel. Es wird angenommen, dass bei insulinresistenten Hypertonikern das Gleichgewicht zugunsten des Endothelins verschoben ist (Cardillo et al. 1999). Insulin führt physiologisch zu einer vermehrten Rekrutierung von Kapillaren im Muskelgewebe, die bei Insulinresistenz gestört wird (Baron et al. 2000). Es liegt also eine Resistenz des Endothels

gegenüber den vasodilatierenden Eigenschaften von Insulin vor, die zu einem Überwiegen der Bildung des Vasokonstriktors führt.

Trotz vieler Hinweise ist noch kein direkter Nachweis der Blutdruckerhöhung durch Hyperinsulinämie beim Menschen geglückt. So bleibt immer noch die Möglichkeit, dass beide unabhängige Entstehungsmechanismen haben (Reaven 1991; Kaplan 1989).

4.4.2 Diabetes mellitus

Eine zentrale Rolle innerhalb der nachweisbaren Störungen des Metabolischen Syndroms spielt der Diabetes mellitus Typ 2 (Janka 1996). Bereits lange vor der eindeutigen Manifestation des Diabetes mellitus mit erhöhten Blutzuckerwerten lassen sich Abnormitäten des Glukose-Insulinstoffwechsels, insbesondere eine Insulinresistenz nachweisen. Hierfür ist ein erhöhtes Risiko des späteren Auftretens eines Diabetes mellitus bekannt. Diese Störungen stellen somit Vorstufen dar (DeFronzo et al. 1992). Die Insulinresistenz ist sogar als eine genetische Determinante des Diabetes mellitus benannt worden (Eriksson et al. 1989, Yki 1994).

Den Verlauf des Diabetes mellitus Typ 2 kann man sich als dynamischen Vorgang in Stadien einteilend folgendermaßen vorstellen: Zunächst besteht eine Insulinresistenz, die durch eine erhöhte Insulinsekretion ausgeglichen wird und mit normalen Blutzuckerwerten einhergeht, gefolgt vom Stadium der gestörten Glukosetoleranz (IGT), das durch normale Nüchternblutglukose aber pathologischer Reaktion auf Glukosebelastung charakterisiert ist (Modan et al. 1989), und schließlich entsteht der manifeste Diabetes mellitus mit vorherrschender Hyperglykämie (DeFronzo et al. 1992; Martin et al. 1992, Lillioja et al. 1993). Zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus muß also bereits vom jahrelangen Bestehen der Erkrankung ausgegangen werden (DeFronzo 1988). Dieser Zeitraum des Prädiabetes ist eng mit dem Verlauf des Metabolischen Syndroms verknüpft (Janka 1996).

Kohlenhydratintoleranz, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, wird als Gestationsdiabetes bezeichnet (ACOG Technical Bulletin 1995). Gestationsdiabetes tritt in 2-8% aller Schwangerschaften auf. Schwangere mit Gestationsdiabetes scheinen mehr insulinresistent während und nach der Schwangerschaft zu sein als gesunde Schwangere (Ryan et al. 1985). Gestationsdiabetes könnte eine extreme Manifestation der metabolischen Veränderungen sein, die normalerweise während der Schwangerschaft auftreten. Es könnte aber auch eine Veranlagung zu

Typ II Diabetes sein, die unter den metabolischen Veränderungen während der Schwangerschaft zutage tritt.

Das erhöhte Risiko für Patientinnen mit Gestationsdiabetes oder insulinpflichtigen Diabetes zusätzlich an der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie zu erkranken, ist schon seit langem bekannt (Bachmann 1952, Kyle 1963, Gabbe 1977, Cousin 1987, Nordlander et al. 1989, Garner et al. 1990, Greco et al. 1994, Berkowitz et al. 1992, Suhonen et al. 1993, Joffe et al. 1998). Verschiedene Studien haben berichtet, dass in 10-50% der diabetischen Schwangerschaften sich eine Präeklampsie entwickelt habe, die vom Management und der Schwere des Diabetes abhängig ist (Chesley 1978, Catalano et al. 1986, Garner et al. 1990, Suhonen et al. 1993). In der Studie von Siddiqi (1991) wurde das Auftreten von SIH bei Patientinnen mit insulinpflichtigen Diabetes untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei schlechter Überwachung des Kohlenhydratstoffwechsels im ersten und zweiten Trimester, Nulliparität und einer hohen Einteilung in der White-Klassifikation¹ die Schwangeren mit Diabetes signifikant häufiger an SIH erkrankten als gesunde Schwangere.

In der Arbeit von Rudge und Mitarbeitern (1997) wurde das Auftreten von hypertensiven Komplikationen in diabetischen Schwangeren sowie der Einfluß der White-Klassifikation und die Qualität der Diabetesüberwachung dargestellt. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass hypertensive Erkrankungen bei Schwangeren mit Diabetes signifikant häufiger vorkommen als bei Schwangeren ohne Diabetes. Dabei war die Verteilung der hypertensiven Erkrankungen in allen drei Klassen gleich und im Gegensatz zu der Studie von Siddiqi und Mitarbeiter (1991) unabhängig von der Qualität der Diabetesüberwachung.

Levano und Mitarbeiter (1979) stimmte mit seinen Ergebnissen mit Siddiqi überein. Es wurde festgestellt, dass das Auftreten von SIH bei Patientinnen mit Diabetes mit der schlechten Diabetesüberwachung korreliert. In einer prospektiven Arbeit, welche das Auftreten von

¹ In der White-Klassifikation (White 1949, Gabbe et al. 1986) wurden die zuckerkranken Schwangeren in drei Gruppen bzw. in mehrere Klassen eingeteilt: (1) Schwangere mit Gestationsdiabetes (Klasse A und A/B), (2) Schwangere mit vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes von kurzer Dauer und ohne vaskuläre Komplikationen (Klasse B und C) und (3) Schwangere mit vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mit vaskulären Komplikationen (Klassen D, F, R und FR).

Präeklampsie in Patientinnen mit Diabetes und gesunden Schwangeren vergleicht, bestätigen Garner und Mitarbeiter (1990), dass die Häufigkeit an SIH zu erkranken mit der Schwere des Diabetes, eingeteilt nach der White-Klassifikation, einhergeht. Martin und Mitarbeiter (1987) fanden keine Korrelation zwischen dem Vorkommen von SIH bei diabetischen Schwangeren und der Blutzuckerüberwachung.

Die Arbeiten von Gabbe und Mitarbeiter (1977), Diamond und Mitarbeiter (1985) und Siddiqi und Mitarbeiter (1991) belegen, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie als Hypertonieform bei Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes vorherrscht.

Die Ergebnisse von Rudge (1997) zeigten jedoch auch ein hohes Vorkommen von chronischer Hypertonie. Die chronische Hypertonie trat am häufigsten bei Patientinnen mit Gestationsdiabetes auf. In den Klassen B und C waren Patientinnen mit SIH und chronischer Hypertonie vertreten. Bei den Schwangeren mit Diabetes und vaskulären Komplikationen trat am meisten die Präeklampsie und die chronische Hypertonie mit aufgepfropfter Präeklampsie auf. Unter 261 Schwedinnen mit Gestationsdiabetes war die Inzidenz von SIH und Präeklampsie signifikant höher gegenüber der Kontrollgruppe mit gesunden Schwangeren (14% versus 7%) (Nordlander et al. 1989). Berkowitz und Mitarbeiter (Berkowitz et al. 1992) fanden heraus, dass das Auftreten von SIH bei Frauen, bei denen der Gestationsdiabetes im dritten Trimester entdeckt worden ist, leicht erhöht war. Bei Frauen, bei denen der Gestationsdiabetes vor der 24. Schwangerschaftswoche diagnostiziert worden ist, war die Inzidenz von SIH signifikant gegenüber den gesunden Schwangeren erhöht (14,7% versus 5,4%). Trotz allem gibt es Studien mit kontroversen Ergebnissen, die kein höheres Auftreten von SIH bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes herausgefunden haben (Cousins et al. 1987, Jacobson et al. 1989).

4.4.3 Dyslipoproteinämie

Die ebenfalls zum Metabolischen Syndrom gehörende Dyslipoproteinämie kann im Wesentlichen aufgetrennt werden in eine Hypertriglyzeridämie mit Erhöhung der very-low-density Lipoproteine (VLDL), in eine Hypercholesterinämie mit Erhöhung des low-density Lipoprotein-Cholesterins (LDL) und in eine Verminderung des high-density Lipoprotein-Cholesterins (HDL). Bei Patienten mit Insulinresistenz konnte die Erhöhung der Triglyzeride und Erniedrigung des HDL-Cholesterins wiederholt nachgewiesen werden (Reaven 1988; Ferrannini et al. 1990, DeFronzo et al. 1991). Die Verbindung mit vermehrter LDL-Cholesterinkonzentration ist weniger stark

ausgeprägt (Ferrannini et al. 1990). Diese Auffälligkeiten zeigen sich sowohl bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 als auch bei Nicht-Diabetikern mit Insulinresistenz (DeFronzo et al. 1992). Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus sind erhöhtes LDL- und vermindertes HDL-Cholesterin als Risikofaktoren der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung erkannt worden (Castelli 1984).

Die normale Schwangerschaft (siehe Kapitel 4) ist wie es auch charakteristisch bei Diabetes mellitus (Wajchenberg et al. 1994, Betteridge 1989, Cowie et al. 1995), essentieller Hypertonie (Sowers et al. 1994) und dem Metabolischen Syndrom (Reaven 1994, Bjorntorp 1994) mit einer erhöhten Konzentration von Triglyzeriden, Cholesterin, und freien Fettsäuren vergesellschaftet. Diese Hyperlipidämie ist bei Schwangeren mit SIH stärker ausgeprägt als bei den gesunden Schwangeren (Williams et al. 1995, Hubel et al. 1996, Salameh et al. 1994, Leung et al. 1998).

Einige prospektive Studien konnten zeigen, dass eine Änderung des Fettstoffwechsels einige Monate vor der klinischen Präsenz der SIH aufzutreten scheint (Thandani et al. 1999, van den Elzen 1996). Lorentzen und Mitarbeiter (1994 und 1995) fanden signifikant erhöhte Triglyzeridkonzentrationen und freie Fettsäuren im Serum von norwegischen Frauen in der 16-18 Schwangerschaftswoche, die später eine Präeklampsie entwickelten (n=19 von 510 Frauen), im Vergleich zu gesunden Schwangeren. Um zusätzliche Einflußgrößen auf die Insulinresistenz auszuschließen, wurde über die Merkmale Alter, BMI, Schwangerschaftswoche eine Paarbildung mit den Patientinnen ohne Schwangerschaftskomplikationen durchgeführt.

In einer prospektiven Arbeit von van den Elzen und Mitarbeiter (1996) wurden die Cholesterinwerte bei gesunden Schwangeren im ersten Trimester gemessen. Es stellte sich heraus, dass die Cholesterinkonzentration positiv mit dem Blutdruck und der Entwicklung einer Präeklampsie korrelierte. Auch in dieser Studie wurde durch das „matched-pair“ Prinzip mögliche Einflussgrößen auf die Insulinresistenz ausgeschlossen.

In der Arbeit von Solomon und Mitarbeiter (1999) wurde der Fettstoffwechsel von 31 Frauen mit SIH und 31 gesunden Schwangeren untersucht. Es stellte sich genauso wie in unserer Studie heraus, dass die Cholesterinwerte in dem Kollektiv mit SIH höher waren als in der Kontrollgruppe, auch wenn die Ergebnisse nicht signifikant waren. LDL und Triglyzeride zeigten eine Tendenz zu höheren Werten und HDL-Konzentrationen eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, verglichen mit gesunden

Schwangeren. Die hypertonen Schwangeren wurden in die zwei Untergruppen unterteilt: Frauen mit Präeklampsie (SIH und Proteinurie) und Frauen mit „reinem“ SIH. Es zeigte sich, dass die Triglyzeride bei den Patientinnen mit SIH gegenüber den Schwangeren mit Präeklampsie signifikant erhöht waren.

In der Arbeit von Kaaja und Mitarbeiter (1999) wurde gezeigt, dass die Triglyzeride im Serum der Frauen mit Präeklampsie 37% höher waren als in der Gruppe mit den gesunden Schwangeren. In den Cholesterinwerten unterschieden sich die beiden Kollektive nicht. Die HDL-Konzentrationen waren in der Gruppe mit Präeklampsie niedriger als in der Kontrollgruppe, auch wenn kein signifikanter Unterschied bestand.

In der Arbeit von Hubel und Mitarbeiter (1996) wurden die Triglyzeridkonzentrationen und die freien nicht veresterten Fettsäuren bei Schwangeren mit Präeklampsie und einer normotensiven Kontrollgruppe vor der Entbindung und zwischen 24 und 48 Stunden postpartum untersucht.

Es zeigt sich, dass die Triglyzeridkonzentrationen und freien Fettsäuren, die antepartum gemessen wurden, bei den Frauen mit Präeklampsie etwa zweimal höher waren als bei den Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften. Cholesterin, HDL, LDL unterschieden sich nicht in den beiden Gruppen. In der Untersuchung, die 48 Stunden postpartum durchgeführt wurde, stellte sich heraus, dass die Konzentrationen aller Lipide in beiden Gruppen signifikant gesunken sind.

Alle diese Abnormitäten des Lipidstoffwechsels, die bei Schwangeren mit SIH auftreten, sind bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Außerhalb der Schwangerschaft treten diese Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Personen mit dem Metabolischen Syndrom auf. Somit besteht ein bedeutender Anhaltspunkt, dass eine gestörte Insulinaktivität zu einer Hypertriglyzeridämie, einem reduzierten HDL, einer erhöhten hepatischen Produktion und einem verlangsamten Abbau von VLDL (Reaven 1994, Steiner 1994, Betteridge 1989) führt. Diese Interaktionen könnten zu einer Disfunktion der Endothelzellen und zur Entstehung von Arteriosklerose führen (Stewart et al. 1993, Sattar et al. 1996, Betteridge 1989, Sowers et al. 1995). Es wird auch vermutet, dass die Hyperlipidämie direkt eine Insulinresistenz verursacht oder verstärkt (Steiner 1994).

4.4.4 Insulin und Arteriosklerose

Arteriosklerotische Verengungen der Spiralarterien der Plazenta werden sehr häufig bei Schwangeren mit SIH oder auch mit essentieller Hypertonie vorgefunden (Meekins et al. 1994, Pijinborg et al. 1991, DeWolf et al. 1975, Robertson et al. 1986). Solche morphologischen Veränderungen der Plazenta, die zu einer Plazentainsuffizienz führen können, beginnen wahrscheinlich mit der Trophoblasteninvasion (Lyll et al. 1994) und bleiben die gesamte Schwangerschaft (Pijinborg et al. 1991) bestehen. Es wird vermutet, dass die Größe und Schwere des Gefäßschadens vom Schweregrad der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (Meekins et al. 1994, Pijinborg et al. 1991) abhängt. Außerdem wurden bei Schwangeren mit SIH arteriosklerotische Veränderungen in anderen Gefäßen auch in Herzgefäßen vorgefunden (Barton et al. 1991). Ähnliche Veränderungen der Gefäße werden außerhalb der Schwangerschaft beim Metabolischen Syndrom vorgefunden.

Das Metabolische Syndrom ist mit einer erhöhten Inzidenz für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) vergesellschaftet (Reaven 1991). Zahlreiche große prospektive Studien konnten zeigen, dass aufgrund von hohen Insulinspiegeln das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowohl bei Diabetikern (Hillson et al. 1984, Pyoraia et al. 1987, Ronnema et al. 1991) wie auch normoglykämischen Patienten (Fontbonne et al. 1991, Yarnell et al. 1994, Despres et al. 1996) vorhergesagt werden konnte.

Es gibt Belege für eine direkte Beteiligung des Insulins an der Arteriogenese (Laakso 1998). Die Ausführungen Stouts (Stout 1990 und 1994) über die Wirkung des Insulins auf die Arteriosklerose zeigen, dass experimentelle Forschungen zu den Wirkungen von Insulin auf die Arterienwand bei dem Prozeß der Atheromentstehung die Ergebnisse von epidemiologischen und klinischen Studien stützen können.

Untersuchungen mit experimentell erzeugter Arteriosklerose im Tierversuch, mit Arterienpräparaten und mit Zellkulturen erbrachten Erkenntnisse über die Einflüsse von Insulin auf das Arterien gewebe (Bressler et al. 1996, Stout 1990). Von besonderem Interesse sind die morphologischen Veränderungen unter dem Einfluß erhöhter Insulinkonzentrationen auf vier Zellarten: die Endothel- und die glatte Muskelzelle der Arterienwand und die Monozyten/Makrophagen sowie die Plättchen in der Blutzirkulation. Diese sind alle an der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt (Ross 1988). Dabei kommt es nach der „Response-to-

injury“-Hypothese zunächst zu einer Proliferation und Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media der Arterienwand in die Intima. Als Ursache soll eine Verletzung der Endothelzellen durch unterschiedliche Einwirkungen, z.B. mechanische, toxische, immunologische Einflüsse vorausgehen, die über eine Aktivierung dieser Zellen zur Bildung von Wachstumsfaktoren führen. Zu diesen Faktoren zählen PDGF (platelet derived growth factor) und IGF-1 (insulin like growth factor). Auch für Insulin sind stimulierende Wirkungen auf Wachstum und Wanderung von glatter Muskulatur in der Gefäßwand nachgewiesen worden (Stout 1994). Die Endothelverletzung führt weiterhin zu einer Adhäsion von Monozyten aus der Blutbahn, die als Makrophagen in die Gefäßintima wandern und dort zur Bildung sogenannter Fettstreifen führen, die mit der Zeit in arteriosklerotischen Gefäßläsionen münden. Hier nimmt Insulin ebenfalls Einfluß auf die Atheromentstehung durch Steigerung der Cholesterinsynthese und der LDL-Bindung an glatter Gefäßmuskulatur und an Makrophagen (Stout 1990). Dieses hypothetische Schema setzt die Insulinresistenz mit der konsekutiven Hyperinsulinämie in den Mittelpunkt der Pathogenese der Arteriosklerose, was durch entsprechende Studien über das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten zu bestätigen ist (Stout 1990).

4.4.5 Adipositas

Die Adipositas ist ein markantes Merkmal vieler Patienten mit Metabolischem Syndrom. In vielen Studien konnte über das gemeinsame Auftreten der beiden zuvor beschriebenen Manifestationen, Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie mit Übergewicht berichtet werden (National Diabetes Data Group 1979, Sims et al. 1982). Insbesondere die androide Adipositas zeigte eine vermehrte Inzidenz der KHK (Kaplan 1989) und eine veränderte Insulinsensitivität im Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus (Peiris et al. 1986), wobei hier ebenfalls ethnische Unterschiede bestehen (Karter et al. 1996). Schon 1947 teilte Vague (Vague 1947) die Adipositas in eine androide, abdominal betonte, zentrale und eine gynoide, glutäal betonte, periphere Form ein. Als Mechanismus, der die androide Adipositas mit den anderen Manifestationen des Metabolischen Syndroms in Verbindung bringt, wird von vielen Autoren wieder die Insulinresistenz angeführt (Kaplan 1989, DeFronzo 1988, Koltermann et al. 1980). Bei Adipositas fand sich eine periphere Insulinresistenz als Folge eines Insulinrezeptormangels im vermehrten Körperfettgewebe (Koltermann et al. 1980, Olefsky et al. 1982). Dieser Zustand könnte zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie führen, die entsteht, um einen normalen Blutzuckerspiegel zu gewährleisten. Die Kombination von Insulin-Hypersekretion und reduzierter

Insulin-Clearance als Ursache für eine Hyperinsulinämie bei Adipositas konnte interessanterweise schon bei Jugendlichen nachgewiesen werden (Jiang et al. 1996). Diese Tatsache unterstreicht die frühzeitige Relevanz dieses Mechanismus im Verlauf der Krankheit. Aufgrund einer höheren metabolischen Aktivität des abdominalen gegenüber dem glutäalen oder femoralen Fettgewebe (Kather et al. 1977) könnte als Mediator eine verstärkte Mobilisation freier Fettsäuren für die Beeinflussung der hepatischen Insulininaktivierung verantwortlich sein (Jiang et al. 1996). Auch für die Adipositas ist dieser Erklärungsansatz nicht vollständig bewiesen und es lassen sich andere Hypothesen aufstellen (Kaplan 1989).

Auch in der Schwangerschaft stellt die Adipositas einen zusätzlichen Risikofaktor dar, an schwangerschaftsinduzierter Hypertonie zu erkranken (Eskenazi et al. 1991, Easterling et al. 1990, Parazzini et al. 1996, Stone et al. 1994, Sowers et al. 1996, Solomon et al. 1994 und 1999). Solomon und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Patientinnen, die vor der Schwangerschaft einen erhöhten BMI hatten, ein erhöhtes Risiko aufwiesen, später sowohl an Gestationshypertonie wie auch an Präeklampsie zu erkranken. Auch eine erhöhte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ist mit einem größerem Risiko verbunden, an schwangerschaftsinduzierte Hypertonie zu erkranken. (Solomon et al. 1996). Frauen mit SIH hatten durchschnittlich eine Gewichtszunahme von 12,2kg in den ersten beiden Trimestern, die Kontrollgruppe eine Gewichtszunahme von 10,1 kg.

4.4.6 Das polyzystische Ovarsyndrom

Das Krankheitsbild des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) ist definiert durch eine primär ovarielle Hyperandrogenämie und chronische Anovulation. Mit einer Prävalenz von 5–7% stellt das PCOS eine der häufigsten gynäkologisch-endokrinologischen Erkrankungen dar. Ein Charakteristikum des PCOS ist die Insulinresistenz, welche sowohl bei adipösen als auch normgewichtigen Frauen mit PCOS in der Mehrzahl der Fälle vorliegt (Dunaif 1997, Hoeger 2001). Die durch die periphere Insulinresistenz bedingte Hyperinsulinämie stimuliert am weniger insulinresistenten Ovar die Steroidsynthese und Androgensekretion durch direkte und indirekte Mechanismen. Überdurchschnittlich häufig finden sich auch eine gestörte Glukosetoleranz, ein Diabetes mellitus Typ 2, eine Adipositas oder eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. In der Studie von Urman und Mitarbeitern (Urman et al. 1997) wurden 81 Frauen mit PCOS mit 81 gesunden Frauen verglichen. Die Frauen mit PCOS erkrankten signifikant häufiger an SIH als die

Frauen der Kontrollgruppe, unabhängig vom BMI. Aus den vorangegangenen Ausführungen ist ersichtlich, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit dem Metabolischen Syndrom vergleichbar ist.

4.5 Insulinresistenz und Hypertonie in der Schwangerschaft

Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Hypertonie während der Schwangerschaft ist schon seit langem bekannt. Die ersten Berichte über Störungen des Kohlenhydratmetabolismus bei Frauen mit Präeklampsie sind aus dem Jahr 1920. Stander und Harrison (Stander et al. 1929) haben 1929 fünfzig Frauen mit Präeklampsie untersucht und eine starke Tendenz zur Hyperglykämie festgestellt. Untersuchungen von präeklampsischen Frauen in den fünfziger Jahren demonstrierten einen erhöhten Plasmainsulinspiegel nach intravenöser Gabe von Glukose (Burt 1955) und eine reduzierte Glukoseantwort nach exogen zugeführtem Insulin (Burt 1957, Gowan et al. 1951) im Vergleich zu gesunden Schwangeren. In den folgenden zwei Jahrzehnten gab es Studien, die bei Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie nach Glukosebelastung eine starke Änderung des Plasmainsulinspiegels feststellten (Madsen et al. 1973) und Untersuchungen, die nur eine geringe Änderung des Plasmainsulinspiegels (Yamamoto 1967, Singh 1976) im Vergleich zu gesunden Schwangeren feststellten. Long und seine Mitarbeiter untersuchten 1977 794 australische Frauen und konnten zeigen, dass eine abnormale Glukosetoleranz signifikant häufig zu der nachfolgenden Entstehung einer Präeklampsie führt (Long et al. 1977). Die meisten dieser frühen Studien gingen von der Annahme aus, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie zu einem gestörten Kohlenhydratstoffwechsel und einem Defekt in der Insulinaktivität führt. Außerdem wurde bei diesen frühen Studien nicht auf mögliche Einflußgrößen wie Alter, BMI, Schwangerschaftswoche und Blutdruck vor der Schwangerschaft geachtet.

Die Untersuchungen der letzten 10 Jahre bieten definitiv eine Unterstützung, dass eine Verbindung zwischen SIH und defekter Insulinaktivität besteht. Seit 1980 haben mindestens 13 unterschiedliche Forschungsgruppen in neun Ländern die Insulinresistenz als eine mögliche Ursache der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie untersucht (Innes et al. 1999). Querschnittsuntersuchungen der letzten Jahre von Frauen im zweiten und dritten Schwangerschaftsabschnitt haben gezeigt, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit einer relativen Hyperinsulinämie verbunden ist. Es konnten erhöhte Insulinspiegel, sowohl

nüchtern, wie auch nach einem oralen (Baumann et al. 1988, Abundis et al. 1996, Gu et al. 1994, Kaaja et al. 1995, Lorentzen et al. 1998) oder intravenösen (Kaaja et al. 1999) Glukosebelastungstest bei Frauen mit Präeklampsie oder Gestationshypertonie festgestellt werden. Zum Beispiel wurde in der Studie von Kaaja und Mitarbeitern (Kaaja et al. 1995), die 51 zunächst gesunde finnische Frauen untersucht haben, festgestellt, dass die Insulinspiegel bei den Frauen mit SIH doppelt so hoch waren wie die Insulinspiegel der Kontrollgruppe. Es handelte sich um Frauen mit Gestationshypertonie. Noch eindrücklichere Ergebnisse zeigt die Untersuchung von normoglykämischen, nicht-adipösen mexikanischen Frauen (Abundis et al. 1996). Im Vergleich zur normotensiven Kontrollgruppe waren die Nüchterninsulinwerte 75% höher bei den Frauen mit Präeklampsie und nach einem 50g GLT waren die Insulinwerte viermal höher bei den Frauen mit Präeklampsie. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in den postpartum Untersuchungen gezeigt werden. Ehemals gesunde Frauen mit Präeklampsie oder Gestationshypertonie in der Anamnese waren hyperinsulinämisch und wiesen eine verminderte Insulinsensitivität gegenüber normalen Schwangerschaften auf (Fuh et al. 1995, Sowers et al. 1995, Laivuori et al. 1996, Kaaja et al. 1999).

Diese Untersuchungen sprechen für eine Assoziation zwischen schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Insulinresistenz, unabhängig vom Alter, Schwangerschaftswoche, BMI und weiteren störenden Faktoren.

Nicht alle Studien bestätigten eine erhöhte Insulinresistenz bei Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie. Caruso und Mitarbeiter (Caruso et al. 1999), die die Insulinsensitivität mit Hilfe der Glukose-Klamp-Technik bei Schwangeren im dritten Trimester untersuchten, stellten fest, dass nur die Frauen mit Gestationshypertonie und nicht die mit Präeklampsie eine erniedrigte Insulinsensitivität im Vergleich zu gesunden Schwangeren aufwiesen. In einer anderen Untersuchung wiesen die Frauen mit Präeklampsie nach einem intravenösen Glukosebelastungstest eine erhöhte Insulinsensitivität und niedrigere Nüchterninsulinwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Roberts et al. 1998) auf.

Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen SIH und gestörter Glukosetoleranz (Sowers et al. 1995, Solomon et al. 1994, Roberts et al. 1998, Sermer et al. 1995, Lindsay et al. 1989, Hamasaki et al. 1996). Solomon und Mitarbeiter (Solomon et al. 1994) stellten fest, dass nach Ausschluß von Frauen mit Gestationsdiabetes, die Plasmaglukosekonzentration nach einem

50g GLT signifikant höher waren bei Frauen, die später eine SIH entwickelten. Sie zeigten, dass eine gestörte Glukosetoleranz die Entwicklung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie mit und ohne Proteinurie voraussagt. Außerdem zeigte sich ein Trend zu höheren Insulinwerten bei Frauen mit SIH. Diese Ergebnisse wurden durch Ausschluß zusätzlicher Einflußgrößen auf die Insulinresistenz wie vorbestehender BMI, Schwangerschaftsalter und weiteren Faktoren nicht beeinflußt. Übereinstimmend mit diesen Untersuchungen stellte Roberts und seine Kollegen (Roberts et al. 1998) fest, dass sich in der frühen Schwangerschaft anhand des Plasmaspiegels von Hämoglobin A1c die Entstehung von Gestationshypertonie nicht aber die Entstehung von Präeklampsie voraussagen lässt. In der „Toronto Tri-Hospital“ Untersuchung, bei der 3637 kanadische Frauen ohne Gestationsdiabetes untersucht wurden, demonstrierten Sermer und Mitarbeiter (Sermer et al. 1995) eine direkte Relation zwischen dem Grad der Glukoseintoleranz und der Häufigkeit des Auftretens von Präeklampsie.

Auch japanische Forscher stellten fest, nachdem zusätzliche Einflußgrößen auf die Insulinresistenz ausgeschlossen worden sind, dass Insulin- und Glukosespiegel die Entstehung von SIH bei ehemals normotensiven, nicht diabetischen Schwangeren anzeigen (Hamasaki et al. 1996). Ebenso vermuten niederländische Forschungsgruppen, dass die Insulinresistenz ein ursächlicher Faktor bei der Entstehung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie mit und ohne Proteinurie sei (Gans et al. 1996, Kraayenbrink et al. 1997).

Bis jetzt existieren nur wenige Daten, die die Insulinresistenz bei Patientinnen mit SIH direkt gemessen haben. Die Nüchterninsulinwerte korrelieren gut mit den Werten der Insulinresistenz, die mit der Glukose-Clamp-Technik bestimmt wurden.

Keine dieser Studien kann beweisen, dass die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz an der Entstehung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie beteiligt ist, doch zeigen sie eindeutig, dass sie zumindest wichtige Begleiterscheinungen sind.

Studie	Teilnehmer	Ergebnisse
	Querschnittsstudien 3. Trimester	
Baumann et al. 1988	16 SIH 27 KONT	Bei SIH 1 u. 2 h Insulinwerte hoch; keine Unterschiede bei Glukosewerten
Kaaja et al. 1995	8 PE, 23 GH 21 KONT	Insulinwerte höher in PE u. GH
Abundis et al. 1996	10 PE 8 KONT	Nüchtern u. 1h Insulinwerte höher in PE; kein Unterschied bei Glukosewerten
Lorentzen et al. 1998	10 PE 8 KONT	Insulin u. Glukose höher in PE nach OGTT
Kaaja et al. 1999	22 PE 16 KONT	erniedrigte Insulinsensitivität u. erhöhte Insulinwerte in PE
Caruso et al. 1999	10 PE, 10 GH, 6 chron.Hyp, 10 KONT	niedrige Insulinsensitivität bei GH; PE vergleichbar mit KONT
	Prospektive Studien	
Lindsay et al. 1989	Untersuchung von 4618 Schwangeren auf GDM. 139 mit 1 abnormalen OGTT randomisierte 725 KONT	Erhöhtes Risiko an SIH zu erkranken, bei einem abnormalen OGTT
Solomon et al. 1994	Ohne GDM 50 PE, 47 GH, 77 KONT Untersuchung in der 28. SSW	Erhöhte 1 h Glukosewerte in beiden Gruppen, besonders bei GH. Nicht signifikant erhöht waren die Insulinwerte in beiden Gruppen.
Dekker et al. 1994	48 (14 PE, 34 KONT)	Signifikant erhöhte Nüchterninsulinwerte u. erhöhter Insulin/Glukosequotient in der 18 SSW bei Frauen mit SIH
Sermer et al. 1995	Untersuchung von 3637 Schwangeren auf GDM in der 26. SSW	Erhöhte Kohlenhydratintoleranz korreliert positiv mit erhöhter Inzidenz von Präeklampsie. Höhere Glukosewerte nach OGTT in PE versus KONT
Sowers et al. 1996	164 Schwangere untersucht auf GDM in der 19. SSW; 8 entwickeln GH u. 3 PE	Erhöhte 1h Insulinwerte und Glukosewerte vor Entstehung von SIH. Die Glukosewerte waren signifikant erhöht
Gans et al. 1996	64 (24 PE, 40 KONT)	Frauen, die eine Präeklampsie entwickeln, haben höhere Insulinwerte und erniedrigte Insulinsensitivität

Hamasaki et al. 1996	Kein GDM: 84 (11PE, 73 KONT)	Insulin- und Glukosewerte sagen die Entwicklung von SIH bei Schwangeren, die keinen Diabetes und ehemals normotensiv waren, voraus.
Roberts et al. 1998	Untersuchung von 1321 Schwangeren auf Hb1c in der 3. und 28. SSW 225 GH, 51 PE	Hb1c Spiegel in GH höher als bei KONT, PE wie bei KONT
Postpartum Studien		
Sowers et al. 1993	9 PE/ GH 10 KONT Untersuchung 4-14 Wochen postpartum	Erhöhte Insulin- und Glukosewerte bei den Frauen mit SIH; keine Unterschiede zwischen GH und PE
Fuh et al. 1995	13 PE, 13 KONT Untersuchung 8 Wochen postpartum	Erhöhtes Insulin nach OGTT bei PE; Glukosewerte unterscheiden sich nicht
Laivori et al. 1996	22 PE, 22 KONT Untersuchung 17 Jahre postpartum	Höhere Insulinwerte, sowohl nüchtern wie auch nach OGTT. 2 Frauen waren hypertensiv.
Kaaja et al. 1999	14 PE, 11 KONT Untersuchung 12 Wochen postpartum	Niedrigere Insulinsensitivität bei PE

*Tabelle 6: Auflistung von Studien, die eine Verbindung zwischen SIH und Insulinresistenz vermuten (adaptiert nach Innes und Wimsatt).
GDM= Gestationsdiabetes, GH= Gestationshypertonie, KONT= Kontrollgruppe, OGTT= oraler Glukosetoleranztest, PE= Präeklampsie*

4.6 Weitere Biomarker der Insulinresistenz

In den letzten Jahren wurde vermehrt anderen metabolischen Abnormalitäten, die mit der Insulinresistenz in Verbindung stehen könnten, Beachtung geschenkt. Weitere Biomarker, die als Bestandteil der Insulinresistenz angesehen werden, sind folgende Faktoren: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), Leptin und der Tumornekrosefaktor (TNF). Diese Marker wurden erhöht bei Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zu normalen Schwangeren festgestellt. Außerdem wurden bei SIH-Patientinnen erhöhte Apolipoprotein-E Werte festgestellt.

4.6.1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1

Plasma PAI-1-Spiegel sind erhöht bei insulinresistenten Frauen und korrelieren direkt mit den Nüchterninsulinwerten bei schlanken Frauen mit normaler und gestörter Glukosetoleranz (Meigs et al. 2000). Übereinstimmend mit der erhöhten Insulinresistenz in der normalen

Schwangerschaft, kommt es zu einem Anstieg der PAI-1 Spiegel im dritten Trimester. In einer Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass der Anstieg von PAI-1 Werten vom Schweregrad der Hypertonie abhängig ist (Shaaraway et al. 1996). PAI-1 Antigen und mRNA wurde vermehrt in Plazentagewebe von Frauen mit schwerer Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Frauen vorgefunden (Estelles et al. 1998). Es ist möglich, dass PAI-1 mit an der Endothelzerstörung und an Fibrinablagerungen, die charakteristisch für die Präeklampsie ist, beteiligt ist.

4.6.2 Leptin

Erhöhte Leptinspiegel sind mit Insulinresistenz verbunden, unabhängig vom BMI (Segal et al. 1996, Kennedy et al. 1997). Insulininfusionen führen bei gesunden Männern zu einem Anstieg der Leptinkonzentration (Saad et al. 1998). Während einer normalen Schwangerschaft steigen die Leptinwerte um das Zwei- bis Dreifache an und haben den Gipfel im zweiten Trimester (Sattar et al. 1996). Hohe Leptinspiegel, unabhängig vom BMI wurden bei Schwangeren mit Präeklampsie festgestellt, wobei die Höhe des Spiegels vom Schweregrad der Hypertonie abhängig ist (McCarty et al. 1999, Mise et al. 1998). Eine weitere Untersuchung zeigte, dass Kinder von hypertensiven Eltern erhöhte Leptinspiegel aufwiesen. Diese Untersuchung unterstützt die Verbindung zwischen Leptin und erhöhtem Blutdruck (Soderberg et al. 1999). Trotz vieler Spekulationen ist die Rolle, die Leptin in der Schwangerschaft spielt, noch nicht ausreichend untersucht.

4.6.3 Tumornekrosefaktor (TNF)

Der Tumornekrosefaktor ist ein weiterer Faktor der Insulinresistenz. TNF korreliert negativ mit der Insulinsensitivität und wurde erhöht bei Typ 2 Diabetes festgestellt (Katsuki et al. 1998). In der normalen Schwangerschaft ist der TNF im ersten Trimester niedrig und steigt mit zunehmender Schwangerschaft an (Daher et al. 1999). Einige (Kupferminc et al. 1994, Vince et al. 1995) aber nicht alle (Opsjon et al. 1995) Studien berichten über höhere TNF- Spiegel bei Frauen mit Präeklampsie. Williams und Kollegen fanden heraus, dass erhöhte TNF- Spiegel die Entwicklung einer Präeklampsie voraussagen können (Williams et al. 1999). Desweiteren wurden ähnlich wie beim PAI-1 erhöhte TNF und mRNA im Plazentagewebe von präeklampsischen Frauen gefunden (Estelles et al. 1997). Da der Tumornekrosefaktor wahrscheinlich an der Störung der Signalübertragung des Insulins (Hotamisligil et al. 1995) beteiligt ist, die Lipoproteinlipase inhibiert (Kawakami et al. 1982) und die Produktion von PAI-1 induziert

(Estelles et al. 1997) und direkt an der Endothelzerstörung beteiligt ist (Williams et al. 1999), scheint dieses Zytokin an der multifaktoriellen Pathogenese der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie beteiligt zu sein.

Die Verbindung dieser Biomarker mit SIH und die Verbindungen untereinander, verstärken die Vermutung, dass die Insulinresistenz eine kausale Rolle in der Pathogenese der SIH spielt.

4.6.4 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) ist eines der 15 im Plasma zirkulierenden Apolipoproteine, deren grundsätzliche Aufgabe der Transport wasserunlöslicher Lipide im Körper ist. Es sind 3 Hauptisoformen von ApoE bekannt: ApoE-2, ApoE-3 und ApoE-4 (Utermann et al. 1977 und 1980, Zannis et al. 1982). Im Vergleich mit ApoE-3 ist ApoE-2 mit niedrigeren Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und ApoB-Spiegeln und höheren Triglyzerid- und ApoE-Spiegeln assoziiert. ApoE ist für die Konversion von VLDL-Remnants zu LDL, die dann über den LDL-Rezeptor zurück zur Leber gelangen, verantwortlich. Bei einer ApoE-Defizienz oder bei mangelnden Rezeptorbindungseigenschaften, wie z.B. beim ApoE-2, kommt es zu einem verringerten Abbau von VLDL- und Chylomikronen-Remnantpartikeln. Daraus resultiert eine Zunahme der Plasmatriglyzeridkonzentration. Gleichzeitig werden dadurch weniger Remnants in LDL überführt. Der damit verbundene verminderte Transport von Cholesterin in die Leber führt zur Hochregulation von LDL-Rezeptoren, was ein weiteres Absinken der LDL-Konzentration nach sich zieht (Davignon et al. 1988). ApoE-4 zeigt den umgekehrten Effekt, erhöhter Cholesterinspiegel und erniedrigter ApoE-Spiegel (Dallongeville et al. 1992, DeKrijff et al. 1994).

Verschiedene Studien (Nagy et al. 1998, Makkonen et al. 2001, Francoual et al. 2002, Chikosi et al. 2000) haben versucht herauszufinden, ob ein bestimmtes Allel des ApoE an der Pathogenese von SIH beteiligt ist.

In unserer Studie konnte eine signifikante Erhöhung der Apolipoproteine E bei Schwangeren mit SIH im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Wir haben keine weiteren Untersuchungen zur Unterscheidung der drei Allele vorgenommen. In der Studie von Nagy und Mitarbeitern wurde das ApoE mit Hilfe der Polymerase-chain-reaction in drei Allele zerlegt: ApoE-2, ApoE-3 und ApoE4 (Nagy et al. 1998). Es wurden drei Gruppen untersucht: Gesunde nicht-schwangere Frauen, gesunde schwangere Frauen und Frauen mit schwerer Präeklampsie. Die höchsten Werte

von ApoE-2 wurden bei Frauen mit schwerer Präeklampsie gefunden, gefolgt von den nichtschwangeren Frauen. Die niedrigsten Werte wiesen die gesunden Schwangeren auf. Nach diesen Ergebnissen besteht die Möglichkeit einer Beteiligung von ApoE-2 an der Entstehung von SIH.

Eine finnische Forschungsgruppe (Makkonen et al. 2001) widerspricht diesen Ergebnissen. In ihrer Studie wurden auch die drei Allele des ApoE bei gesunden Schwangeren und bei Schwangeren mit Präeklampsie untersucht. Keiner der ApoE-Genotypen war in den beiden Gruppen überrepräsentiert. Aus diesem Grund sind sie der Meinung, dass der ApoE-Polymorphismus keine entscheidene Rolle in der Entstehung von SIH spielt. Auch eine weitere Studie versuchte herauszufinden, ob ein bestimmter Genotyp von ApoE mit der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie verbunden ist (Francoval et al. 2002). Es wurden 55 Gesunde und 49 Schwangere mit Präeklampsie untersucht. Am häufigsten wurde in beiden Gruppen das ApoE-3 vorgefunden. ApoE-2 und ApoE-4, mit der erhöhten atherogenen Potenz, waren nicht höher in der Gruppe mit Präeklampsie. Übereinstimmend mit weiteren Untersuchungen (Chikosi et al. 2000) konnte auch in dieser Studie kein bestimmter Genotyp des ApoE der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie zugeordnet werden. Letztendlich erlauben diese Daten nicht, eine Beteiligung des ApoE an der Entstehung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie auszuschließen.

Im folgenden Diskussionsteil werden die Ergebnisse unserer Studie mit den gängigen Studien verglichen.

4.7 SIH und gestörte Glukosetoleranz

Wir konnten nachweisen, dass die Glukosekonzentrationen, die während des oralen Glukosetests gemessen wurden, in dem Patientenkollektiv mit SIH signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe. Die Nüchternglukosekonzentrationen waren in beiden Gruppen gleich.

Solomon und Mitarbeiter (1994) beschrieben in ihrer Arbeit, dass Schwangere mit SIH signifikant häufiger höhere Glukosewerte haben als normotensive Schwangere. Es wurden 97 Schwangere mit SIH und 77 normotensive Schwangere untersucht. Das Patientinnenkollektiv mit SIH wurde in 2 Untergruppen eingeteilt. Es wurde eine Gruppe mit SIH und Proteinurie (Präeklampsie) und eine Gruppe mit Gestationshypertonie ohne Proteinurie gebildet. In unserer Studie wurde keine Unterscheidung zwischen Präeklampsie und Gestationshypertonie

vorgenommen. Die Untergruppen, separat betrachtet, zeigten einen signifikanten Unterschied in der Glukosekonzentration in der Patientinnengruppe mit Gestationshypertonie im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Präeklampsiegruppe konnte kein signifikanter Unterschied in der Glukosekonzentration gezeigt werden. Zusätzlich wurden bei 33 Schwangeren mit SIH und 47 gesunden Schwangeren die Insulinkonzentration gemessen. Es zeigte sich, dass die Insulinwerte bei schwangeren Frauen mit SIH gegenüber gesunden Schwangeren nicht signifikant erhöht sind. Es zeigt sich aber ein Trend bei den hypertensiven Schwangeren zu erhöhten Insulinwerten.

4.8 SIH und gestörte Insulinantwort

In unserer Studie lag die Insulinkonzentration der Patientinnen mit SIH während des oralen Glukosetoleranztest stets signifikant über denen der gesunden Schwangeren. Der Insulin/Glukosequotient ist in unserer Studie in dem Kollektiv mit SIH signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Baumann und Mitarbeiter (1988) fanden erhöhte Insulinkonzentrationen bei schwangeren Frauen mit erhöhten Blutdruckwerten im Vergleich mit gesunden Schwangeren. Es wurden 43 Frauen im dritten Abschnitt ihrer Schwangerschaft untersucht, bei denen der Verdacht bestand, ein „small for date baby“ (SGA) zu haben. Jedoch hatten in dieser Studie sowohl die Schwangeren mit Bluthochdruck wie auch die gesunden Schwangeren keine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im OGTT. Zudem wurde in diesem Studiendesign keine Unterscheidung zwischen schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und chronischer Hypertonie getroffen.

In der Studie von Sowers und Mitarbeiter (1995) wurden 11 Schwangere mit Gestationshypertonie (ohne Proteinurie), 13 Schwangere mit Präeklampsie und 116 gesunde Schwangere untersucht. Es wurde gezeigt, dass Schwangere, die eine Präeklampsie entwickelten, signifikant höhere Nüchterninsulinwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten. Die Schwangeren mit Gestationshypertonie wiesen keine Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe auf. Auch der Insulin/Glukosequotient war in der Gruppe mit Präeklampsie wesentlich höher als in der Kontrollgruppe. Die Schwangeren mit Gestationshypertonie zeigten auch hier keinen Unterschied. Leider konnte durch die Tatsache, dass die Frauen nicht zu Anfang der

Schwangerschaft gesehen wurden, eine chronische Hypertonie nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse von Abundis und Mitarbeiter (1996) bestätigen unsere Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie besteht. Es wurden 10 Frauen mit Präeklampsie untersucht. Es wurden signifikant erhöhte Insulinkonzentrationen während eines 50g OGTT bei Schwangeren mit Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Schwangeren festgestellt. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte keine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels nachgewiesen werden. Die Glukosekonzentration im Plasma waren, sowohl nüchtern, als auch während des OGTT in beiden Gruppen nicht pathologisch.

4.9 SIH und gestörte Glukosetoleranz und gestörte Insulinkonzentration

Auch Bartha und Mitarbeiter (1997) fanden erhöhte Insulinwerte während eines 50g OGTT bei Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie. Wie in unserer Studie konnten erhöhte Glukosekonzentrationen in der Gruppe mit SIH im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, wobei der Nüchternglukosewert in dem Patientenkollektiv mit SIH niedriger war als bei den Gesunden. Es wurde auch eine Gruppe von Schwangeren untersucht, die an Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie erkrankt waren. In dieser Gruppe fielen die besonders hohen Insulinwerte auf. Gleichzeitig wurde in dieser Studie die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie in zwei Untergruppen unterteilt. Es wurde eine Patientengruppe mit SIH und Proteinurie, die sogenannte präeklampsische Gruppe und die Gruppe mit „reinen“ SIH gebildet. Die Glukosekonzentrationen während des OGTT waren in Patientinnen mit SIH höher als bei Patientinnen mit Präeklampsie. Die Nüchterninsulinwerte waren in allen drei Gruppen gleich. Die Insulinwerte während des OGTT waren bei den Schwangeren mit SIH höher als in der Kontrollgruppe und den Schwangeren mit Präeklampsie.

Die Ergebnisse der Studie von Solomon und Mitarbeiter (1999) unterstützten unsere Hypothese, dass die Insulinresistenz eine Ursache der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie sein kann. Die Schwangeren mit SIH zeigten im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant höhere Nüchterninsulinwerte. Die Insulinwerte während des oralen Glukosetests waren in der Gruppe mit SIH höher als bei den gesunden Schwangeren, es konnte aber kein signifikanter Unterschied

nachgewiesen werden. Die Nüchternglukosekonzentrationen waren in den beiden Gruppen gleich. Die Schwangeren mit SIH hatten erhöhte Glukosekonzentrationen während der 1. und 2. Stunde des oralen Glukosetests gegenüber der Kontrollgruppe, aber auch diese Ergebnisse waren nicht signifikant. In dieser Studie ist der Insulin/Glukosequotient zwar in der Gruppe mit SIH höher als in der Kontrollgruppe, aber auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Auch in dieser Studie wurde die Gruppe mit SIH in Untergruppen eingeteilt. Es wurde eine Patientengruppe mit SIH und Proteinurie, die sogenannte präeklampsische Gruppe und die Gruppe mit Gestationshypertonie ohne Proteinurie gebildet. Die Nüchterninsulinwerte waren signifikant höher in der Gruppe der Schwangeren, die eine Präeklampsie entwickelten als bei den normotensiven Schwangeren. Schwangere mit SIH lagen mit dem Nüchterinsulinwerten zwischen den beiden Gruppen, die Nüchterninsulinwerte waren aber nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der nüchtern gemessene Insulin/Glukosequotient war in der Gruppe mit Präeklampsie signifikant höher als in der Kontrollgruppe, während der Quotient in der Gruppe mit SIH gegenüber den gesunden Schwangeren nicht signifikant erhöht war. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Insulinresistenz und die damit verbundene Hyperinsulinämie an der Pathogenese der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie beteiligt sind.

Kaaja und Mitarbeiter (1999) untersuchten in einer Studie 22 Frauen, die im letzten Abschnitt ihrer Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickelt haben und 16 gesunde Schwangere als Kontrollgruppe. Es wurde die Insulinsensitivität mit Hilfe der minimalen Modelltechnik nach Bergmann (Bergman 1989) bestimmt². Um die Möglichkeit einer Glukoseintoleranz auszuschließen, wurden nur Probandinnen mit einem normalen OGTT in die Studie aufgenommen. Die Insulinkonzentrationen während des OGTT waren in der Patientinnengruppe mit Präeklampsie signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Auch die C-Peptidkonzentrationen waren während des OGTTs wesentlich höher als in der Kontrollgruppe. Die Insulinsensitivität, die während des intravenösen Glukosetoleranztests mit Hilfe der minimalen Modelltechnik gemessen worden ist, war in der Gruppe mit Präeklampsie signifikant niedriger als in der

² Mit Hilfe der minimalen Modelltechnik nach Bergmann wird die Insulinsensitivität mit einem speziellen Computerprogramm aus den Blutproben, die während eines intravenösen Glukosetoleranztest gesammelt worden sind, berechnet. Der Test besteht aus einer Bolusinjektion Glukose, gefolgt von einem Bolus Insulin. Die Blutentnahmen erfolgen 4, 6, 8, 10, 19, 22, 29, 37, 67, 90 und 180 Minuten nach der Glukosegabe.

Kontrollgruppe. Es zeigte sich eine negative reziproke Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Schwangerschaftswoche.

Die Insulinsensitivität wurde 3 Monate postpartum nochmals kontrolliert. Es wurde festgestellt, dass die Insulinsensitivität auf das vier-bis fünffache in beiden Gruppen angestiegen war. In der Patientinnengruppe mit Präeklampsie aber war die Insulinsensitivität 26% niedriger als in der Kontrollgruppe. So zeigt auch diese Studie, dass die Präeklampsie ein Status erhöhter Insulinresistenz mit daraus resultierender Hyperinsulinämie darstellt.

Ähnliche Studien, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten postpartum durchgeführt worden sind, zeigen, dass ursprünglich gesunde Frauen, die in der Schwangerschaft an einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie erkrankt sind, hyperinsulinämisch waren und eine verminderte Insulinsensitivität aufwiesen gegenüber normalen Schwangerschaften (Fuh et al. 1995, Sowers et al. 1995, Laivuori et al. 1996, Kaaja et al. 1999).

In der Arbeit von Kaaja und Mitarbeiter (1999) wurde gezeigt, dass die erniedrigte Insulinresistenz über die Schwangerschaft hinaus bis zu 3 Monaten postpartum bestehen bleibt.

Fuh und Mitarbeiter (1995) untersuchten 13 chinesische Frauen mit Präeklampsie und 13 Frauen mit normotensiven Schwangerschaften 8 Wochen nach der Entbindung. Die Insulinkonzentrationen in der Gruppe mit Präeklampsie unterschieden sich, sowohl nüchtern als auch während eines oralen Glukosetests signifikant von der Kontrollgruppe. Die Glukosekonzentrationen waren nüchtern und während des OGGTs in beiden Gruppen gleich. Sogar zwei Monate nach Entbindung zeigte sich bei Frauen, die während der Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickelt haben, eine relative Insulinresistenz und eine Hyperinsulinämie verglichen mit Frauen, die eine komplikationslose Schwangerschaft hatten.

Diese Daten widersprechen den Ergebnissen von Jacober und Mitarbeitern (1994). Es wurden 10 Schwangere mit Präeklampsie und 7 normotensive Schwangere 3 bis 6 Monate nach der Geburt untersucht. Mit Hilfe der Glukose-Clamp-Technik wurde die Glukoseaufnahme in den beiden Gruppen untersucht. Die Beziehung zwischen Insulinwirkung und hierzu notwendiger Insulinmenge kann sehr genau mit der Glukose-Clamp-Technik (DeFronzo et al. 1979) bestimmt werden. Dabei konnten die Autoren keine Unterschiede zwischen präeklampsischen und gesunden Müttern nach der Entbindung finden.

Laivori und Mitarbeiter (1996) dokumentierte höhere Insulinwerte, sowohl nüchtern als auch während eines OGTTs bei 22 Frauen, die vor 17 Jahren eine Präeklampsie in der Schwangerschaft entwickelt hatten. Zwei dieser Frauen waren zu diesem Zeitpunkt hypertensiv.

4.10 Die langfristigen Auswirkungen der Insulinresistenz

Die Untersuchungen der letzten Jahre bringen zwingende Beweise, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit und ohne Proteinurie die Entstehung einer zukünftigen essentiellen Hypertonie voraussagt.

Die Präsenz von Hyperinsulinämie bei nichtschwangeren Frauen Jahre nach der Diagnosestellung einer Präeklampsie (Laivori et al. 1996) verstärkt die Annahme, dass diese Frauen ein erhöhtes Risiko aufweisen, im späteren Leben Krankheiten zu bekommen, die mit Insulinresistenz vergesellschaftet sind. Es handelt sich um Diabetes Typ 2, Hypertonie, Dyslipidämie und koronare Herzkrankheit (Reaven et al. 1996). Fast 25- 30% der Frauen mit SIH entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine essentielle Hypertonie (Bremme et al. 1996). Zur Zeit gibt es Untersuchungen die eine Verbindung zwischen SIH und der späteren Entwicklung einer Hypertonie und koronaren Herzkrankheit herstellen (Sibai et al. 1986, Lindeberg et al. 1988, Nisell et al. 1995, Hannaford et al. 1997, Adams et al. 1961, Mann et al. 1976, Jonsdottir et al. 1995, Seely et al. 1999).

Es ist möglich, dass eine Schwangerschaft mit ihren metabolischen Veränderungen eine bereits vorliegende Tendenz zur Insulinresistenz und den damit verbundenen Krankheiten aufdeckt, die sich sonst erst im späteren Leben manifestiert hätte. Dies zeigt die Bedeutung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie als Frühindikator maternaler Stoffwechselproblematik im weiteren Verlauf des Lebens (Seely et al. 1999). Durch ein gutes Monitoring während und nach der Schwangerschaft und frühzeitigen Interventionen könnte das Risiko dieser Frauen an kardiovaskulären Krankheiten zu erkranken massiv gesenkt werden.

4.11 Ausblick

Die vorgestellte Untersuchung kann zwar keine Antwort auf die Frage geben, ob die Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zur Entstehung der SIH führen, doch zeigt sie eindeutig, dass sie zumindest wichtige Begleiterscheinungen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie sind.

Um die Rolle des Insulins bei der Entstehung der SIH besser verstehen zu können, sind Studien zur Verteilung der zwei Insulinrezeptor-Isoformen A und B im Muskelgewebe sowie prospektive und longitudinale Untersuchungen der Insulinsekretion vor der Konzeption und in der Frühgravidität notwendig.

Aufgrund der vorgestellten Untersuchungsergebnisse sowie des aus der Literatur bekannten Zusammenhangs zwischen pathologischer Glukoseintoleranz und Entwicklung der Hypertonie in der Schwangerschaft ist ein obligatorischer Glukosetoleranztest für alle von Hypertonie betroffenen Schwangeren zu fordern. Die Früherkennung und Behandlung auch geringer Störungen des mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsels beeinflussen die fetale und maternale Morbidität und Mortalität in erheblichem Ausmaße.

5 Literaturverzeichnis

Abundis-EM, Ortiz-MG, Galvan-QA, Ferrannini-E: Hyperinsulinemia in glucose tolerant women with preeclampsia. *Am J Hypertens* (1996) 9: 610-614

Adams-EM, MacGillivray-I: Long-term effect of preeclampsia on blood pressure. *Lancet* (1961) 1373-1375

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of Preeclampsia. Washington, ACOG (1986) 1-5

Ashe-S, Wingard-D, Barrett-Conner-E: Are insulin and hypertension independently related? *Ann Epidemiol* (1991) 1: 231-44

Assel-B, Rossi-K, Kalhan-S: Glucose metabolism during fasting through human pregnancy: comparison of tracer method with respiratory calorimetry. *Am J Physiol* (1993) 265: E351- E356

Axelrodt-L: Insulin, prostaglandins and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes* (1991) 40: 1223-1227

Bachmann-C: Diabetes and pregnancy with special references of fetal and infantile loss. *Am J Med Sci* (1952) 223: 681-90

Baron-AD, Steinberg-HO, Chaker-H, Leaming-R, Johnson-A, Brechtel-G: Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* (1995) 96: 786-792

Baron-AD, Tarshoby-M, Hook-G, Lazaridis-EN, Cronin-J, Johnson-A, Steinberg-HO: Interaction between insulin sensitivity and muscle perfusion on glucose uptake in human skeletal muscle: evidence for capillary recruitment. *Diabetes* (2000) 49: 768-774

Bartha-J, Comino-Delgado-R: Evaluation in women with de novo hypertension in late pregnancy. *J Reprod Med* (1997) 42: 489-496

Barton-J, Hiatt-A, O'Connor-W, Nissen-S, Greene-J: Endomyocardial ultrastructural finding in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (1991) 165: 389-91

Bauman-WA; Maimen-M; Langer-O: An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* (1988) 159: 446-50

Baumgartner-RN, Roche-AF, Chumlea-WC, Siervogel-RM, Glueck-CJ: Fatness and fat patterns: associations with plasma lipids and blood pressures in adults, 18 to 57 years of age. *Am J Epidem* (1987) 126:614-628

Beard-RV., Hoet-JJ: Is gestational diabetes a clinical entity? *Diabetologia* (1982) 23: 307-308

Beatty-OL, Harper-OL, Sheridan-B, Atkinson-AB: Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *BMJ* (1993): 307: 92-6

Beer-AE: Possible immunologic bases of preeclampsia/ eclampsia. *Semin Perinat* 2 (1978): 39-40

Bennett-PR, Elder-MG: Extreme prematurity: The aetiology of preterm delivery. *Br Med Bull* (1988) 44: 850-860

Bergman-RN: Toward physiological understanding of glucose intolerance. Minimal model approach. *Diabetes* (1989) 38: 1512-1527

Berglund-G; Larrson-B; Andersson-O; Svardsudd-K; Bjorntorp-P; Wilhelmsen-L: Body composition and glucose metabolism in hypertensiv middle-aged males. *Acta Med Scand* (1976) 200: 163-9

Berkholz-A; Briese-V; Müller-H: HELLP-Syndrom in der 26. Schwangerschaftswoche. Zentralbl Gynäkol (1993) 115: 83-85

Berkowitz-GS, Roman-SH, Lapinsky-RH, Alvarz-M: Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol (1992) 167: 976-982

Betteridge-DJ: Diabetes, lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Br Med Bull (1989) 45(1): 285-311

Bhanot-S; McNeill-J: Insulin and hypertension: a causal relationship? Cardiovasc Res (1996) 31: 212-21

Bjorntorp-P: Fatty acids, hyperinsulinemia and insulin resistance: which comes first? Curr Opin Lipidol (1994) 5(3):166-74

Bornkessel-B: Insulinresistenz - mögliche Ursachen und Auswirkungen. MMP, 19. (1996) 3: 81-84

Boulanger-C, Lüscher-TF: Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. J Clin Invest (1990) 85: 587-590

Bremme-K, Blomback-M: Hemostatic abnormalities may predict chronic hypertension after preeclampsia. Gynecol Obstet Invest (1996) 41(1):20-6

Bressler-P, Bailey-S, Matsuda-M, De Foronzo-R: Insulin resistance and coronary artery disease. Diabetologia (1996) 39(11): 1345-50

Brosens-I: A study of spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. J Obstet Gynecol Brit Cwlth 71 (1964): 222-223

Brosens-L, Robertson-HB, Dixon-HG: The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Path Bact* 93 (1967) 569-571

Brosens-IA, Robertson-WB, Dixon-HG: The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In Wynn-R: *Obstet Gynecol Annu* Appleton New York (1972): 177-191

Bronstein-MN, Mak-RP, King-JC: The thermic effect of food in normal-weight and overweight pregnant woman. *Br J Nutr* (1995) 74: 261-275

Buchanan-TA, Metzger-BE, Freinkel-N, Bergmann-RN: Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese woman with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* (1990) 162: 1008-1014

Burt-RL: Peripheral utilisation of glucose in pregnancy. IV: Reactivity to insulin in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* (1957) 9: 310-16

Burt-RL: Peripheral utilization of glucose in pregnancy. IV: Pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* (1955) 6(1):51-4

Butte-NF, Hopkinson-JM, Metha-N, Moon-JK, Smith-EO: Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *J Clin Invest* (1997) 69: 299-307

Cardillo-C, Nambi-SS, Kilcoyne-CM, Choucair-WK, Katz-A, Quon-MJ, Panza-JA: Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* (1999) 100: 820-825

Caruso-A, Ferrazzani-S, DeCarolis-S, Lucchese-A, Lanzone-A, DeSantis-L, Paradisi-G: Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* (1999): 14: 219-223

Castelli-WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* (1984) 16:4-12

Catalano-PM, Tyzbir-ED, Roman.MN: Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* (1991) 165: 1667-72

Catalano-PM, Tyzbir-ED, Wolfe-RR, Calles-J, Roman.MN, Amini-SB, Sims-EAH: Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and supression during insulin infusion in normal pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* (1992) 167: 913-9

Catalano-PM, Tyzbir-ED, Wolfe-RR, Calles-J, Roman.MN, Amini-SB, Sims-EAH: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and in woman with gestational diaetes. *Am J Physiol* (1993) 264: E60-E67

Catalano-PM; Bernstein-IM; Wolfe-RR; Srikanta-S; Tyzbir-E; Sims-EA: Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* (1986) 155: 1255-62

Chesley-LC, Annitto-JE, Cosgrove-RA: The remote prognosis in toxemia of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* (1976) 9: 973

Chesley-LC: Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts (1978)

Chesley-L.C: Hypertension in pregnancy. In. Leventhal JM, ed. Current problems in obstetrics and gynecology. vol 4. Chicago: Yearbook Medical, (1981): 11-20

Chikosi-AB, Moodley-J, Pegoraro-RJ, Lanning-PA, Rom-L: Apolipoprotein E polymorphism in South African Zulu women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* (2000) 19(3): 309-14

Christlieb-A.K: Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 7 (1985): 54-57

Collins-V, Dowse-G, Finch-C, Zimmet-P: An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific Island population. *J Clin Epidemiol* (1990) 43: 1369-78

Cooper-DW, Brennecke-SP, Wilton-An: Genetics of preeclampsia. *Hypertens Preg* (1993) 12: 1-23

Cousins-L: Pregnancy complications among diabetic woman: review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv* (1987) 42: 140-45

Cousins-L, Rigg-L, Hollingsworth-D, Brink-G, Aurand-J, Yen-SSC: The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1980) 136:483-488

Cowie-CC, Harris-MI: Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Kidney and Digestive Disease (1995): 117-64

Daher-S, Fonseca-F, Ribeiro-OG, Musatti-CC, Gerbase.DeLima-M: Tumor necrosis factor during pregnancy and at the onset of labor and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (1999) 83: 77-79S

Dallongeville-J, Lussier-Cacan-S, Davignon-J: Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta analysis. *J Lipid Res* (1992) 33:447-54

Davey-O.A.J; MacGillivray-I: The classification and definition of the hypertension disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1988) 158: 892-898

Davignon-J, Roederer-G: Phenotype of apolipoprotein E, hyperlipidemia and atherosclerosis. *Union med Can* (1988) 117:56-61

DeFronzo-RA, Cooke-C, Andres-R et. al: The effect of insulin in venal handling of sodium, calcium, potassium and phosphate in men. *J Clin Invest* (1975) 55: 845-855

DeFronzo-RA, Tobin-JD, Andres-R: The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237 (1979): 214-223

DeFronzo-RA: The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* (1981) 21: 165-171

DeFronzo-RA: Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* (1988) 37: 667-687

DeFronzo-RA, Faranni-E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* (1991) 14: 175-194

DeFronzo-RA, Bonadonna-RC, Ferrannini-E: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* (1992)15: 318-368

DeKnijff-P, van den Maagdenberg-AM, Boomsma-DI, Stalenhoef-AF, Smelt-AH, Kastelein-JJ: Variable expression of familial dysbetalipoproteinaemia in apolipoprotein E2 (Lys 146- Gln) Allele carriers. *J Clin Invest* (1994) 94: 1252-62

Denker-P, Pollock-V: Fasting serum insulin levels in essential hypertension. *Arch Intern Med* (1992) 152(8): 1649-51

Dennis-A, Davey-OAJ, MacGillivray-I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* (1988) 158: 892-8

Denne-SC, Patel-D, Kalhan-SC: Leucine kinetics and fuel utilization during a brief fast in human pregnancy. *Metabolism* (1991) 40: 1249-1256

Denton-RM, Brownsey-RW, Belsham-GJ: A partial view of the mechanism of insulin action. *Diabetologia* (1981) 21: 347-362

Despres-J, Lamarche-B, Mauriege P et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* (1996) 334: 952-7

DeWolf-F, Robertson-W, Brosens-I: The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1975) 123: 164-74

Diamond-MP; Shah-DM; Hester-ER; Vaughsi-WK; Boehm-FH: Complication of insulin-dependent diabetic pregnancies by preeclampsia and/or chronic hypertension: Analysis of outcome. *Am J Perinatol* (1985) 2: 263-67

Dieterle-P, Fehm-H, Strödter-W: Asymptomatischer Diabetes mellitus bei normalgewichtigen Hypertonikern. *Dtsch Med Wsch* (1967) 92: 2376-81

Dietze-G; Rett-K; Wicklmayr-M: Hyperinsulinämie-Hypertonie. *Münch Med Wschr* (1988) 130: 1-5

Di-Simone-N; Ronsisvalle-E; Fulghesu-AM; Lanzzone-A; Caruso-A: Insulin plasma levels in pregnant patients with impaired glucose tolerance: relationship with pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* (1996) 42: 16-20

Donahue-RP, Abbott-RD, Bloom-E, Reed-DM, Yano-K: Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* (1987) 1: 882-884

Donahue-R, Bean-J, Donahue-R, Goldberg-R, Prineas-R: Does insulin resistance unite three separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from Miami Community Health Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* (1997) 17(11): 2413-17

Doria-A, Fioretto-P, Avogaro-A, Carraro-A, Morocutti-A, Trevisan-R, Frigato-F, Crepaldi-G, Viberti-G, Nosadini-R: Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol* (1991) 261: E684-E691

Duley-L: Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin, America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynecol* (1992) 99: 547-53

Dunaif-A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* (1997) 18: 774–800

Easterling-TR, Benedetti-TJ, Schmucker-BC, Millard-SP: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. *Obstet Gynecol* (1990) 76(6): 1061-9

Easterling-TR; Benedetti-TJ: Preeclampsia: a hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* (1989) 160: 1447-53

Ebina-Y, Ellis-L, Jarnagin-K et al.: The human insulin receptor DNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signaling. *Cell* (1985) 40: 747-58

Ebstein-FH.: The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* (1996) 334: 374-81

Eriksson-J, Franssila-Kallunki-A, Ekstrand-A, Saloranta-C, Widen-E, Schalin-C, Groop-L: Early metabolic defects in persons at increased risk for non- insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1989) 321: 337-343

Eskanzi-B, Fenster-L, Sydney-S: A multivariate analysis of risk faktors for preeclampsia. *Jama* 266 (1991) 237-240

Essex-NL, Pyke-DA, Watkins-PJ, Brundenell-JM, Gamsu-HR: Diabetic pregnancy. *Br Med J* (1973) 4: 89-91

Estelles-A, Gilabert-J, Grancha-S, Yamamoto-K, Thinnest-T, Espana-F, Aznar-J, Loskutoff-DJ: Abnormal expression of type 1 plasminogen activator and tissue factor in severe preeclampsia. *Thromb Haemost* (1998) 79: 500-508

Facchini-F, Chen-Y, Ckinkingbeard-C, Jeppesen-J. Reaven-G: Insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* (1992) 5: 694-9

Faulkner-B, Hulman-S, Tannebaum-J: Insulin resistance and blood pressure in young black man. *Hypertension* (1990) 16: 36-43

Feeney-J: Pre-eclampsia and changed paternity. In: Bonnar, J., I. MacGillivray, -E. M. Symonds (eds.): *Pregnancy hypertension*, MTP Press, Lancaster (1980): p. 41-50

Feige-A, Mitzkat-HH, Zick-R, Tjackobobitz-K: Untersuchungen zum Einfluß der Schwangerschaft auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Mutter, Teil II. Änderungen im Lipid- und Kohlenhydratmetabolismus sowie hormonellen Veränderungen nach intravenöser Glukosegabe. *Z Geburtshilfe Perinatol* (1984) 188: 157-161

Feldman-R, Sender-AJ, Siegelau-AB: Differences in diabetic and nondiabetic fat distribution patterns by skinfold measurements. *Diabetes* (1969) 18: 478-486

Ferrari-P, Weidmann-P, Shaw-S: Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *AM J* (1991) 91: 589-96

Ferrari-P, Weidmann-P: Insulin, Insulinsensitivity and hypertension. *J Hypertens* (1990) 8: 491-500

Ferrannini-E, Buzzigoli-G, Bonadonna-R et al: Insulinresistance in essential hypertension. *N Engl J Med* (1987) 317: 350-57

Ferrannini-E, Haffner-S, Stern-M: Essential hypertension: an insulin resistance state. *J Cardiovasc Pharmacol* (1990) 15 (Suppl 5): S18-S25

Folsom-AR, Kaye-SA, Sellers-TA, Hong-CP, Cerhan-JR, Potter-JD, Prineas-RJ: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* (1993) 269:483-487

Fontbonne-A, Charles-M, Thibault-N: Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* (1991) 34: 356-61

Francoeur-J, Audibert-F, Trioche-P, Chalas-J, Capel-L, Lindenbaum-A, Labrune-P, Frydman-R.: Is a polymorphism of the apolipoprotein E gene associated with preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* (2002) 21(2): 127-33

Franz-H, Wendler-D: A controlled study of maternal serum concentrations of lipoproteins in pregnancy-induced hypertension. *Arch Gynecol Obstet* (1992) 252: 81-6

Frayn-KN, Summers-LKM, Fielding-BA.: Regulation of the plasma non-esterified fatty acid concentration in the postprandial state. *Proc Nutr Soc* (1997) 56: 713-721

Freinkel-N: Implication of diabetes in pregnancy for developmental biology. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med* (1967) 92: 266

Freinkel-N, Metzger-BE, Nitzan-M, Daniel-R, Surmaczynska-BU, Nagel TC: Facilitated anabolism in late pregnancy: Some novel maternal compensation for accelerated starvation. In: *Diabetes*, ed. by Malaisse-WJ, Pirat-P. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (1974): 474

Freinkel-N, Metzger-BE, Dolley-SL, Ogata-ES, Radwany-RM: Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA-antigens and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* (1985) 34: 1-4

Friedmann-S, May-JW, Hod-M, Russecki-Y, Ovadia-J: Glucose tolerance test in Israeli women. *Isarel J Med Sci* (1985) 21: 639-41

Friedberg-V: Pathophysiologie des Schwangerschaftshochdrucks. *Gynäkologie* (1992) 25: 370-85

Fuh-MMT; Yin-CH; Pei-D: Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in African-Americans. *Am J Hypertens* (1995) 8: 771-86

Fuhrmann-K: Gestational diabetes significance of risk factors and results of a follow-up study 8 years after delivery. In: Weiss PAM, Coustan-DR (eds) *Gestational diabetes*. Springer, Berlin Heidelberg New York, (1988): p 93

Furuhashi-N., Suzuki-M., Kono-H., Tanaka-M.: Clinical background of preeclampsia in Japanese woman. *Clin exp Hypertens (B) 1* (1982): 505-15

Gabbe-SG: Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol* (1977) 122: 723-29

Gabbe-SG: Definition, detection and management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* (1986) 67: 121-28

Gans-R, Kraayenbrink-A, van Geijn-H, Dekker-G: Insulin resistance characterizes pregnant women that will develop preeclampsia. *Am J Hypertens* (1996) 9: 132A (abs)

Garner-PR; D'Alton-ME; Dudley-DK; Huard-P; Hardie-M: Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* (1990) 163: 505-8

Gesenhues-T, Söhngen-D, Czekelius-P, Kretschmer-V, Schulz-KD: Die rasch progrediente Thrombozytopenie als bedrohliche Form der Präeklampsie. *Z Geburtshilfe Perinatol* (1987) 191: 115-18

Gibbons-GH, Dzau-VJ: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* (1994) 330: 1431-1438

Gille-J, Williams-CH, Hoffmann-CP: The fetomaternal lymphocyte interaction in preeclampsia and in uncomplicated pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol* (1977) 7: 227-231

Gille-J: Neuere immunologische Vorstellungen über die Pathophysiologie der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie/ Gestose. *Extr Gynecol* (1985) 9: 251-255

Ginsberg-HN: Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* (1991) 14: 839-855

Girndt-J: Hypertonie und Hypotonie in der Schwangerschaft. Edition Medizin, VHC Verlagsgesellschaft, Weinheim (1987): 23-24

Golay-A, Zech-L, Shi-MZ, Chiou-YA, Reaven-GM, Chen-YD: High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* (1987) 65: 512-518

Govan-AD, Mukherjee-CL, Hewitt-J, Harper-WF: Studies of carbohydrate metabolism in pregnancy hypertension. *J Obstet Gynaecol Br Emp* (1951) 58: 788-804

Greco-P, Loverro-G, Selvaggi-L: Does gestational diabetes represent an obstetrical risk factor? *Gynecol Obstet Invest* (1994) 37: 242-245

Gu-H, Rong-L, Sai-JY: Insulin resistance and pregnancy induced hypertension. *Chin J Gynecol* (1994) 29(12): 711-13

Guagnano-MT, Cugini-P, Merlitti-D, Murri-R, Palitti-VP, Sensi-S: Association of body mass index and regional fat distribution with blood pressure investigated by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in android-type obese. *Chronobiol Int* (1995) 12: 46-54

Hadden-DR: Geographic, ethnics and racial variations on the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* (1985) 34: 8-12

Haffner-SM, Valdez-RA, Hazuda-HP, Mitchell-BD, Morales-PA, Stern-MP: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* (1992) 41: 715-722

Haffner-SM: Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J Hypertens Suppl* (1997) 15: S25-30

Hamasaki-T, Yasuhi-I, Hirai-M, Masuki-H, Ishimaru-T: Hyperinsulinemia increases the risk of gestational hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* (1996) 55: 141-5

Hanefeld-M, Leonhardt-W: Das metabolische Syndrom. *Dt Gesundh Wesen* (1981) 36:545-551

Hannaford-P, Ferry-S, Hirsch-S: Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart* (1997) 77: 154-158

Harris-MI: Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* (1989) 12: 464-474

Hay-WW Jr, Sparks-JW, Battaglia-FC, Meschia-G: Maternal-fetal glucose exchange: necessity of a three-pool model. *Am J Physiol* (1984) 264: E528-E534

Hawkins-T, Jones-MP, Gallery-ED: Secretion of prostanoids by platelets and monocytes in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* (1993) 168: 661-67

Himmelman-A; Himmelman-K; Svensson-A; Hansson-L: Glucose and insulin levels in young subjects with different maternal histories of hypertension: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *J Intern Med* (1997) 241: 19-22

Hillson-R, Hockady-T, Mann-J, Newton-D: Hyperinsulinemia is associated with development of electrocardiographic abnormalities in diabetics. *Diabetics Res* (1984) 1: 143-9

Hoeger-K: Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* (2001) 28: 85–97

Hoffmann j.-GF: Versuch einer Abhandlung über die Ursachen und Heilmittel der sogenannten Gichter oder Konvulsionen bey Schwangeren, Gebärenden und Kindbetterinnen. Andreäische Buchhandlung, Frankfurt/ Main (1795)

Högberg-U: Maternal death in Sweden 1971-1980. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1986) 65: 161-167

Hotamisligil-GS, Arner-P, Caro-JF, Atkinson-RL, Spiegelmann-BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* (1995) 95: 2409-2415

Hubel-CA; McLaughlin-MK; Evans-RW et al: Fasting serum triglyceride, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* (1996) 174: 975-82

Innes-KE, Wimsatt-JH: Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence for connection *Acta Obstet Gynecol Scand* 78 (1999) 78: 263-284

Jacober-SJ; Morris-DA; Sowers-IR: Postpartum blood pressure and insulin sensitivity in African-American women with hypertension with recent preeclampsia. *Am J Hypertens* (1994) 7: 933-36

Jacobson-JD, Cousins-L: A population based study of maternal and perinatal outcomes in patients with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* (1989): 981-986

Janka-HU: Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Hanefeld M, Leonhardt W,(Hrsg) *Das Metabolische Syndrom*. Jena, Stuttgart: G.Fischer, (1996): 62-69

Jiang-X, Srinivasan-SR, Berenson-GS: Relation of obesity to insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* (1996) 20: 951-956

Joffe-GM, Esterlitz-JR, Levine-RJ, Clemens-JD, Ewell-MG, Sibai-BM, Catalano-PM: The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous woman. *Am J Obstet Gynecol* (1998) 179: 1032-1037

Jonsdottir-LS, Arngrinson-R, Gersson-RT, Sigvaldson-H, Sigfusson-N: Death from ischemic heart disease in woman with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1995) 74: 772-776

Kaaja-R; Tikkanen-MJ, Vinikka-L, Ylikokala-O: Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant woman. *Obstet Gynecol* (1995) 85: 353-56

Kaaja-R: Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* (1998) 16: 41-46

Kaaja-R, Laivuori-H, Laakso-M, Tikkanen-MJ, Ylikorkala-O: Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* (1999) 48(7): 892-96

Kalhan-SC, D'Angelo-LJ, Savin-SM, Adam-PAJ: Glucose production in pregnant woman at term gestation. Sources of glucose for human fetus. *J Clin Invest* (1979) 63: 388-394

Kalhan-S, Rossi-K, Gruca-L, Burkett-E, O'Brian-A: Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest* (1997) 100: 1775-81

Kaplan-NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* (1989) 149: 1514-1520

Karlson-P: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*. 13 Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 1988

Karhapaa-P, Malkki-M, Laakso-M: Isolated low HDL cholesterol. An insulin-resistant state. *Diabetes* (1994) 43: 411-417

Karter-AJ, Mayer Davis-EJ, Selby-JV, D'Agostino-RB, Jr., Haffner-SM, Sholinsky-P, Bergman-R, Saad-MF, Hamman-RF. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* (1996) 45: 1547-1555

Kather-H, Zollig-K, Simon-B, Schlierf-G: Human fat cell adenylate cyclase: regional differences in adrenaline responsiveness. *Eur J Clin Invest* (1977) 7: 595-597

Katsuki-A, Sumida-Y, Murashima-S, Murata-K, Takarada-Y, Ito-K, Fujii-M, Tsuchihashi-K, Goto-H, Nakatani-K, Yano-Y: Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83: 859-862

Kawakami-M, Pekala-PH, Lane-MD, Cerami-A: Lipoprotein suppression in 3T3-L1 cells by endotoxin-induced mediator from exudates cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (1982) 82: 912-916

Kennedy-A, Gettys-TW, Watson-P: The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82: 1293-1300

Killam-AP; Dillard-SH; Patton-RC; Pederson-PR: Pregnancy induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. Five case report. *Am J Obstet Gynaecol* (1975) 123: 823-28

Kinacid-Smith-P: Hypertension in pregnancy. *Blood press* (1994) 3(1-2): 18-23

King-GL, Goodman-AD, Buzney-S, Moses-A, Kahn-CR: Receptors and growth promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* (1985) 75:1028-1036

Kjos-SL, Buchanan-TA: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1999) 341: 1749-1756

Kolterman-OG, Insel-J, Saekow-M, Olefsky-JM: Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* (1980) 65: 1272-1284

Kraayenbrink-A, Gans-R, van Geijn-H, Dekker-G: Insulin Resistance, vasoactive mediators and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (1997) 176, pt 2(1): S26 (abs 57)

Kramer-U: Schwangerschaftshochdruck. *Dt Ärztebl.* (1991) 88: 1942-50

Kuhl-C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. *Diabetes* (1991) 40: 18-24

Kühl-C: Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta endocrinol* (1975) 79: 709-19

Kühl-C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GMD. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* (1991) 40: 18-24

Künzel-W: Das „Goldblatt-Phänomen am Uterus“ und die latente Nierenerkrankung als Ursache der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie –Epidemiologie und therapeutische Konsequenzen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* (1990) 50: 833-41

Kupferminc-MJ, Peaceman-AM, Wigton-TR, Rehnberg-KA, Socol-ML: Tumor necrosis factor-alpha is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *AmJ Obstet Gynecol* (1994) 170: 1752-1757

Kyle-G: Diabetes and pregnancy. *Ann Intern Med* (1963): 59: 13-22

Laivori-H, Tikkanen-MJ, Ylikorkala-O: Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* (1996) 81: 2908-11

Laakso-M: Insulin resistance and coronary heart disease. In: Hanefeld, M., Jaross, W., Leonhardt, W., Dude, H, (Hrsg) *Advances in lipoprotein and atherosclerosis research, diagnostics and treatment*. Jena, Stuttgart, New York: G.Fischer (1998): 18-24.

Laivuori-H, Tikkanen-MJ, Ylikorkala-O: Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* (1996) 81(8): 2908-11

Lang-U; Künzel-W: Maternal blood glucose as screening method for carbohydrate intolerance disorders in pregnancy. *Gynäkologe*. (1990) 23: 303-6

Lang-U, Feige-A, Künzel-W: Glukosefütterung beim Meerschweinchen – Einfluß auf den maternalen und fetalen Inselzellapparat. *Problem Perinatol Med* 15 (1987) Kohlenhydrastoffwechselstörung und Schwangerschaft. Weiss,P.A.M. (Hrsg.), Maudrich, Wien, München, Bern 14

Larsson-B, Svärdsudd-K, Welin-L, Wilhelmsen-L, Björntorp-P, Tibblin-G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* (1984); 288: 1401-1404

Lebovitz-HE: Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diab* 109 (2001) Suppl 2: S135-S148

Lender-D, Arauz-Pacheco-C, Adams-Huet-B, Raskin-P: Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension* (1997) 29 (1.Pt 1): 111-14

Lesser-KB, Carpenter-MW: Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Sem Perinatol* (1994) 18: 399-406

Leung-TN, Wam-CWK, To-KF, Haines-CJ: Changes in concentration of lipoprotein (a) and other lipids and lipoproteins in pregnancies complicated by pregnancy-induced hypertension or in utero growth retardation. *Hypertens Pregnancy* (1998) 17: 157-168

Levano-KJ; Haut-JC; Gilstrap-LC; Whaley-PJ: Appraisal of rigid blood glucose during pregnancy in the diabetic woman. *Am J Obstet Gynecol* (1979) 135: 853-62

Lillioja-S, Mott-DM, Spraul-M, Ferraro-R, Foley-JE, Ravussin-E, Knowler-WC, Bennett-PH, Bogardus-C: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1993) 329: 1988-1992

Lind-L, Lithell-H, Pollare-T, Ljunghall-S: On the interplay between insulin secretion and sensitivity as determinants of glucose tolerance. *Acta Diabetol* (1994) 31: 26-30.

Lindeberg-S, Axelsson-O, Jorner-U, Malmberg-L, Sandstorm-B: A prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1988) 67(7): 605-9

Lindheimer-MD: Diagnosis and management of hypertension complicating pregnancy. *Am J Kidney Dis* (1989) 13: 17-27

Lindheimer-MD; Katz-AI: Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Annu Rev Med* (1989) 40: 233-50

Lindheimer-MD; Katz-AI: Hypertension in pregnancy: advances and controversies. *Clin Nephrol* (1991) 36: 166-73

Lindheimer-MD; Cunningham-FG: Hypertension and pregnancy: impact of the Working Group report. *Am J-Kidney Dis* (1993) 21: 29-36

Lindsay-MK, Graves-W, Klein-L: The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* (1989) 73: 103-6

Long-PA, Abell-DA, Beischer-NA: Importance of abnormal glucose tolerance (hypoglycaemia and hyperglycaemia) in the aetiology of pre-eclampsia. *Lancet* (1977) April 30: 923-5

Lorentzen-B; Endresen-M; Clausen-T; Hoving-T; Haug-E; Hendriksen-T: Sera from preeclamptic women increase the content of triglycerides and reduce the release of prostacyclin in cultured endothelial cells. *Thromb Res* (1991) 63: 363-72

Lorentzen-B; Endresen-M; Clausen-T; Hendriksen-T: Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop preeclampsia. *Hypertens Preg* (1994) 13: 103-9

Lorentzen-B; Drevon-C; Endresen-M; Clausen-T; Hendriksen-T: Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* (1995) 102: 530-7

Lorentzen-B; Birkeland-K; Endresen-M; Hendriksen-T: Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1998) 77: 22-7

Lyall-F, Greer-IA: Preeclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. *J Hypertens* (1994) 12: 1339-45

Macafee-CAJ, Beischer-NA: The relative value of the standard indication for performing a glucose tolerance test in pregnancy. *Med J* (1974): 911-915

MacKenna-J; Dover-NL; Brame-RG: Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets -an obstetric emergency? *Am J Obstet Gynecol* (1983) 62: 751-54

Madsen-SN, Hindberg-I, Molsted-Pedersen-L: Insulin response to oral glucose in patients with preeclampsia. *Dan Med Bull* (1973) 20: 13-15

Makkonen-N, Heinonen-S, Hiltunen-M, Helisalmi-S, Mannermaa-A, Kirkinen-P: Apolipoprotein E alleles in women with preeclampsia. *Clin Pathol* (2001) Aug; 54(8): 652-4

Mann-JI, Doll-R, Thorogood-M, Vessey-MP, Waters-WE: Risk of myocardial infarction in young woman. *Br J Prev Med* (1976) 30: 94-100

Maranon-G.: Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentrbl Inn Med* 43 (1922): 169-76

Marqolius-MS: Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. *Lancet* (1971): 1063-65

Martin-FIR; Health-P; Mountain-KR: Pregnancy in woman with diabetes mellitus: fifteen years experience: 1970-1985. *Med J Aust* (1987) 146: 187-90

Martin-BC, Warram-JH, Krolewski-AS, Bergman-RN, Soeldner-JS, Kahn-CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* (1992) 340: 925-929

Martinez Abundis-E, Gonzalez Ortiz-M, Quiñones Galvan-A, Ferrannini-E: Hyperinsulinemia in glucose-tolerant women with preeclampsia. A controlled study. *Am J Hypertens* (1996) 9: 610-14

Mazzanti-L, Rabini-RA, Testa-I, Coppa-GV, Catassi-C, Cecconi-M, Giorgi-PL: Sodium metabolism in offspring of hypertensive parents. *Biochem Med Metab Biol* (1991) 45: 181-87

Mäkila-UM, Viinikka-L, Ylikorkala-O: Evidence that prostacyclin deficiency is a specific feature in preeclampsia: A 15 year review. *Am J Obstet Gynecol* (1984) 148: 772-74

Mbanya-J, Thomas-T, Wilkonson-T, Alberti-K, Taylor-R: Hypertension and hyperinsulinemia: a relation in diabetes but not in essential hypertension. *Lancet* (1988) 1: 733-4

McCarthy-JF, Misra-DN, Roberts-JM: Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol* (1999) 180: 731-736

McCarty-MF: Hemostatic concomitants of Syndrom X. *Med Hypotheses* (1995) 44: 179-93

McKeigue-PM, Shah-B, Marmot-MG: Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* (1991) 337: 382-386

Meekins-J, Pijinenborg-R, Hanssens-M, McFayden-I, Van Assche-A: A Study of placental bed spiral arteries and trophoblast in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* (1994) 101(8): 669-74

Meekins-J, Pijinenborg-R, Hanssens-M, Van Assche-A, McFayden-I: Immunohistochemical detection of lipoprotein(a) in the wall of placental bed spiral arteries in normal and severe pre-eclampsie pregnancies. *Placenta* (1994) 15: 511-24

Meigs-JB, Mittleman-MA, Nathan-DM, Tofler-GH, Singer-DE, Murphy-Sheehy-PM, Lipinska-I; D'Agostino-RB, Wilson-PW: Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: FraminghamOffspring Study. *Jama* (2000) 283: 221-228

Mestmann-JH, Anderson-GV, Burton-P: Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1971) 109: 538

Metzger-BE, Phelps-RL, Freinkel-N, Naviakas-IA: Effects of gestational diabetes on profiles of plasma glucose, lipids and individual amino acids. *Diabetes Care* (1980) 3: 402-9

Metzger-BE: Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes* (1991) 40: 99-105

Mgonda-Y, Ramaiya-K, Swai-A, Mc-Larty-D, Alberti-K: Insulin resistance and hypertension in non-obese Afrikans in Tanzania. *Hypertension* (1998) 31(1): 114-18

Mise-H, Sagawa-N, Matsumoto-T, Yura-S, Nanno-H, Itoh-H, Mori-T, Hosoda-K, Ogawa-Y, Nakao-K: Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83: 3225-3229

Modan-M, Halkin-H, Almong-S: Hyperinsulinemia - a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* (1985) 75: 809-17

Modan-M, Harris-MI, Halkin-H: Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. Results from two national samples. *Diabetes* (1989) 38: 1630-1635

Moncada-S, Palmer-RMJ, Higgs-EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* (1991) 43: 109-142

Naeye-RL, Friedmann-EA: Causes of perinatal death associated with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* (1979) 133: 8-10

Nagy-B, Rigo-J-Jr, Fintor-L, Karadi-I, Toth-T: Apolipoprotein E alleles in women with severe pre-eclampsia. *J Clin Pathol* (1998) Apr 51(4): 324-5

Nakaki-T, Nakayama-M, Kato-R: Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Europ J Pharmacol* (1990) 1898: 347-353

National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* (1979) 28: 1039-44

Ness-RB; Roberts-JM : Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* (1996) 175: 1365-70

Niesert-S; Dribusch-E; Bettmann-O; Kaulhausen-A: Leberfunktionsstörungen, Thrombopenie und Hämolyse bei besonderen Verlaufsformen der Schwangerschaftshypertonien (sog. HELLP-Syndrom). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* (1988) 48: 637-640

Nikischin-W; Conradt-A; Schröder-H: Klinische Verläufe bei Früh- und Neugeborenen von Müttern mit HELLP-Syndrom. *Z Geburtshilfe Perinatol* (1991) 195: 16-20

Nisell-H, Lintu-H, Lunell-NO, Mollerstrom-G, Petterson-E: Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynecol* (1995) 102: 876-81

Nordlander-E, Hanson-U, Persson-B: Factors influencing neonatal morbidity in gestational diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* (1989) 96: 671-678

O'Hare-JP: Glucose tolerance test in chronic vascular hypertension. *Obstet Gynecol* (1995) 85: 423-7

Olefsky-JM, Kolterman-OG, Scarlett-JA: Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol* (1982) 243: E15-30

Olofsson-P; Liedhold-H; Sartor-G; Sjoberb-NO; Svenningsen-NW; Ursing-D: Diabetes and pregnancy. A 21-year swedish material. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* (1984) 122: 1-62

Öney-T, Kaulhausen-H: Früherkennung und Prävention von hypertensiven Komplikationen in der Schwangerschaft. Springer Verlag, Berlin (1983): 1-7

Öney-T: Kritische Bemerkung zum Beitrag von B. Warkentin: „Die Spätgestose als Kompensationsmechanismus bei fetaler Mangelentwicklung und seine Störung durch blutdrucksenkende Therapie.“ *Geburtshilfe Frauenheilkd.* (1991) 51: 326-328

Opsjon-SL, Austgulen-R, Waage-A: Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1995) 74: 19-26

Parazzini-F, Bortolus-R, Chatenoud-L et al: Risk factors für pregnancy-induced hypertension in women at high risk for the condition. *Epidemiologie* (1996) 7: 306-8

Peiris-AN, Mueller-RA, Smith-GA, Struve-MF, Kissebah-AH: Splanchnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Invest* (1986) 78: 1648-1657

Pershad Singh-H, Szollosi-J, Benson-S, Hyun-W, Feuerstein-B, Kurtz-T: Effects of ciglitazone on blood pressure and intracellular calcium metabolism. *Hypertension* (1993) 21(6, Pt 2): 1020-3

Pijinborg-R, Anthony-J, Davey-D, Rees-A, Tiltman-A, Vercruyssen-L: Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* (1991) 98: 648-55

Philipp-Th: Metabolisches Syndrom und Hypertonie. In: Hanefeld M, Leonhardt W, (Hrsg) *Das Metabolische Syndrom*. Jena, Stuttgart: G.Fischer, (1996) 70-75

Pyörälä-K, Uusitupa-M, Laakso-M, Siitonen-O, Niskanen-L, Ronnemaa-T: Macrovascular complications in relation to hyperinsulinemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* (1987) 13: 345-9 Rev.

Rath-W, Wieding-U, Kuhn-W: Neue Erkenntnisse über hämostaseologische Veränderungen bei Gestose und HELLP-Syndromen für die Klinische Praxis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* (1991) 51: 741-50

Reaven-GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* (1988) 37: 1595-1607

Reaven-GM: Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* (1991) 14: 33-8

Reaven-GM: Syndrom X: 6 years later. *J Intern Med* (1994) 14: 175-94

Reaven-GM: Are insulin resistance and/or compensatory hyperinsulinemia involved in the etiology and clinical course of patients with hypertension? *Int J Obesity* (1995) 19: S2-S5

Reaven-GM, Lithell-H, Landsberg-L: Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* (1996) 334: 374-381

Reddy-SSK: Reducing the incidence of coronary heart disease by managing hypertension: Implications of Syndrome X. *Can J Pub Health* (1994) 85: 51-3

Rett-K, Wickelmayr-M, Dietze-G, Mehnert-H: Ist die Hypertonie Folge oder Ursache des Diabetes? *Akt Endokr: Stoffw* (1991) 12: 36-41

Richey-JM, Ader-M, Moore-D, Bergman-RN: Angiotensin II induces insulin resistance independent of changes in interstitial insulin. *Am J Physiol* (1999) 277: E920-926

Roberts-RN, Henriksen-JE, Hadden-DR: Insulin sensitivity in pre-eclampsia. *J Obstet Gynecol* (1998) 105: 1095-1100

Roberts-RN, Traub-AL, Kennedy-AL, Hadden-DR: Glycosylated hemoglobin and hypertension arising in pregnancy. *Br J Obstet* (1998) 105: 1122-1124

Robertson-W, Khong-T, Brosens-I, Wolf-F, Shepard-BI, Bonnar-J: The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* (1986) 159: 401-12

Robertson-WB, Brosens-I, Dixon-G: Uteroplacental vascular pathology. *Eur Jour Obstet Gynecol Reprod Biol* (1975) 5: 47-65

Romann-D, Braun-Renate, Linn-T, Lang-U, Laube-H: Entwicklung eines metabolischen Syndroms nach der Schwangerschaft mit geburtshilflichen Komplikationen. *Medwelt* (1994) 45: 74-6

Ronnemaa-T, Lsskso-M, Pyoraia-K, Kallio-V, Puukka-P: High fasting plasma insulin as an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* (1991) 11: 80-90

Rose-HG; Yalow-RS; Schweitzer-P; Schwartz-E: Insulin: a potential factor in blood pressure in traumatic amputees. *Hypertension* (1986) 8: 793-800

Ross-SJ: The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, (Hrsg) *Heart disease*. 3. Aufl. Philadelphia: W.P. Saunders (1988): 1135-1152

Ross-SJ, Poehlman-ET, Johnson-RK, Ades-PA: Body fat distribution predicts cardiac risk factors in older female coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil* (1997) 17: 419-427

Rowe-J, Young-J, Minaker-K, Stevens-A, Palotta-J, Landsberg-L: Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* (1981) 98: 219-25

Rudge-MV; Calderon-IM; Ramos-MD; Peracoli-JC; Pim-A: Hypertensive disorders in pregnant women with diabetes mellitus. *Gynecol-Obstet-Invest.* (1997) 44: 11-5

Ryan-EA, O'Syullivan-MJ, Skyler-JS: Insulin action during pregnancy: studies with the englycemic insulin clamp technique. *Diabetes* (1985) 34: 380-89

Saad-MF, Khan-A, Sharma-A, Michael-R, Riad-Gabirel-MG, Boyadjian-R, Jinagouda-SD, Steil-GM, Kamdar-V: Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* (1998) 47: 544-549

Salameh-WA, Mastrogiannis-DS: Maternal hyperlipidemia in pregnancy. Clin Obstet Gynecol (1994) 37(1): 66-77

Sattar-N, Gaw-A, Packard-C, Greer-I: Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol (1996) 103(7): 614-20

Sattar-N, Greer-IA, Pirwani-I, Gibson-J, Wallace-AM: Leptin levels in pregnancy: marker of fat accumulation and mobilization? Acta Obstet Gynecol Scand (1998) 77: 278-283

Sauer-PM, Harvey-CJ: Pregnancy-induced hypertension: Understanding severe preeclampsia and the HELLP-Syndrome. Crit Care Nurs Clin North Am (1992) 4: 703-10

Schiff-E, Barkai-G, Ben-Baruch-G, Mashiach: Low dose aspirin does not influence the clinical course of woman with mild pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol (1990) 76: 742-45

Schmidt-M, Watson-R, Ducan-R, Metcalf-P, Brancattik-FL, Sharrett-R: Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Metabolism (1996) 45(6): 699-706

Schmitz-G, Lackner-KJ: High-density-Lipoproteine und Arteriosklerose. In: Schwandt P, Richter WO, (Hrsg) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer, (1995): 119-142

Schneider-H: Leberpathologie im Rahmen des HELLP-Syndroms. Arch Gynecol Obstet (1994) 255: 245-54

Seely-EW: Hypertension in pregnancy: a potential window into long-term cardiovascular risk in woman. J Clin Endocrinol Metab (1999) 84: 1858-1861

Segal-KR, Landt-M, Klein-S: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes (1996) 45: 988-991

Seidell-JC: Regional obesity and health. *Int J Obes Relat Metab Disord* (1992) 16 Suppl 2: S31-4

Sermer-M, Naylor-C, Gare-D, Kenshole-AB, Ritchie-JW, Farine-D et al: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 woman without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* (1995) 173(1): 146-56

Shanklin-DR; Sommers-SC; Brown-DA; Driscoll-SG; Jewett-JF: The pathology of maternal mortality. *Am J Obstet Gynecol* (1991) 165: 1127-1155

Shaaraway-M, Didy-HE: Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor Type1 (PAI-1) and fibronectin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia. *Int J Obstet Gynecol* (1996) 55: 135-139

Sibia-BM, El-NazerA, Gonzalez-Riuz-A: Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *AM J Obstet Gynecol* (1986) 155: 1011-16

Sibai-BM: Maternal perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* (1990) 163: 1049-55

Siddiqi-T; Rosenn-B; Mimouni-F; Khoury-J; Miodovnik-M: Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* (1991) 77: 514-19

Sims-EA, Berchtold-P: Obesity and hypertension. Mechanisms and implications for management. *JAMA* (1982) 247:49-52

Singer-P, Godicke-W, Voight-S, Hajdu-I, Weiss-M: Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* (1985) 7: 182-6

Singh-MM: Carbohydrate metabolism in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* (1976) 83: 124-31

Soderberg-S, Olsson-T, Eliasson-M, Johnson-O, Ahren-B: Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Int Med* (1999) 245: 533-543

Sokol-RJ, Stojkov-J, Chik-L: Maternal-fetal risk assessment: a clinical guide to monitoring. *Clin Obstet Gynecol* (1979) 22: 547-60

Solomon-CG; Graves-SW; Greene-MF; Seely-EW: Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* (1994) 21: 717-21

Solomon-CG; Carroll-JS; Okamura-K; Graves-SW; Seely-EW: Higher cholesterol and insulin levels in pregnancy are associated with increased risk for pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertension* (1999) 12: 276-82

Sowers-JR; Sowers-PS; Peuler-JD: Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the development of hypertension and atherosclerosis. *Jour Lab Clin Med* (1994) 123: 647-52

Sowers-JR; Saleh-AA; Sokol-RJ: Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens* (1995) 8: 1-4

Sowers-J, Epstein-M: Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy. *Hypertension* (1995) 26(6, Pt 1): 869-79

Sowers-J, Standely-P, Jacober-S, Niyogi-T, Simpson-L: Postpartum abnormalities of carbohydrate and cellular calcium metabolism in pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* (1993) 6: 302-7

Sowers-JR, Sokol-RJ, Standley-PR, Kruger-M, Madson-BA, Sowers-PS, Cotton-DB: Insulin resistance and increased body mass index in woman developing hypertension in pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (1996) 6:141-146

Stander-HJ, Harrison-EPH: Carbohydrate metabolism in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (1929) 6(1): 17-27

Steiner-G: Hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Intern Med* (1994) 236 (Suppl. 736): 23-6

Stewart-D, Monge-J: Hyperlipidaemia and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* (1993) 4: 319-24

Stone-JL: Risk factors für severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* (1994) 83(3): 357-61

Stout-RW: Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care* (1990) 13(6): 631-54

Stout-RW: Insulin and atheroma - an update. *Lancet I* (1987) 830-842

Stout-RW: The impact of Insulin upon Atherosclerosis. *Horm Metab Res* (1994) 26: 125- 131

Suhonen-L; Teramo-K: Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1993) 72: 269-72

Szymonowicz-W; Yu-VY: Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. *Arch Dis Child* (1984) 62: 712-16

Tallarigo-L, Giampietro-O, Penno-G, Micolo-R, Gregori-G, Navalesi-R: Relation of glucose tolerance to complication of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* (1986) 315: 989-92

Taskinen-MR: Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* (1987) 3: 551-570

Thandani-R, Stampfer-MJ, Hunter-DJ, Manson-JE, Salomon-CG, Curhan-CG: High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* (1991) 94: 543-550

Tubmann-TR; Rollins-MD; Patterson-C; Halliday-HL: Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* (1991) 66: 52-54

Ullrich-A, Bell-JR, Chen-EY t al.: Human insulin receptor and its relationship to tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* (1985) 313: 756-61

Urmann-B, Sarac-E, Dogan-L, Gurgan-T: Pregnancy in infertile PCOD patients: complications and outcome. *J Reprod Med* (1997) 42: 501-505

Utermann-G, Hees-M, Steinmetz-A: Polymorphism of apolipoprotein e and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* (1977) 269: 604-607

Utermann-G, Langenbeck-U, Beisiegel-U: Genetics of the apolipoprotein E system in man. *Am J Hum Genet* (1980) 32: 339-47

Utermann-G, Steinmetz-A, Weber-W: Genetic controll of human apolipoprotein E polymorphismn, comparison of one and two dimensional techniques of isoprotein analysis. *Am J Hum Genet* (1982) 60: 344-51

Vague-J: La differenciation sexuelle: facteur determinant des formes: de obesite. *Presse Med* (1947) 55: 339-340

van den Elzen-HJ; Wladimiroff-JW; Cohen-Overbeek-TE; de Bruijn-AJ; Grobbee-DE: Serum lipids in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* (1996) 103: 117-22

Van Raaij-JMA, Schonk-CM, Vermaat-Miedema-SH, Peek-MEM, Hautvast JGAJ: Body fat mass and basal metabolic rate in Dutch woman before , during and after pregnancy: a reappraisal of energy cost of pregnancy. *Am J Clin Nutr* (1989) 49: 765-772

Vince-GS, Startkey-PM, Austgulen-R, Kwiatkowski-D, Redmann-CW: Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* (1995) 102: 20-25

Vogt-B, Mühlbacher-C, Carrascosa-J, Obermeir-Kusser-B, Seffer-E, Mushack-j, Pongratz-D, Häring-HU: Subcellular distribution of GLUT 4 in skeletal muscle of lean type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in basal state. *Diabetologia* (1992) 35: 456-63

Wallenburg-HC: Prostacyclin und Thromboxan und die Pathophysiologie der EPH-Gestose. In: Kaulhausen-H, Schneider-J, Hrsg. Schwangerschaftsbedingte Hypertonie Thieme Verlag, Stuttgart (1986) 122-124

Wagner-PM, Hey-W, Rath-W: Nitric Oxide in the Pathophysiology and Treatment of Preeclampsia. *Geburtsh Frauenheilk* 2000; 1-10

Wajchenberg-BL; Malerbi-DA; Rocha-MS; Lerario-AC; Santomauro-AT: Syndrome X: A syndrome of insulin resistance. Epidemiological and clinical evidence. *Diabetes Metab Rev* (1994) 10: 19-29

Weinstein-L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* (1985) 66: 657-60

Weiss-PAM, Hofmann-HM: Indikationen zur Insulintherapie bei Gestationsdiabetes. *Probl Perinat Med* 15. In: Weiss PAM (Hrsg.) Kohlenhydratstoffwechsel und Schwangerschaft. Maudrich, Wien (1987): S.95

Weiss-PAM; Hofmann-HM: Zum Risiko des Gestationsdiabetes. *Akt Endocrin.* (1988) 9: 168-72

Welborn-TA, Breckenridge-A, Rubenstein-AH, Dollery-CT, Russel-Fraser-T: Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* (1966) 2: 1136-7

White-P: Pregnancy complicating diabetes mellitus. *Am J Med* (1949) 7: 609-15

Williams-MA, Zingheim-RW, King-IB, Zebelmann-AM: Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* (1995) 6(3): 232-7

Williams-MA, Farrand-A, Mittendorf-R, Sorensen-TK, Zingheim-RW, O'Railly-GC, King-IB, Zebelmann-AM, Luthy-DA: Maternal second trimester serum tumor necrosis factor-alpha-soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* (1999) 149: 323-329

Wolfe-HM; Zador-IE; Gross-TL; Martier-SS; Sokol-RJ: The clinical utility of maternal body mass index in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1991) 164: 1306-10

Wolff-F; Jung-K; Bolte-A: Incidence and causes of fetal and neonatal macrosomy. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* (1982) 42: 803-9

Yamamoto-K: Studies on plasma insulin in women. 2. Effect of glucose administration in the anovulatory cycle, toxemia of late pregnancy and glucosuria of pregnancy. *Tokushima J Exp Med* (1967) 14(3): 97-106

Yarnell-J, Sweetman-P, Marks-V, Teale-J, Bolton-C: Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations. The Caerphilly prospective study. *Br Heart J* (1994) 71: 293-6

Yen-SSE: Endocrine regulation of metabolic homostasis during pregnancy. Clin Obstet Gynecol (1973) 16:130-147

Yki Jarvinen-H: Pathogenesis of non-insulin-dependend diabetes mellitus. Lancet (1994) 343: 91-95

Yoon-JJ; Kohl-s; Harper-RG: The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrom. Pediatrics (1980) 65: 735-739

Young-JB., Landsberg-L: Deit-induced changes in sympathetic nervous systems activity: possible implications for obesity and hypertension. J Chron Dis (1982) 35: 879-86

Zannis-VI, Breslow-JL, Utermann-G, Mahley-RW, Weisgräber-KH: Proposed nomenclature of ApoE isoproteins, ApoE genotypes and phenotyps. J Lipids Res (1982) 23: 911-14

Zavaroni-I; Mazza-S; Dall'Aglio-E; Gasparini-P; Passeri-M; Reaven-GM: Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. J Intern Med (1992) 231: 235-40

Zavaroni-I; Bonini-L; Fantuzzi-M; Dall'Aglio-E; Passeri-M; Reaven-GM: Hyperinsulinaemia, obesity, and syndrome X. J Intern Med (1994) 235: 51-6

Zemel-MB, Johnson-BA, Zemel-BC: Ca²⁺ transport and insulin resistance in pregnancy induced hypertension. Hypertension (1990) 8: 1-4

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) ist häufig mit zusätzlichen Risikofaktoren verknüpft. In unserer Studie wurden Zusammenhänge zwischen Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie untersucht. Hierfür untersuchten wir 54 Patientinnen mit SIH und 62 gesunde Schwangere im gleichen Graviditätsalter. Es wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Ein pathologischer Wert bezeichnete eine gestörte Glukosetoleranz, zwei pathologische Werte erlauben die Diagnose eines Gestationsdiabetes. Zusätzlich wurden die Insulin und C-Peptidkonzentrationen sowie die wichtigsten Parameter des Lipid- und Purinstoffwechsels ermittelt. Ebenso wurde der Bodymassindex (BMI = Körpergewicht vor der Gravidität [kg]/ Quadrat der Körpergröße [m²]) bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass die pathologische Glukosetoleranz bei Schwangeren mit SIH etwa 6 mal häufiger vorkommt. Auch der Gestationsdiabetes kommt bei den Patientinnen mit SIH signifikant häufiger vor als bei gesunden Schwangeren. Besonders interessant war der Vergleich der Insulinkonzentrationen beider Gruppen. Die Insulinkonzentrationen der Schwangeren mit SIH lagen stets signifikant über denen der gesunden Schwangeren. Auch in der Untersuchung der C-Peptidkonzentrationen in den beiden Gruppen ließ sich nachweisen, dass die Schwangeren mit SIH stets höhere C-Peptidkonzentrationen hatten als die gesunden Schwangeren. Es zeigte sich auch, dass der Fettstoffwechsel bei den Schwangeren mit SIH gestört ist. Es wurden bei Ihnen tendentiell häufiger erhöhte LDL- und VLDL-Gehalte sowie erniedrigte HDL-Konzentrationen gemessen. Die Triglyzeridkonzentration und die Konzentration des Apolipoprotein E waren in der SIH-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Signifikant erhöht war der Anteil übergewichtiger und adipöser Schwangerer in der SIH-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Situation der Frauen mit SIH ist mit dem metabolischen Syndrom vergleichbar. Zwar kann die vorgestellte Untersuchung keine Antwort auf die Frage geben, ob Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zur Entstehung der SIH führen, doch zeigt sie eindeutig, dass sie zumindest wichtige Begleiterscheinungen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie sind.

6.2 Summary

Pregnancy induced hypertension (PIH) is often accompanied by additional riskfactors. In our study we examined links between glucose intolerance, hyperinsulinemia and pregnancy induced hypertension

We therefore examined 54 patients with PIH and 62 healthy gravidae of comparable gestational age. A 3-hour glucose tolerance test was made. One pathological value diagnosed glucose intolerance, two pathological values diagnosed gestational diabetes. Additional insulin and C-peptide secretion profiles as well as the important lipid and purin profiles were examined. Furthermore the body mass index (bodyweight befor pregnancy [kg]/ square of height [m²] was determined.

It could be shown that PIH patients were 6 times more likely to show a disturbed glucose tolerance than healthy gravidae. Also the gestational diabetes is significantly often accompanied by pregnancy induced hypertension compared to healthy gravidae. Especially interesting was the comparison of the insulin secretion of the two groups. The insulin secretion were without exception above those of healthy controls. Also the C-peptid secretions were always significantly elevated in PIH gravidae. It could be shown that also the lipid profile in patients with PIH is disturbed. In patients with PIH we found higher serum levels of LDL and VLDL and lower serum levels of HDL cholesterol. Mean Apolipoprotein E and serum triglyceride were significantly elevated in PIH gravidae. Significantly elevated was the part of overweight and obese gravidae in patients with PIH compared to healthy gravidae.

The metabolic status of affected PIH gravidae clearly resembles the Metabolic Syndrome, defined for nonpregnant hypertensive patients. It is true that our explained study can not give a answer of the pathogenesis of PIH. But our study has shown that insulin resistance may be an important contributor to the development of PIH.

7 Anhang

7.1 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Prof. Dr. U. Lang, leitender Oberarzt des Medizinischen Zentrums für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität Gießen, für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn PD Dr. M. Zygmunt, Oberarzt des Medizinischen Zentrums für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität Gießen für die Betreuung und Beratung bei der Durchführung der Studie. Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Labors der Poliklinik bedanken. Mein besonderer Dank gilt auch Frau Hof, der Mitarbeiterin des Perinatologischen Labors für ihre freundliche Unterstützung.

Herrn W. Pabst für die statistische Beratung und Mithilfe bei der statistischen Auswertung.

Ferner gilt mein Dank den Patientinnen, die an meiner Studie teilgenommen haben.

Meiner Familie und allen Freunden, die mir immer wieder Mut gemacht und mich mit vielen guten Ratschlägen unterstützt haben.

7.2 Lebenslauf

Name	Sandra Karen Müller	
Geburtsdatum	26.08.1969	
Geburtsort	Oliver, B.C., Kanada	
Familienstand	verheiratet seit 11.10.2000 mit Gregor Kohler	
Kinder	Tim, geb. 30.5.2002 Jonas, geb. 23.12.2003	
Schulbildung	1976 – 1980	Grundschule in Grasleben
	1980 – 1989	Gymnasium in Helmstedt
	1989	Abitur
Berufsausbildung	1989 – 1991	Inspektorenanwärterin für den gehobenen Dienst der Bundesanstalt für Arbeit
	1991 – 1992	Studium der Haushalts- und Ernährungswissenschaften an der Justus- Liebig- Universität Gießen
	1992 – 1998	Studium der Humanmedizin an der Justus- Liebig- Universität Gießen
Beruflicher Werdegang	1999 – 2000	Ärztin im Praktikum in der Abteilung Anästhesie von Prof. Hempel des Klinikums Konstanz
	2000 – 2002	Assistenzärztin am Institut für Anästhesiologie von Dr.Schnider am Kantonsspital St.Gallen
	seit 2005	Assistenzärztin in der Abteilung Chirurgie am Spital Wil
Kindererziehungszeit	Mai 2002 bis Dezember 2004	

7.3 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Sandra Müller