

ERNIEDRIGTER OMEGA-3 INDEX UNDERHÖHTER $\omega 6/\omega 3$ – QUOTIENT BEI SCHWANGEREN MIT GESTATIONS-DIABETES MELLITUS (GDM)



N. Diekmann¹, B. Watzer², D. Bandorski³, R. Taudte², H.G.Wahl^{1,4}

¹Philipps-Universität Marburg, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik, Marburg,
²Philipps-Universität Marburg, Core Facility Medizinische Massenspektrometrie (CFMS), Marburg
³Medizinische Fakultät Semmelweis Universität, Campus Hamburg ⁴MSB Medical School Berlin, Campus Berlin-Buch



Zielsetzung

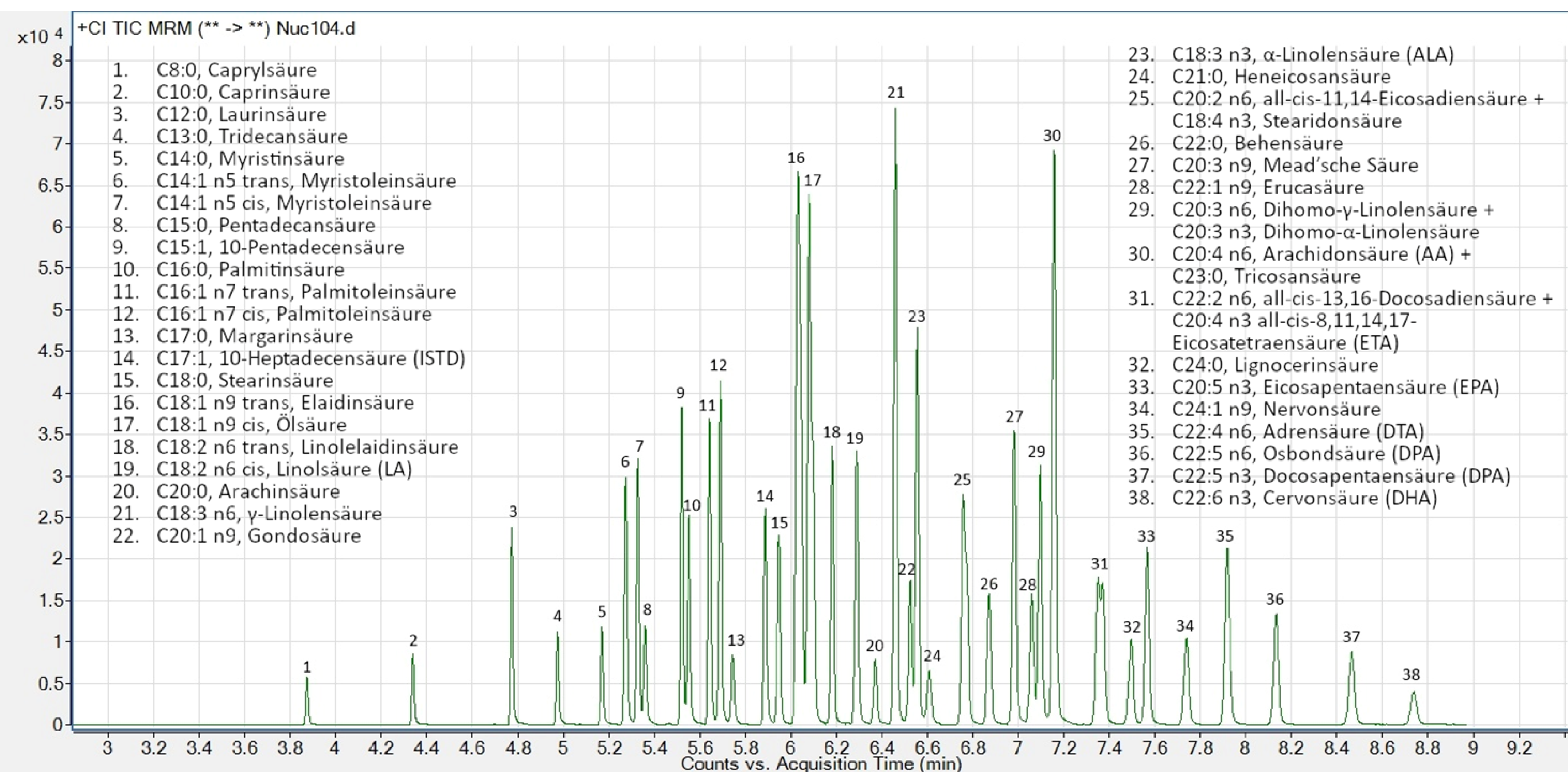
Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen Glukosetoleranztest (OGTT) aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Pathophysiologie des GDM ist ähnlich der des Typ-2-DM und wird auf eine zunehmende Insulinresistenz mit abfallender β -Zell-Kompensation zurückgeführt. In mehreren Studien zeigten sich Unterschiede im Fettsäureprofil zwischen Schwangeren mit und ohne GDM. Die Rolle der Omega-3 Fettsäuren in der Pathogenese des Typ-2-DM wird durch verschiedene Studien unterschiedlich beurteilt, eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse (1) kam jedoch zum Ergebnis, dass der Omega-3 Index negativ mit Typ-2-DM korreliert. Gleiches wird auch für GDM postuliert. Der Omega-3 Index (gemessen in Erythrozyten) hat sich als Langzeitparameter für die Versorgung mit den $\omega 3$ -Fettsäuren Eicosapentaen- (EPA) und Docosahexaen-säure (DHA) in den letzten 8 bis 12 Wochen etabliert und wird als prozentualer Anteil von EPA plus DHA an den Gesamtfettsäuren angegeben.

Methoden

Es erfolgte die gaschromatische-massenspektrometrische Analyse (2) von 35 Fettsäuren in Erythrozyten von Schwangeren mit (n=102) und ohne GDM (Kontrollen, n=102). Die extrahierten Fettsäuren (FS) wurden zu Methylester (FAME) derivatisiert und anschließend mittels Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (GC/MS/MS) mit chemischer Ionisation (NH₃) gemessen. Die Quantifizierung erfolgte mit der FS C17:1 als interner Standard. Intra- und inter-assay Variationskoeffizienten waren für alle FS < 10%.

Parameter	Value
Instruments	Agilent 7890A GC (G3440A) with split/splitless inlet (G3452-67000) Agilent 7000 MS/MS with chemical ionization (CI) source (G7010BA)
Inlet temperature	250 °C
Source temperature	250 °C
Quadrupole temperature	150 °C
Injection volume	1 μ L
Retention gap	Agilent 5 m, 0.25 mm uncoated precolumn
Analytical column	Agilent J&W CP-Sil 88 for FAME GC Column, 50 m x 0.25 mm, 0.20 μ m, 7 inch cage (CP7488)
Carrier gas	Helium at 2.2 mL/min
CI Reagent	Ammonia at 1.3 mL/min
Column oven program	50 °C (hold 1 minute), then 120 °C/min to 70 °C, then 45 °C/min to 175 °C, then 35 °C/min to 230 °C (hold 3.5 minutes)
Stop time	9.00 minutes
MS Acquisition mode	MRM mode

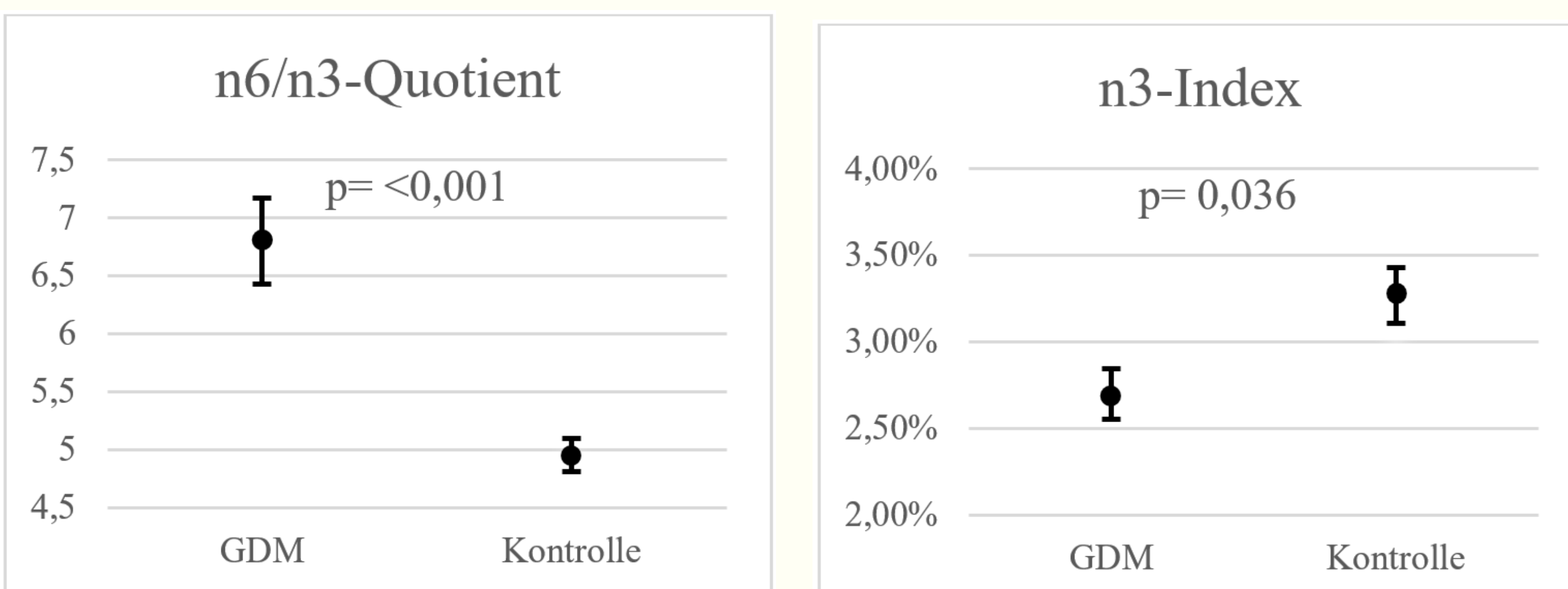
Parameter Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (GC/MS/MS) mit chemischer Ionisation (NH₃)



Chromatogramm Fettsäurestandards

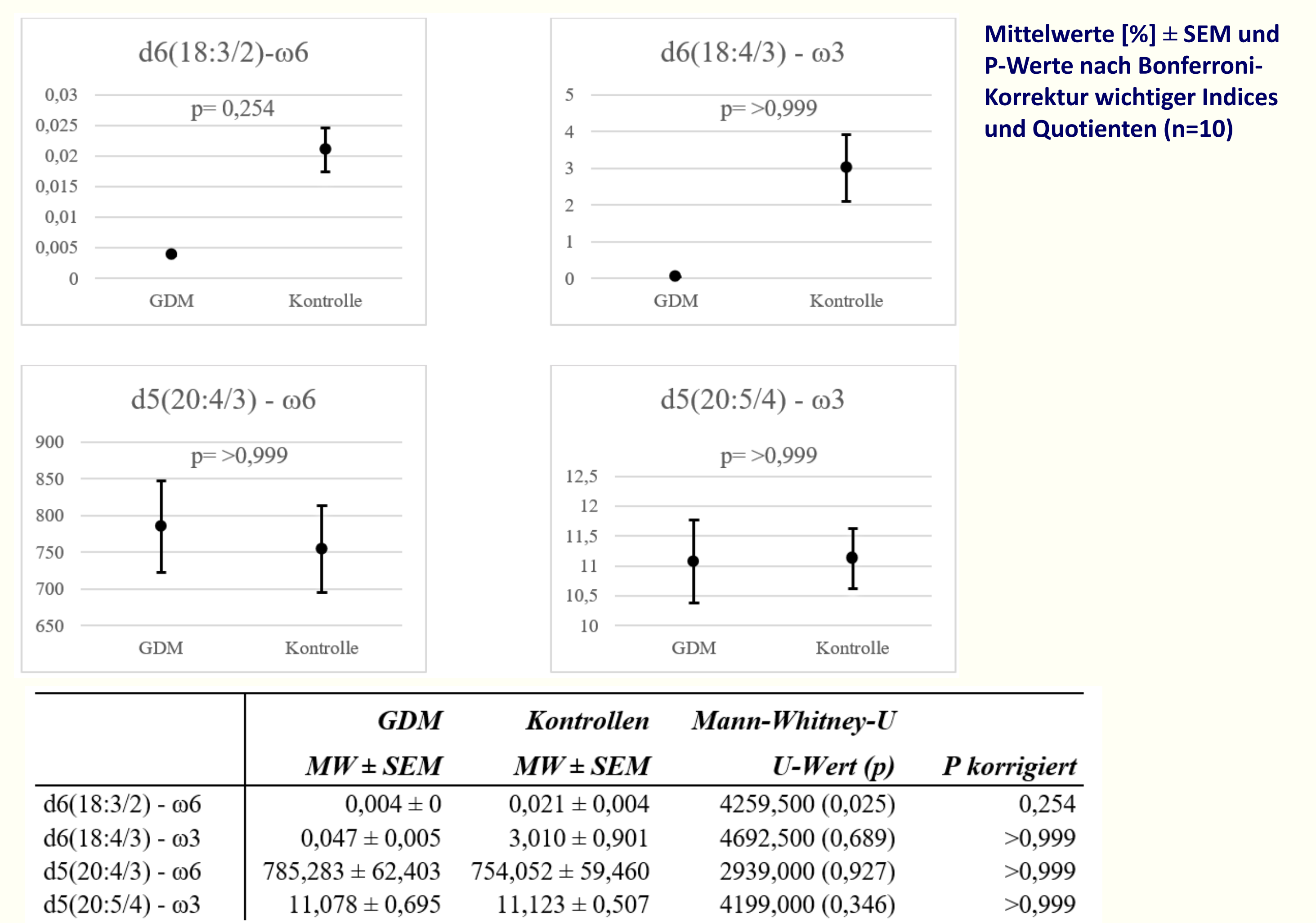
Ergebnisse

Der Omega-3 Index liegt mit $2,70 \pm 0,14$ % bei Schwangeren mit GDM signifikant niedriger als bei den Kontrollen mit $3,27 \pm 0,16$ % ($p = 0,018$), während der $\omega 6/\omega 3$ – Quotient mit $6,80 \pm 0,37$ signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollen mit $4,96 \pm 0,14$ liegt ($p < 0,001$). Der Quotient der Delta-6-Desaturasen $\omega 6$ (18:3/2) ist bei Schwangeren mit GDM mit $0,38 \pm 0,02$ % signifikant kleiner ($p = 0,025$) als bei den Kontrollen mit $2,10 \pm 0,35$ %. Während für EPA kein Unterschied zwischen Schwangeren mit und ohne GDM festgestellt werden konnte ($0,18 \pm 0,02$ % vs $0,19 \pm 0,01$ %) ist die DHA bei Schwangeren mit GDM mit $2,52 \pm 0,13$ % im Vergleich zu Kontrollen mit $3,08 \pm 0,15$ % signifikant erniedrigt ($p = 0,014$). (Werte ohne Bonferroni-Korrektur).



	GDM	Kontrollen	Mann-Whitney-U	
	MW \pm SEM	MW \pm SEM	U-Wert (p)	P korrigiert
n3-Index	$2,701 \pm 0,144\%$	$3,270 \pm 0,163\%$	4205,000 (0,018)	0,036
n6/n3	$6,800 \pm 0,369$	$4,955 \pm 0,143$	7092,000 (<0,001)	<0,001

Mittelwerte [%] \pm SEM und P-Werte nach Bonferroni-Korrektur des n3-Index und n6/n3-Verhältnisses (n=2)



Mittelwerte [%] \pm SEM und P-Werte nach Bonferroni-Korrektur wichtiger Indices und Quotienten (n=10)

	GDM	Kontrollen	Mann-Whitney-U	
	MW \pm SEM	MW \pm SEM	U-Wert (p)	P korrigiert
d6(18:3/2) - $\omega 6$	$0,004 \pm 0$	$0,021 \pm 0,004$	4259,500 (0,025)	0,254
d6(18:4/3) - $\omega 3$	$0,047 \pm 0,005$	$3,010 \pm 0,901$	4692,500 (0,689)	>0,999
d5(20:4/3) - $\omega 6$	$785,283 \pm 62,403$	$754,052 \pm 59,460$	2939,000 (0,927)	>0,999
d5(20:5/4) - $\omega 3$	$11,078 \pm 0,695$	$11,123 \pm 0,507$	4199,000 (0,346)	>0,999

Diskussion und Schlussfolgerung

Es bestehen signifikante Unterschiede in den Fettsäurekonzentrationen in den Erythrozyten von Schwangeren mit und ohne GDM. Diese liegen insbesondere in niedrigeren Omega-3 Fettsäurekonzentrationen im Vergleich zu Omega-6 Fettsäuren bei Schwangeren mit GDM. Eine mögliche Ursache könnte eine erniedrigte Delta-6 Desaturasenaktivität bei Schwangeren mit GDM sein, ähnlich wie bei Typ-2-DM. Die Frage nach dem geeigneten Material, Serum vs Erythrozyten, für die Feststellung von Fettsäureveränderungen, bleibt ebenso wie die Frage nach Gesamtfettsäuren vs Fettsäuren bestimmter Lipidklassen weiterhin ungeklärt.