Aus der medizinischen Fakultät zu Köln
Durchgeführt im:
Aus dem Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung III Bewegungs- und Gesundheitsförderung
am Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft
der Deutschen Sporthochschule Köln
Leiterin der Abteilung: Prof. Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine Joisten

Die Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und der metabolisch-inflammatorischen Achse in der Spätschwangerschaft

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Adeline Bockler
aus Luxemburg

promoviert am 19.März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

	Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1.	Gutachterin:	Professorin Dr. med. Dr. Sportwiss. C. Joisten
2.	Gutachterin:	Professorin Dr. med. G. Rahimi

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Professorin Dr. med. Dr. Sportwiss. C. Joisten

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz beruht auf dem Datensatz der Originalpublikation „Relationship between Physical Activity and the Metabolic, Inflammatory Axis in Pregnant Participants“, die ich zusammen mit Frau Dr.Sportwiss. Nina Ferrari in geteilter Erstautorenschaft verfasst und veröffentlicht habe.

Die im Datensatz verwendeten Blutproben wurden bei der Entbindung im Kreißsaal des Universitätsklinikums Bonn vom diensthabenden Klinikpersonal ohne meine Mithilfe abgenommen. Zu den Untersuchungen der Probandinnen haben Frau Dr.med. Clara Deibert und Frau Dr.med. Anne Flöck beigetragen. Zur Datenpflege haben Frau Dr.Sportwiss. Nina Ferrari, Frau Prof. Dr. med. Waltraut M. Merz, Frau Dr.med. Anne Flöck und Frau Christina Ehrhardt beigetragen.

Mein Eigenanteil an der Originalpublikation inklusive Original-Datensatz erstreckt sich auf die Erhebung der Daten, Dateneingabe sowie Datenanalyse, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse sowie Schreiben des Manuskripts. Die Dateneingabe und Datenanalyse erfolgte anhand der Software „IBM SPSS Statistics 25.0 Software“ (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Die genannten Punkte, welche die Originalpublikation betreffen, wurden in Zusammenarbeit mit Frau Dr.Sportwiss. Nina Ferrari und Frau Prof. (apl) Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine Joisten durchgeführt. An der Originalpublikation habe ich als Doktorandin den wesentlichen Teil der Arbeit geleistet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.02.2023

Danksagung

Zunächst möchte ich Frau Prof. (apl.) Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine Joisten für die Möglichkeit danken, bei ihr zu promovieren. Ebenfalls möchte ich mich für die Betreuung und regelmäßige konstruktive Kritik an meinem Dissertationsvorhaben bedanken. Ich habe mich während der gesamten Zeit sowohl fachlich als auch menschlich sehr gut aufgehoben gefühlt und weiß es sehr zu schätzen, dass meine zahlreichen Fragen stets geduldig beantwortet wurden.

Ein weiterer besonderer Dank gilt allen Mitarbeiter*innen der Studie in Köln und Bonn sowie allen Probandinnen, die die Durchführung der Studie erst ermöglicht haben.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Lebensgefährten, der mich nicht nur während der Erstellung dieser Dissertation, sondern insgesamt sowohl privat als auch beruflich stets uneingeschränkt unterstützt.

Widmung

Ich widme diese Arbeit meinem Lebensgefährten und unserer Tochter.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 7

1. ZUSAMMENFASSUNG 8

2. EINLEITUNG 9

2.1. DIE (SPÄT)SCHWANGERSCHAFT UND IHRE PHYSIOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN 10

2.1.1. Die metabolisch-inflammatorische Achse 10

2.1.2. Die Körperkomposition in der (Spät)Schwangerschaft 12

2.2 KÖRPERLICHE AKTIVITÄT 12

2.2.1. Adipo-/Myokine 12

2.2.2. Humanes Interleukin 6 (IL-6) 13

2.2.3. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α) 15

2.2.4. Leptin 16

2.3. FRAGESTELLUNG 17

3. PUBLIKATION 18

4. DISKUSSION 30

4.1 METHODISCHE LIMITATIONEN UND IMPLIKATIONEN FÜR KÜNFTIGE FORSCHUNG 34

4.2 FAZIT UND AUSBLICK 35

5. LITERATURVERZEICHNIS 36

6. ANHANG 44

6.1 ABBILDUNGEN 44

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
C	Circumference of the upper arm/thigh
Cis	Confidence intervals
Cm	Centimeter
°C	Grad Celsius
GA	Gestational age
HIT	High intensity interval training
IL-6	Interleukin-6
kg	Kilogramm
LGA	Large for gestational age
m	Meter
MET	Metabolic equivalent
Min	Minutes
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
PA	Physical activity
pg	Pikogramm
PPAQ	Pregnancy Physical Activity Questionnaire von Chasan Taber et al.[1]
u/min	Rotations per minute
SD	Standard Deviation
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
TS	Triceps/Femoris skinfold thickness
TUA	Total upper arm area
UC	Umbilical cord
UFE	Upper arm/thigh fat area estimate

1. Zusammenfassung

Körperliche Aktivität während der Schwangerschaft hat einen nachweislich gesundheitlichen Nutzen für Mutter und Kind[2-5]. Internationale Empfehlungen für körperliche Aktivität während der Schwangerschaft orientieren sich an denen gesunder Erwachsener[6]. Als grundlegend für die positiven Effekte haben sich die sogenannten Myokine herausgestellt, die als Zytokine und Peptide mit einer Vielzahl an Organen in Verbindung stehen und u.a. günstige Auswirkungen auf die metabolisch-inflammatorische Achse haben. Bislang gibt es hierzu aber kaum Untersuchungen in der Schwangerschaft.

Im Rahmen dieser Studie wurde daher der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität in der Spätschwangerschaft und der metabolisch-inflammatorischen Achse untersucht[7]. Grundlage waren 91 schwangere Teilnehmerinnen (Durchschnittsalter 33,9 ± 4,6 Jahre) ohne Gestationsdiabetes mellitus oder Präeklampsie. Neben der Körperzusammensetzung wurden die mütterlichen Leptin-, IL-6- und TNF-α-Blutspiegel bei der Entbindung oder kurz danach bestimmt. Die körperliche Aktivität und das sitzende Verhalten während des dritten Trimesters wurden retrospektiv anhand des semiquantitativen Fragebogens zur Erfassung von körperlicher Aktivität während der Schwangerschaft von Chasan-Taber et al. (Pregnancy Physical Activity Questionnaire) erfasst[1]. Es wurden 32 Aktivitäten aufgeführt und nach der Intensität eingestuft: sitzend (<1.5 metabolische Äquivalente (METs), leicht (1.5-3.0 METs), moderat (3.0-6.0 METs) und intensiv (>6.0 METs).

Bei der Körperkomposition ergaben unsere Ergebnisse eine positive Korrelation zwischen Leptin bei der Entbindung und dem Oberarmumfang ($r= 0.485$, $p \leq 0.001$), zwischen Leptin bei der Entbindung und der gesamten Oberarmfläche ($r= 0.476$, $p \leq 0.001$) und zwischen Leptin bei der Entbindung und geschätztem Oberarmfettanteil ($r=0.475$, $p \leq 0.001$)[7]. Eine positive Korrelation wurde zwischen den IL-6-Werten bei der Entbindung und sitzendem Verhalten gefunden ($r=0.477$, $p=0.033$)[7]. Für die mütterlichen IL-6-Werte enthielt das endgültige Modell der multiplen linearen Regression folgende Variablen: Gewicht vor der Schwangerschaft (β-Koeffizient: 0.860, $p \leq 0.001$); Oberschenkelumfang (β-Koeffizient: 0.776, $p \leq 0.001$); Gesamtoberarmfläche (β-Koeffizient: -1.419, $p \leq 0.001$); moderate Aktivität (β-Koeffizient: -0.452, $p = 0.002$); und sitzende Tätigkeit (β-Koeffizient: 0.225, $p = 0.082$). Die genannten Variablen erklärten 84,0% der Varianz ($r^2 = 0.840$, Tabelle 5)[7].
Für die mütterlichen TNF-α-Werte enthielt das endgültige Modell der multiplen linearen Regression folgende Variablen: abgeschlossene Schwangerschaftswochen (β-Koeffizient: 0.297, $p = 0.045$); leichte Aktivität (β-Koeffizient: -0.363, $p = 0.023$); sitzende Aktivität (β-Koeffizient: 0.293, $p = 0.042$); und moderate Aktivität (β-Koeffizient: 0.697, $p \leq 0.001$). Die genannten Variablen erklärten 40,0 % der Varianz ($r^2 = 0.400$, Tabelle 6)[7].

Unter Berücksichtigung des Querschnittcharakters zeigte sich, dass körperliche Aktivität mit ausgewählten Adipo-/Myokinen in der Spätschwangerschaft zusammenhängt.
Weitere Studien sind erforderlich, um kausale Zusammenhänge und die genauen Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Gesundheit von Mutter und Kind zu untersuchen. Hier wäre die Rekrutierung einer größeren Anzahl an schwangeren Frauen und die Verwendung von zusätzlichen Schrittzählern zur Objektivierung der erfassten körperlichen Aktivität sinnvoll. Zudem würden wir einen differenzierteren Blick auf den Zeitpunkt der körperlichen Aktivität und Zeitpunkt der Blutabnahmen werfen um zwischen Einfluss der Aktivität und anderen Einflussfaktoren, wie dem Geburtsvorgang, zu unterscheiden.

2. Einleitung

Der gesundheitliche Nutzen von körperlicher Aktivität während der Schwangerschaft für Mutter und Kind ist aktuell gut belegt[2-5,8,9]. So steht regelmäßige körperliche Aktivität während der Schwangerschaft mit einem geringeren Risiko für eine Gewichtszunahme[10], Bluthochdruck[11], Diabetes[10,11], Rückenschmerzen[12], Stimmungsstörungen[13,14], hohes Gestationsalter[3], Frühgeburten[3] und Kaiserschnitte[5] in Verbindung. Zudem führt regelmäßige körperliche Aktivität nachweislich zu einer Reduktion des mütterlichen Nüchtern-Blutzuckerwertes sowie des postprandialen Blutzuckerwertes ohne das Risiko eines Unterzuckers wesentlich zu erhöhen[15] und spielt eine zentrale Rolle bei der Gewichtskontrolle während der Schwangerschaft[16,17].

Inzwischen werden auch international konkrete Bewegungsempfehlungen für diese spezifische Zielgruppe formuliert[18]. Die Empfehlungen für schwangere Frauen orientieren sich dabei im Wesentlichen an denen für gesunde Erwachsene. Bei fehlenden medizinischen Kontraindikationen sollen sie sich 30 Min. an (mind.) 5 Tagen pro Woche, besser täglich, körperlich betätigen. Insgesamt belaufen sich die Umfänge dementsprechend auf mind. 150 Min pro Woche. Als optimal wird körperliche Aktivität moderater Intensität empfohlen sowie die Berücksichtigung der individuellen Neigungen bzw. des jeweiligen Gesundheitszustandes. Hochrisikosportarten mit Sturzgefährdung oder direktem Körperkontakt sollen vermieden werden, sitzendes Verhalten soll durch körperliche Aktivität ersetzt werden, und es wird empfohlen muskelstärkende Aktivitäten sowie ggf. Dehnübungen einzubeziehen[6].
Die Intensität der körperlichen Aktivität wird hierbei durch das jeweilige metabolische Äquivalent (MET) quantifiziert, eine Maßeinheit die das Verhältnis des Arbeitsstoffwechsels zum Ruhezustand definiert (Tabelle 1).

Trotz des nachgewiesenen gesundheitlichen Benefits durch Sport während der Schwangerschaft nimmt die tägliche Dauer an körperlicher Aktivität im Durchschnitt während der Schwangerschaft im Vergleich zu vor der Schwangerschaft ab[19]. Studien aus Amerika zeigten, dass nur 15,8% [20] bzw. 16 % [21] der befragten schwangeren Frauen die Empfehlungen erreichten. Eine ähnliche Studie aus Spanien gab einen Prozentwert von 20,3% an [22]. Neben medizinischen Gründen werden als führende Gründe Unsicherheiten, fehlende Anleitung und fehlendes Wissen über den Nutzen von Sport auch während der Schwangerschaft genannt[19,23].

Bewegungsmangel oder ein inaktiver Lebensstil während der Schwangerschaft korreliert allerdings nachweislich mit negativen Auswirkungen für Mutter und Kind, z.B. mit einer höheren Gewichtszunahme, einem höheren Risiko der Entwicklung eines Gestationsdiabetes oder dem Erleiden einer Präeklampsie[24,25].

Ausgewählte zugrundeliegende Mechanismen

Als grundlegend für die positiven Effekte der körperlichen Aktivität werden u.a. die sogenannten Myokine diskutiert. Dabei handelt es sich um Zytokine und andere Peptide die durch die quergestreifte Muskulatur produziert werden und eine endo-, para- oder autokrine Kommunikation zwischen Muskulatur und anderen Organen wie Fettgewebe, Gehirn, Knochen, Leber, Magen, Pankreas, Gefäßsystem, Haut sowie innerhalb der Muskulatur selbst mediieren[26]. Darüber hinaus besteht eine direkte Verbindung zwischen dem Myokinom und der metabolisch-inflammatorischen Achse. Beispielsweise beeinflussen Myokine den Glukose-/Lipidmetabolismus und die Bräunung von weißem Fettgewebe. Oder sie induzieren durch muskelsezerniertes IL-6 ein entzündungshemmendes Milieu und tragen so zu einer Verbesserung des metabolischen Profils bei[26,27].

Als weiteres endokrin aktives Kompartiment nimmt auch das viszerale Fettgewebe eine zentrale Rolle bei der Regulierung der metabolisch-inflammatorischen Achse ein. Die Prozesse werden u.a. durch die sogenannten Adipokine gesteuert. Beispielsweise steht die

Veränderung des Adipokinmusters bedingt durch eine exzessive Gewichtszunahme mit dem Status einer permanenten niedrig-gradigen Inflammation in Verbindung[28]. Letztere wiederum steht nicht nur in der allgemeinen Bevölkerung mit Zivilisationskrankheiten in Verbindung, sondern auch mit Schwangerschaftskomplikationen wie Insulinresistenz/Gestationsdiabetes, arteriellen Hypertonus, Präeklampsie oder neonatalen Stoffwechselstörungen[29].

Die beiden Kompartimente sind eng miteinander verbunden. So können Adipokine und Myokine bei sitzendem Verhalten oder Bewegung interagieren und sich gegenseitig regulieren[30]. Einige bioaktive Faktoren, wie IL-6 und TNF-α, werden auch von beiden Geweben produziert und werden dementsprechend Adipo-Myokine genannt.

Bei bisher über 650 bekannten Myokinen[26] und über 600 bekannten Adipokinen[31] sind deren Mechanismen vor allem während der Schwangerschaft nicht vollständig verstanden. Weitere Studien zum Bewegungssekretom während der Schwangerschaft sind erforderlich, um die Rolle von Myokinen und Adipokinen sowie dessen Einfluss auf die metabolisch-inflammatorische Achse während der Schwangerschaft zu verstehen.

2.1. Die (Spät)Schwangerschaft und ihre physiologischen Veränderungen

2.1.1. Die metabolisch-inflammatorische Achse

Die Schwangerschaft ist durch eine Reihe von endokrinen, metabolischen und inflammatorischen Veränderungen gekennzeichnet. Diese dienen der Entwicklung und Versorgung der feto-plazentaren Einheit und bereiten den mütterlichen Organismus auf die Geburt und das spätere Stillen vor. Aufgrund der Unterschiede zur nicht-schwangeren Bevölkerung werden die Veränderungen zunächst kurz erläutert.

Die tiefgreifenden Stoffwechselveränderungen während der Schwangerschaft sind auf hormonelle Veränderungen zurückzuführen. Die ersten beiden Trimester stellen eine anabole Stoffwechselphase für die Mutter dar. Sie dient u.a. dem Anlegen von mütterlichen Energiereserven, hauptsächlich in Form von Lipiden[32]. Dies wird auf eine vermehrte Lipogenese und reduzierte Fettsäureoxidation zurückgeführt[33]. Die angelegten Energiereserven der Mutter decken im späteren Verlauf der Schwangerschaft sowie beim Stillen den maternalen und fetalen Energiebedarf. Zum dritten Trimester findet ein Wechsel zu einem mütterlichen Katabolismus und gleichzeitig fetalen Anabolismus statt. Diese Phase ist durch ein schnelles Wachstum und Anlegen von Energiereserven des Feten gekennzeichnet[32].

Die erhöhte Stoffwechselaktivität während der Schwangerschaft geht dementsprechend mit einem kontinuierlichen Anstieg des Grundumsatzes und einer gesteigerten Glukoseumsetzung einher. Da Glukose das primäre Energiesubstrat der feto-plazentaren Einheit darstellt, finden Regulationen statt um kontinuierlich eine ausreichende Glukosebereitschaft zu gewährleisten[34,35]. Es findet ein Anstieg der endogenen hepatischen Glukoseproduktion (hauptsächlich Glukoneogenese)[32,36] statt und die maternalen Stoffwechselveränderungen begünstigen den Glukoseverbrauch durch den Fetus wie auch die mütterliche Nutzung von alternativen Energiequellen[28,37]. Weiter stellt sich im Verlauf der Schwangerschaft eine progressive periphere Insulinresistenz der Mutter ein, wie auch ein durch eine erhöhte Stimulation der pankreatischen Betazellen bedingter Insulinanstieg[38]. Der Wechsel zur katabolen Phase geht mit einer weiteren Verringerung der peripheren Insulinsensitivität und einer geringeren mütterlichen Blutkonzentration von Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren einher[39-41]. Die diabetogene Wirkung der Schwangerschaft wird dabei auf plazentagängige Hormone und Zytokine zurückgeführt. Es wird ein komplexes Zusammenspiel von Schwangerschaftshormonen wie Östrogene, Progesterone, Glukokortikoide, humanes Plazentalaktogen, plazentares Growth Hormon und Zytokinen (TNF-α, IL-6) diskutiert[42].

Neben den Veränderungen der IL-6- und TNF-α-Werte, erfährt der Stoffwechselmarker Leptin einen kontinuierlichen Anstieg während der Schwangerschaft. Nach der Geburt fallen die Leptinwerte anschließend wieder auf die Ausgangswerte ab[43,44]. Neben dem mütterlichen und fetalen Fettgewebe wird die Hyperleptinämie vor allem auf die fetoplazentare Einheit zurückgeführt[45,46]. In dieser Rolle wird Leptin als zentraler Einflussfaktor auf die fetale Entwicklung und Plazentafunktion diskutiert[47-50]. Darüber hinaus sind erhöhte Leptinspiegel in der Schwangerschaft mit Adipositas und Gestationsdiabetes assoziiert, und eine frühe Hyperleptinämie ist ein Prädiktor für ein erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes[32,51].

Eine weitere Anpassung des Organismus während der Schwangerschaft ist die Modulation des Immunsystems, die mit der Implantation des Fetus beginnt und bis zur Geburt fortwährt. Pro- und antiinflammatorische Prozesse stehen in einem kontrollierten Gleichgewicht, das die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und den Schutz des Fetus gewährleistet[52,53]. Das maternale und fetale Immunsystem arbeiten hierbei sorgfältig kontrolliert[52-54].
Nach heutigem Kenntnisstand sind die zweiseitigen Immunreaktionen zwischen Mutter und feto-plazentarer Einheit allerdings komplexer als es das Konzept des fetalen Allotransplantats initial darstellte[55]. Um eine Alloimmunität zu vermeiden muss die schwangere Frau eine Toleranz gegenüber den väterlichen Antigenen im Kind, als Semi-Allotransplantat, entwickeln. Gleichzeitig muss weiterhin die immunologische Verteidigung gegen Krankheitserreger aufrecht erhalten bleiben[56,57]. Dies geschieht einerseits durch eine veränderte Antigenpräsentation und durch lokale Veränderungen der dezidualen Immunzellen. Zum anderen erfolgt dies durch die lokale und systemische Sekretion von immunregulatorischen Hormonen und Chemo-/Zytokinen. Hierbei fungieren viele der in der Schwangerschaft aktiven Steroidhormone (z.B. Östrogen und Progesteron) und Proteinhormone (z.B. humanes Choriongonadotropin und Prolaktin) als potente Immunmodulatoren[57].

Mor et al. führen die Hypothese an, dass eine Schwangerschaft drei immunologische Phasen umfasst[52,54]. Das erste Trimester der Schwangerschaft sei demzufolge mit einem lokalen Entzündungs-Milieu verbunden. Diese unterstütze die Adhäsion der Blastozyste, die Invasion der Blastozyste und Trophoblasten wie auch die Reorganisation des Gebärmuttergewebes. Eine zweite Phase, während der schnellen Wachstumsphase des Fetus, sei überwiegend entzündungshemmend. Anschließend seien die Wehen und die Geburt erneut mit einer lokalen und systemischen Aktivierung und Mobilisierung von Entzündungszellen verbunden[52,54]. Denn mit Abschluss der fetalen Entwicklung ist das lokale, entzündungsfördernde Milieu für die Einleitung der Wehen und des Geburtsvorganges mit Ausstoßung des Kindes und Abstoßung der Plazenta unerlässlich[54,58,59].

Die immunologischen Phasen werden u.a. durch Signalmoleküle wie Zytokine reguliert. Sie dienen der systemischen und lokalen interzellulären Kommunikation. Das systemische Zytokinprofil der Mutter wird von der systemischen Freisetzung von Blutzellen und anderen Geweben, wie auch von der lokalen Zytokinfreisetzung aus der Plazenta ins mütterliche Blut bestimmt[60]. Jarmund et al. bewerteten die mütterlichen Zytokinwerte vom ersten Trimester bis zur Geburt und darüber hinaus. Die meisten Entzündungszytokine erreichten im ersten Trimester einen Höchstwert, nahmen im zweiten Trimester ab und stiegen gegen Ende des dritten Trimesters wieder an[60]. Im Detail sanken die maternalen IL-6-Werte vom ersten zum zweiten Trimester ab und stiegen gegen Ende des dritten Trimesters auf einen Höchstwert an. Die TNF-α-Werte nahmen dagegen vom ersten Trimester bis zur Geburt kontinuierlich ab[60].

Der Plazenta wird als ebenfalls endokrin aktivem Organ bei der oben aufgeführten metabolischen und inflammatorischen Umprogrammierung eine zentrale Rolle zugeschrieben[61,62]. Wichtig ist allerdings, dass die produzierten Hormone und Zyto-/Chemokine auf Mutter, Kind und Plazenta zurückzuführen sind, die in ständiger Wechselwirkung miteinander stehen[63]. Die metabolisch-inflammatorische Achse einer gesunden Schwangerschaft ist also ein hochkomplexes Konstrukt, in dem mehrere Hauptakteure und mehrere endokrin aktive Kompartimente miteinander in Kontakt stehen. Die

genauen Mechanismen dahinter sind noch nicht vollständig verstanden und der Einfluss auf die feto-maternale Schnittstelle ist noch weitgehend unklar[64].

2.1.2. Die Körperkomposition in der (Spät)Schwangerschaft

Eine gesunde Schwangerschaft ist durch Veränderungen der mütterlichen Körperkomposition geprägt. Bei schlanken wie bei adipösen Frauen kommt es zu einem signifikanten Anstieg der fettreichen wie auch der fettfreien Masse. Im Vergleich zu adipösen Frauen ist die Zunahme der fettreichen Masse bei schlanken Frauen höher als die der fettfreien Masse. Dieser Unterschied konnte trotz signifikantem Anstieg des Ruheenergieverbrauchs um 23 % in beiden Gruppen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, nachgewiesen werden[41]. Die Veränderung der fettfreien Masse ist u.a. auf eine erhöhte Hydratation und hiermit veränderte Dichte des Gewebes zurückzuführen. Zum Zeitpunkt der Geburt wird der Anstieg der fettfreien Masse einerseits auf die zunehmende Größe von Brust und Uterus sowie andererseits auf die zusätzliche Wasseransammlung durch die feto-plazentare Einheit mit Fruchtwasser und das erhöhte mütterliche Plasmavolumen zurückgeführt. Hinzu kommt eine zusätzliche Flüssigkeitsretention in Form von Ödemen aufgrund einer erhöhten renalen Wasserretention und eines erhöhten venösen Drucks in den unteren Extremitäten. Die Dichte der fettfreien Masse verändert sich hierbei progressiv mit fortschreitender Schwangerschaft und weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf.

2.2 Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität wird als jede Körperbewegung definiert, die von Skelettmuskeln erzeugt wird und Energieaufwand erfordert[6,65]. Sie kann quantitativ nach der Intensität (sitzend, leicht, moderat und intensiv) klassifiziert werden[66]. Die Intensitäten wiederum werden meist in metabolische Einheiten (METs) eingeteilt[67] – s.a. Tabelle 1.

Tabelle 1. Klassifikation körperlicher Aktivität nach Intensität[6,67,68]

MET = Verhältnis des Arbeitsstoffwechsels zum Ruhezustand. Entspricht dem Multiplikationsfaktor, um den der Ruhesauerstoffverbrauch unter Belastung erhöht wird. 1 MET entspricht 3,5 ml O^2 pro kg Körpergewicht × Min. (entspricht 4,2 kJ pro kg Körpergewicht und Stunde)

- Leichte körperliche Aktivität entspricht ≤3 METs
- Moderate körperliche Aktivität entspricht 3-6 METs
- Intensive Aktivität entspricht ≥6 METs
- Aktivitäten unter 1,5 METs gelten als inaktiv oder sitzende Aktivität

2.2.1. Adipo-/Myokine

Wie oben bereits aufgeführt übersteigt der Nutzen von körperlicher Aktivität die einhergehende negative Energiebilanz und Gewichtsabnahme. Die protektive Wirkung vor allem gegenüber Krankheiten die mit einem körperlich inaktiven Lebensstil verbunden sind, wird dabei auf den Einfluss von Myokinen zurückgeführt. Dies ist u.a. durch dessen Einfluss auf die metabolisch-inflammatorische Achse bedingt[26]. Neben der allgemeinen Lipolyse wird auch eine Umverteilung der verschiedenen Fettkompartimente und Reduktion der viszeralen Fettgewebsmasse induziert[69,70]. Letztere findet unabhängig von der Gesamtfettmasse und dem BMI statt. Bei schlechterem Entzündungsprofil des viszeralen gegenüber beispielsweise des subkutanen Fettgewebes[71], wird die niedrig-gradige systemische Entzündung reduziert und das metabolische Profil verbessert[72]. Im Gegensatz dazu führt bereits kurzfristige körperliche Inaktivität nachweislich zu einer Anhäufung von viszeralem Fettgewebe bei Nagetieren[73] wie auch beim Menschen[74,75]. IL-6 scheint bei der Vermittlung der

trainingsinduzierten Reduktion der abdominellen Adipositas eine zentrale Rolle einzunehmen[76]. Denn Interventionsstudien konnten nachweisen, dass die erreichte Reduktion der viszeralen Fettgewebsmasse durch eine IL-6-Rezeptorblockade (Tocilizumab) aufgehoben werden konnte[76,77]. Diese Erkenntnisse unterstreichen erneut den oben genannten Zusammenhang zwischen Muskulatur und Fettgewebe bzw. Myokinen und Adipokinen.

Im Zentrum dieser Untersuchung finden sich die Adipo-/Myokine IL-6, TNF-α und Leptin als Repräsentanten der metabolisch-inflammatorischen Achse. Die ausgewählten Adipo-/Myokine stehen mit der metabolisch-inflammatorischen Achse während der Schwangerschaft in Verbindung und weisen zudem eine komplexe Kommunikation untereinander auf[78,79]. Aufgrund der hohen Komplexität wird an dieser Stelle auf die Darstellung weiterer Adipo-/Myokine verzichtet.

2.2.2. Humanes Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 wird als multifunktionales Zytokin, von verschiedenen Zelltypen wie Immunzellen, Endothelzellen, Fibroblasten, Myozyten und Fettgewebe produziert. Es kann als proinflammatorisches Zytokin bei der Aktivierung des Immunsystems bei Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen oder im Rahmen einer Sepsis mit Zytokinsturm mitwirken[80]. Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten und vaskuläre Endothelzellen stellen hierbei die Haupt-Ursprungsgebiete dar[81] und IL-6 induziert die Produktion von Akut-Phase-Proteinen wie CRP in der Leber[82]. Oder es fungiert als antiinflammatorisches Zytokin bei regenerativen Prozessen wie das muskelsezernierte IL-6 bei körperlicher Aktivität. Die unterschiedlichen Funktionen von IL-6 werden einerseits auf den Ursprung und andererseits auf das Signalisierungsparadigma (Klassische vs. Trans-Signalisierung)[80,83] von IL-6 zurückgeführt, das die Sekretion von sIL-6 und sgp130 umfasst[84]. Hierbei wird vermutet, dass IL-6, über den membrangebundenen IL-6R auf Zellen schützende und regenerative Reaktionen bewirkt und über den sIL-6R als proinflammatorisches Zytokin fungiert[83].

IL-6 ist eines der ersten Zytokine, das als Myokin beschrieben wurde. Bei körperlicher Aktivität kann die IL-6-Serum-Konzentration um mehr als das 100-fache ansteigen[85,86]. Die Kombination aus Trainingsart, -intensität und -dauer bestimmt hierbei das Ausmaß des trainingsinduzierten Anstiegs und/oder Rückgangs[87]. Der IL-6-Anstieg wird zum größten Anteil auf die kontrahierende oder aktive Gliedmaße zurückgeführt, wobei die Skelettmuskelzellen selbst die wahrscheinliche Quelle der Produktion sind[87].
Muskelsezerniertes IL-6 wird als Vermittler der trainingsassoziierten und protektiven Wirkung sowohl bei der akuten Trainingseinheit als auch der Trainingsanpassung folgend diskutiert. In Abgrenzung zur akuten Belastung, welche mit einem Peak-artigen IL-6-Serum-Anstieg in Verbindung steht, führt regelmäßiges körperliches Training zu langfristigen Anpassungen[26]. Epidemiologische Studien konnten einen negativen Zusammenhang zwischen dem Umfang regelmäßiger körperlicher Aktivität und dem IL-6-Basal-Blutspiegel darstellen: Umso aktiver und umso mehr körperliche Aktivität, desto niedriger war der IL-6-Basal-Blutspiegel[88-90].

Die Produktion von muskelsezerniertem IL-6 wird ohne erkennbare Entzündungsmarker[27] und unabhängig von einer vorangehenden TNF-α-Produktion beschrieben[91]. IL-6 steigt im Blutkreislauf am stärksten an. Anschließend induziert IL-6 einen Anstieg der anti-inflammatorischen Zytokine IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra) und IL-10 und hemmt die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF-α und IL-1[27]. Einhergehend wird IL-6 der Schutz vor einer Insulinresistenz und Atherogenese nachgesagt[86].

Febbraio et al. führen an, dass muskelsezerniertes IL-6 der Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase bei der Muskelkontraktion dienen könne[87]. Es gibt Hinweise für dessen Rolle bei der Aufrechterhaltung der Glukose-Homöostase während der

Muskelkontraktion. Dabei beeinflusst IL-6 die hepatische Glukoseproduktion und/oder die Glukoseaufnahme in der Muskulatur und trägt zusätzlich auch zur trainingsinduzierten Lipolyse bei[86,87]. Zudem beeinflusst IL-6 die Muskelhypertrophie, Myogenese und Fettsäureablagerung im Muskel[78].

Die metabolische Rolle von IL-6 wird durch die Tatsache unterstrichen, dass das Fettgewebe als weiteres Ursprungsgebiet im Ruhezustand immerhin 10-35 % des IL6-Basalspiegels im Blut ausmacht[92]. Bei fettleibigen Personen und bei einem nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus konnte die Kombination aus erhöhten TNF-α- und IL-6-Spiegeln dargestellt werden[93]. Da TNF-α die Freisetzung von IL-6 induzieren kann, wird TNF-α als Schlüsselelement für die proinflammatorische Rolle von IL-6 diskutiert[86].

Auch während der Schwangerschaft nimmt IL-6 eine wichtige Rolle ein indem es wesentliche Entwicklungsprozesse beeinflusst. Es gibt Hinweise für dessen Einfluss bei der Einnistung des Embryos und der Entwicklung der Plazenta[94]. Zudem scheint IL-6 an immunendokrinen Interaktionen an der feto-maternalen Schnittstelle beteiligt zu sein. So werden dysregulierte IL-6-Werte an der feto-maternalen Schnittstelle und/oder dysregulierte systemische IL-6-Werte mit der Entstehung von Schwangerschaftskomplikationen, wie dem ungeklärten frühen Schwangerschaftsverlust[95-97], Gestationsdiabetes[98] oder Praeeklampsie[99], in Verbindung gebracht[100]. Darüber hinaus wird aufgrund der Bedeutung des proinflammatorischen Nuklearfaktor-KB-Signalweges für die Geburtseinleitung, die Rolle von IL-6 beim Geburtsvorgang diskutiert[54,58,101].

Während die meisten Studien die mütterlichen IL-6-Werte nur zu ausgewählten Zeitpunkten der Schwangerschaft untersuchten, haben Jarmund et al. ein mütterliches Zytokinprofil vom ersten Trimester bis zur Geburt und darüber hinaus erstellt. Die mütterlichen IL-6-Werte sanken vom ersten zum zweiten Trimester ab und stiegen zum Ende des dritten Trimesters auf einen Höchstwert an[60]. Mehrere Studien unterstützen diese Ergebnisse[102-104]. Andere wie die von Austgulen et al.[105] weisen dagegen einen kontinuierlichen Anstieg der mütterlichen IL-6-Werte im Verlauf der Schwangerschaft nach. Die Ergebnisse von Doria et al.[106] wiederum unterschieden sich durch eine gänzlich fehlende signifikante Veränderung der maternalen IL-6-Werte. Passend zu den Hinweisen auf die Bedeutung des proinflammatorischen Nuklearfaktor-KB-Signalweges für die Geburtseinleitung, haben Austgulen et al.[105] und Jarmund et al.[60] einen IL-6-Anstieg um die spontane Entbindung darstellen können.

Nur wenige Studien untersuchten bisher die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die maternalen IL-6-Spiegel in der Schwangerschaft[107,108]. Van Poppel et al.[108] zeigten, dass ein höheres Maß an körperlicher Aktivität zu signifikant höheren maternalen IL-6-Spiegeln in der Schwangerschaft führt. Das Studienkollektiv dieser longitudinalen Studie bestand dabei aus 46 übergewichtigen oder adipösen schwangeren Probandinnen, bei denen die Auswirkung von moderater bis intensiver körperlicher Aktivität auf Veränderungen der maternalen IL-6-Blutspiegel bestimmt wurde. Hierzu wurden zu 3 verschiedenen Zeitpunkten (15., 24. und 32. Schwangerschaftswoche) Blut abgenommen.

Dagegen zeigte die Studie von Acosta-Manzano et al.[107], welche die 17. Schwangerschaftswoche untersuchte, einen positiven nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen intensiver körperlicher Aktivität und maternalen IL-6-Serum-Werten (p=0.06). Diese Studie untersuchte als Querschnittsstudie 50 schwangere Probandinnen mit einer Gewichtsverteilung von Normalgewichtig bis Adipös.

Es gibt aktuell keine Studie, die den Einfluss körperlicher Aktivität verschiedener Intensitäten im 3.Trimester auf die metabolisch-inflammatorische Achse in der Spätschwangerschaft oder um die Geburt untersucht hat.

2.2.3. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α)

TNF-α ist als proinflammatorisches Zytokin vor allem bei Entzündungsreaktionen gegen Infektionen[109] und bei der Entstehung chronisch entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und Atherosklerose bekannt[110]. Darüber hinaus hat TNF-α als Adipozytokin einen zentralen Einfluss auf Stoffwechselprozesse. Es kann den Glukose- und Fettstoffwechsel negativ regulieren[111] und fördert eine Insulinresistenz indem es die GLUT4-Transporter sowie die Insulinrezeptoraktivität reduziert[86]. Die erhöhten TNF-α-Werte bei einem nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus[93] wie auch bei Adipositas treten allgemein in Kombination mit erhöhten IL-6-Werten auf. Außerhalb der Muskulatur besteht eine enge Verbindung der beiden Zytokine bei proinflammatorischen Prozessen[112]. Dabei wird TNF-α als Schlüsselelement bei der proinflammatorischen Rolle von IL-6 diskutiert[86], indem es die trans-IL-6-Kaskade durch Bindung an die Bindungsstelle des Nuklearfaktors Kappa B (NF-κB) des IL-6-Promotors initiiert[113].

Regelmäßige, körperliche Aktivität und eine verbesserte Fitness hingegen steht mit einer allgemeinen Reduktion der systemischen inflammatorischen Marker in Verbindung[88-90]. Während die Zytokinkaskade einer Entzündungsreaktion mit einem TNF-α-Anstieg einhergeht, sind die derzeitigen Ergebnisse zu TNF-α bei körperlicher Aktivität allerdings nicht eindeutig[114]. TNF-α ist in der menschlichen Skelettmuskulatur nachweisbar[115], so dass die Skelettmuskulatur selbst eine mögliche Quelle darstellt. Dennoch wird körperliche Aktivität allgemein nicht mit einem systemischen TNF-α-Anstieg in Verbindung gebracht[114,116]. Der fehlende Anstieg unterstützt die Hypothese, dass TNF-α die Glukoseaufnahme in der Muskulatur hemmt[114] und/oder muskelsezerniertes IL-6 die TNF-α-Produktion während der körperlichen Aktivität hemmt[114]. Zudem würde es die Trennung der IL-6- und TNF-α-Produktion bei körperlicher Aktivität und auch die entzündungshemmende Wirkung von körperlicher Aktivität unterstützen. Dennoch führen intensive oder lang anhaltende körperliche Aktivitäten wie ein hochintensives Intervalltraining (HIT) und/oder Marathon nachweislich zu erhöhten TNF-α-Spiegeln[117]. Einige Wissenschaftler postulieren, dass der TNF-α-Serum-Anstieg bei extremen Leistungen weniger auf die Muskulatur sondern auf andere Mechanismen zurückzuführen sei. Beim Marathon kann eine reduzierte Splanchnikusdurchblutung zu einer Endotoxämie führen, die wiederum zu einem TNF-α-Serum-Anstieg führen könnte[114,118].

Die verschiedenen Rollen von TNF-α werden u.a. auf den Signalisierungsweg zurückgeführt. Die unterschiedlichen TNF-α-Rezeptoren stimulieren unterschiedliche intrazelluläre Signalwege. So können einerseits Entzündungen und Gewebedegeneration oder andererseits Geweberegeneration und zelluläres Überleben gefördert werden[83].

Als wichtiger Regulator normaler Zellfunktionen beeinflusst TNF-α lebenswichtige biologische Prozesse wie die Apoptose[119]. Dies ist auch im Rahmen einer gesunden Schwangerschaft essentiell, weil sie bei der Regulierung des Überlebens der Trophoblastzellen der Plazenta entscheidend ist[120]. Darüber hinaus kann TNF-α in der Schwangerschaft von der Plazenta produziert werden und spielt eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz während der Schwangerschaft[121]. Die Expression von TNF-α-Rezeptoren ist in der Plazenta von Frauen mit Gestationsdiabetes höher[122]. Weiter wurden erhöhte TNF-α-Werte mit Schwangerschaftsverlust[123] und Präeklampsie[124] in Verbindung gesetzt.

Der Verlauf der mütterlichen TNF-α-Blutkonzentrationen während einer gesunden Schwangerschaft wird ambivalent dargestellt. Das Zytokinprofil von Jarmund et al. zeigte einen kontinuierlichen Abfall der mütterlichen TNF-α-Werte vom ersten Trimester bis zur Geburt[60]. Dies wird durch die Ergebnisse von Doria et al.[106] unterstützt, die eine signifikante Reduktion der TNF-α-Werte zwischen dem 1. und 3.Trimester darstellten. Im Gegensatz dazu

präsentierten Nayak et al.[125] Ergebnisse, welche einen signifikanten Anstieg von TNF-α zwischen dem 1. und 3.Trimester darlegten. Die Ergebnisse von Ross et al.[126] untersuchten den Verlauf der TNF-α-Werte zwischen dem 2. und 3.Trimester und waren durch die 2 Studiengruppen, die gebildet wurden, innerhalb einer Publikation ambivalent. Die eine Studiengruppe präsentierte einen signifikanten Anstieg der TNF-α-Werte, während die andere keine signifikante Veränderung darstellte. Passend zu letzterem konnten auch Stokkeland et al.[102] keine signifikante Veränderungen von TNF-α darstellen, allerding hier zwischen dem 1. und 2.Trimester.

Bislang haben nur wenige Studien die Auswirkungen regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die TNF-α-Spiegel während der Schwangerschaft untersucht[64,108,127]. Van Poppel et al.[108] konnten signifikant höhere TNF-α-Spiegel in der 15. Schwangerschaftswoche bei Schwangeren mit erhöhter körperlicher Aktivität (moderat bis intensiv) darstellen. Im Gegensatz dazu wiesen Clapp et al.[127] nach, dass körperlich aktive Teilnehmerinnen zu mehreren Messzeitpunkten (11., 24. und 36. Schwangerschaftswoche) niedrigere TNF-α-Spiegel aufwiesen als Teilnehmerinnen, die ihre körperliche Aktivität verringerten oder inaktiv waren. Acosta-Manzano et al.[64] fanden ebenfalls niedrigere TNF-α-Werte in der aktiven, schwangeren Gruppe; diese wurden in der 35.Schwangerschaftswoche dargestellt und waren allerdings nach Anpassung für andere potenzielle Störfaktoren nicht signifikant ($p = 0.06$).

2.2.4. Leptin

Leptin ist ein Hormon und Adipozytokin, das überwiegend von Fettgewebszellen produziert und ins Blut sezerniert wird. Die zirkulierenden Leptinspiegel reflektieren die Größe der Fettgewebsmasse, signalisieren dem Gehirn den Status der Energiespeicher und regulieren so die Energiehomöostase. Über einen membranständigen Leptin-Rezeptor im Hypothalamus wirkt Leptin direkt appetit- und gewichtsregulierend[128]. Darüber hinaus beeinflusst es eine Reihe an peripheren Zellen, die den Leptin-Rezeptor exprimieren. Darunter befinden sich Adipozyten, Muskel-, Blut-, Endothel-, Endometrium-, Plazenta- und Nabelschnurzellen[129-132]. Es beeinflusst Immunität und Entzündungen[133], wie auch die weibliche Fortpflanzungsachse.

Leptinwerte von schwangeren Frauen sind im Vergleich zu denen von nicht-schwangeren Frauen nachweislich erhöht[134]. Sie steigen in der Schwangerschaft kontinuierlich an und fallen nach der Entbindung wieder auf den Ausgangswert vor der Schwangerschaft ab[43,44]. Das zweite und dritte Trimester ist durch einen 1,5-2 fachen Anstieg der Leptinwerte im Vergleich zum ersten Trimester gekennzeichnet[135]. Neben dem mütterlichen und fetalen Fettgewebe, sind die erhöhten Leptinwerte hauptsächlich auf die Plazenta zurückzuführen[45,46]. Es wird vermutet, dass die hohen Werte zusätzlich dadurch aufrecht erhalten werden, dass die Ausscheidung von Leptin durch dessen Bindung an den vermehrt vorkommenden löslichen Leptin-Rezeptor ObRe verzögert wird[136]. Gleichzeitig stellt sich eine Leptinresistenz ein, die auf einen Rückgang der hypothalamischen ObRb-Expression zurückgeführt wird[137]. Die Resistenz gegen die anorexigene Wirkung von Leptin sichert die Speicherung von Fettgewebe in der anabolen Stoffwechselphase und ermöglicht die Lipidmobilisierung in der katabolen Stoffwechselphase der Mutter. So ist trotz Hyperleptinämie eine adäquate Nährstoffaufnahme und Versorgung der feto-plazentaren Einheit gewährleistet[138,139].

Leptin ist essentiell für die Entwicklung einer gesunden Schwangerschaft. Es beteiligt sich an der fetalen Entwicklung und einer angemessenen Plazentafunktion, indem es Prozesse wie die plazentare Angiogenese, die Immunmodulation und den plazentaren Nährstofftransport beeinflusst[47-50]. Leptinderegulationen hingegen stehen im Zusammenhang mit Gestationspathologien wie PCOS oder Fehlgeburten[140]. Zudem stehen höhere Leptinwerte im ersten und zweiten Trimester mit der Entwicklung eines Schwangerschaftsdiabetes in Verbindung[141], während regelmäßige körperliche Aktivität während der Schwangerschaft mit einer günstigen Senkung der Leptinwerte in Verbindung steht[127,142].

2.3. Fragestellung

Ziel dieser Pilotstudie war es, den Einfluss körperlicher Aktivität verschiedener Intensitäten auf die metabolisch-inflammatorische Achse während der Spätschwangerschaft zu ermitteln[7]. Hierzu wurde der Einfluss von körperlicher Aktivität verschiedener Intensitäten (leicht, moderat, intensiv) und/oder sitzendem Verhalten sowie der Körperkomposition auf die maternalen Adipo-/Myokine Leptin, IL-6 und TNF-α während oder kurz nach der Geburt untersucht. Weiter wurde durch Abnahme der Mutter-Kind-Blutpaare bei der Geburt, der Einfluss auf die feto-maternale Schnittstelle untersucht[7].

3. Publikation

Dieser Teil wird durch die Publikation „Relationship between Physical Activity and the Metabolic, Inflammatory Axis in Pregnant Participants" (s. Anhang) ersetzt[7]. Die wichtigsten Ergebnisse der Publikation sind zusätzlich in Abbildungen zusammengefasst (s. Anhang).

International Journal of
Environmental Research and Public Health

MDPI

Article

Relationship between Physical Activity and the Metabolic, Inflammatory Axis in Pregnant Participants

Adeline Bockler [1,*,†], Nina Ferrari [2,3,†], Clara Deibert [4], Anne Flöck [5], Waltraut M. Merz [5], Ulrich Gembruch [5], Christina Ehrhardt [3], Jörg Dötsch [6] and Christine Joisten [3]

1 Department of General Internal Medicine/Cardiology, Marienhof Hospital, Rudolf-Virchow-Str. 7–9, 56073 Koblenz, Germany
2 Cologne Center for Prevention in Childhood and Youth/Heart Center Cologne, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany; nina.ferrari@uk-koeln.de
3 Department for Physical Activity in Public Health, Institute of Movement and Neurosciences, German Sport University Cologne, Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Cologne, Germany; ehrhardt@nutrition-affairs.de (C.E.); c.joisten@dshs-koeln.de (C.J.)
4 Department of Pediatric, DRK Hospital Kirchen, Bahnhofstraße 24, 57548 Kirchen, Germany; clara_deibert@web.de
5 Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, University Bonn Medical School, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; anne.floeck@ukb.uni-bonn.de (A.F.); waltraut.merz@ukb.uni-bonn.de (W.M.M.); ulrich.gembruch@ukb.uni-bonn.de (U.G.)
6 Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne and University of Cologne, Robert-Koch-Str. 16, 50931 Cologne, Germany; joerg.doetsch@uk-koeln.de
* Correspondence: bockler.adeline@gmail.com
† Adeline Bockler and Nina Ferrari contributed equally to this work.

check for updates

Citation: Bockler, A.; Ferrari, N.; Deibert, C.; Flöck, A.; Merz, W.M.; Gembruch, U.; Ehrhardt, C.; Dötsch, J.; Joisten, C. Relationship between Physical Activity and the Metabolic, Inflammatory Axis in Pregnant Participants. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 13160. https://doi.org/10.3390/ijerph182413160

Academic Editors: Sarah M. Camhi and Morgan N. Clennin

Received: 18 October 2021
Accepted: 10 December 2021
Published: 14 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Physical activity (PA) during pregnancy is beneficial for mother and child. Little is known regarding the effects of PA on specific adipokines/myokines and their impact during pregnancy. This study investigates the correlation between PA during late pregnancy, body composition, and maternal levels of leptin, IL-6, and TNF-α at delivery. In a cross-sectional study of 91 pregnant participants (mean age 33.9 ± 4.6 years) without gestational diabetes mellitus or preeclampsia, anthropometric data and blood samples were taken at delivery. PA during the third trimester was measured via the Pregnancy Physical Activity Questionnaire. Activities were ranked by intensity: sedentary (<1.5 metabolic equivalent (METs)), light (1.5–3.0 METs), moderate (3.0–6.0 METs), and vigorous activity (>6.0 METs). Leptin at delivery correlated positively with body composition and negatively with light PA intensity. Sedentary behaviour showed a positive correlation with IL-6 levels at delivery. Moderate activity during the last trimester, sedentary activity levels, and body composition had the greatest influence on maternal IL-6 at delivery. Completed weeks of pregnancy, moderate and light PA, and sedentary activity had the greatest influence on maternal TNF-α at delivery. PA during late pregnancy potentially affects circulating (adipo-)/myokines. Further studies are needed to examine causal relationships and the impact on maternal and new-born health.

Keywords: pregnancy; myokine; adipokine; physical activity

1. Introduction

The benefits associated with physical activity during pregnancy for both maternal and new-born health are supported by research [1–4]. For example, regular physical activity during pregnancy has been linked to reduced risk of weight gain [5], hypertension [6], diabetes [5,6], back pain [7], mood disorders [8,9], large for gestational age [3], premature birth [3], and caesarean sections [2]. In 2020, the World Health Organization (WHO) updated physical activity and sedentary behaviour guidelines [10]. Pregnant individuals are encouraged to perform at least 150 min of moderate-intensity aerobic physical activity throughout the week. Moreover, pregnant individuals should limit the amount of time

spent sedentary, and replacing sedentary behaviour with physical activity of any intensity (light, moderate, or vigorous) provides health benefits [10].

These effects may be explained by changes in metabolic and cardiovascular processes in which so-called myokines appear to play a crucial role. Similar to adipokines released by (visceral) fat mass, myokines are a variety of chemokines, peptides, and cytokines associated with adaptive processes such as glucose and/or lipid metabolism, atrophy/hypertrophy, and the cross talk between muscles and other organ systems, including fatty tissue, immune system, liver, brain, etc. [11].

In 1994, leptin was the first adipokine to be described [12]. It plays a central role in the regulation of energy balance and food intake as well as in controlling immunity and inflammation [13]. While leptin is primarily secreted by adipose tissue, it is also released by skeletal muscle [14,15]. The specific mechanisms remain unclear. It appears that leptin partitions the fatty acids away from storage in skeletal muscle and into utilisation [16]. During pregnancy, higher levels of leptin in the first and second trimesters have been associated with the development of gestational diabetes [17], whereas regular physical activity during pregnancy has been associated with a beneficial decrease of leptin levels [18].

Due to its central regulatory functions in both tissues, IL-6 is also known as adipomyokine. In contrast to its pro-inflammatory effect as an adipocytokine, as a myokine, IL-6 may influence muscle hypertrophy, myogenesis, and fatty acid deposition in the muscle [19]. Additionally, IL-6 may act systemically, for example, by increasing exercise-induced glucose release in the liver [11]. The combination of exercise type, intensity, and duration determines the magnitude of exercise-induced increases or decreases in plasma IL-6 levels [20–22]. Only two studies have investigated the effects of IL-6 in pregnant individuals with regard to physical activity [23,24]. Van Poppel et al. [23] showed that higher levels of physical activity resulted in significantly higher levels of IL-6, measured at various time points during pregnancy (15, 24, and 32 weeks of pregnancy). In contrast, Acosta-Manzano et al. [24] found no significant relationship between vigorous physical activity and IL-6 at 17 weeks of gestation, after adjusting for potential confounders. Increased levels of IL-6 in physically active pregnant individuals likely represent IL-6 originating from the muscles, which appears to be anti-inflammatory, associated with increased levels of lipolysis and fatty acid metabolism and the suspension of TNF-α. In addition, these increased IL-6 levels may be related to improved insulin sensitivity [25]. However, the precise relationships between physical activity, IL-6, and inflammation remains unclear.

Similar to IL-6, TNF-α acts as an adipo-myokine. As an adipokine, TNF-α may negatively regulate many aspects of glucose and lipid metabolism [26]. Local actions of TNF-α may impact whole-body insulin sensitivity through increased free fatty acid and altered adipokine production [26]. As a myokine, TNF-α may act as an energy sensor and may inhibit myoblast differentiation among other functions [19]. Regarding physical activity, regular physical activity does not result in changes to TNF-α levels in the blood, in contrast to engaging in intense levels of physical activity (e.g., high-intensity interval training (HIT)) or long-lasting physical activity (e.g., marathons), which both lead to increased TNF-α levels [20]. To date, few studies have investigated the effect of regular physical activity on TNF-α levels during pregnancy [23,27,28]. In contrast to Van Poppel et al. [23], who only reported decreased TNF-α levels at the beginning of pregnancy, Clapp and Kiess [27] demonstrated that participants who were physically active during pregnancy showed lower TNF-α levels than participants who decreased their physical activity levels or who were inactive. Acosta-Manzano et al. [28] also found reduced TNF-α levels in the active group during pregnancy; however, when adjusting for other potential confounders, these differences became non-significant.

Little is known regarding different physical activity intensities; therefore, the present study aims to investigate the correlation between the amount and intensity of physical activity (light, moderate, vigorous, or sports exercise) and/or sedentary behaviour, body composition, and maternal levels of the adipokine leptin and the myokines IL-6 and TNF-α at delivery.

2. Materials and Methods

This study was performed as a cross-sectional analysis at the Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, University Hospital Bonn (Germany), in cooperation with the German Sport University Cologne (Germany), between December 2013 and April 2014, as previously described [29,30]. A total sample of 91 participants was obtained, with all participants between 36 and 41 weeks of gestation. Exclusion criteria included participants who experienced premature birth before 36 weeks of gestation, multiple births, participants with psychiatric disorders, participants with gestational diabetes mellitus, participants with preeclampsia, participants with missing information on gestational diabetes or preeclampsia, participants with insufficient knowledge of German, and any cases in which any illness of the fetus was known in advance.

Ethical approval for this study was obtained from the University Hospital Bonn (Ethics reference number: 269/13). The study was conducted in accordance with the ethical principles of medical research on humans (Declaration of Helsinki) and the World Medical Association. All study participants signed informed consent forms affirming their voluntary participation.

2.1. Anthropometric Data

The following participant information was retrieved from either medical files or health insurance cards: age, height, weight (both before gestation and at present), parity, ethnicity, level of education, smoking behaviour, incidence of gestational diabetes, incidence of preeclampsia, birth procedure and complications during pregnancy.

The prenatal maternal body mass index (BMI) was calculated using the following formula: body weight (kg)/(body height (m))^2. Weight changes during pregnancy were generated from participant medical files and were computed using the difference between the weight measured at the most recent pregnancy medical check-up during pregnancy and the weight before gestation.

In addition, on the day after delivery, two further measurements were obtained. The first was the upper arm and thigh circumference, on the right side, using a non-flexible measuring tape with an accuracy of 0.1 cm. Second, the skinfold thickness for various body parts, including the triceps, hips, front axillary line at the height of the tenth rib, and rectus femoris, was evaluated using a Harpenden Skinfold Caliper (John Bull British Indicators Ltd., Harpenden, UK) with an accuracy of 0.2 mm and constant contact pressure (10 g/mm^2). Each body part was measured three times, and a mean value was obtained. The upper arm and thigh fat mass were estimated based on the circumference of each limb and the mean skinfold thickness, using the following formula: UFE = C $\times$ (TS/2) and TUA = C2/(4π), where UFE is the upper arm/thigh fat area estimate; C is the upper arm/thigh circumference; TS is the triceps skinfold thickness; and TUA is the total upper arm [31].

2.2. Selected Laboratory Parameters

A maternal venous blood sample (7.5 mL serum tube, S-Monovette, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) was obtained, in a non-fasting state, upon admission to the delivery room. New-born blood samples (6 mL) were drawn from the placental area of the umbilical cord at the same time for each participant, immediately after the clamping of the cord and before delivery of the placenta.

The samples were stored for a maximum of 48 h at 0.4 °C, centrifuged (4000 rpm for 10 min at 4 °C in a Hettich MR20 centrifuge (Tuttlingen, Germany)), and the serum was pipetted and moved to a new tube for storage. The samples were then stored at −20 °C until evaluation.

Leptin was measured by a direct sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, kit from MERCK/Millipore KGaA, Darmstadt, Germany), according to the manufacturer's instructions, using a TECAN reader (Nano Quant infinite M200 Pro, Männedorf,

Switzerland). A seven-point standard curve was generated, with a minimum detection level of 0.78 ng/mL.

TNF-α and IL-6 were measured by a multiplex immunoassay (eBioscience, San Diego, CA, USA) and read using a Luminex 200 reader (Luminex, Austin, TX, USA). A seven-point standard curve was generated on each plate, with minimum detection levels of 9.1 and 6.01 pg/mL for TNF-α and IL-6, respectively (calculated with Bio-Plex Manager 6.1, Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

2.3. Questionnaire

Levels of physical activity and sedentary behaviour during the third trimester were recorded retrospectively, using the semi-quantitative Pregnancy Physical Activity Questionnaire [32]. The questionnaire included 32 items which can be categorised as follows: household/caregiving (13 activities), occupational (5 activities), sports/exercise (8 activities), transportation (3 activities), and inactivity (3 activities). Responses were provided according to six options: none, <0.5 h/day, 0.5 to almost 1 h/day, 1 to almost 2 h/day, 2 to almost 3 h/day, and $\geq$3 h/day. The questionnaire contained two blank spaces for the addition of other activities. Each activity was assigned a metabolic equivalent (MET) for pregnant participants, which represents the metabolic rate for a given activity compared to the resting rate of the body. Each MET was multiplied by the number of minutes reported for each activity to obtain the energy consumed (MET-hours/week) for each activity [32,33]. Activities were ranked by intensity: sedentary (<1.5 METs), light (1.5–3.0 METs), moderate (3.0–6.0 METs), and vigorous activity (>6.0 METs). Sport-related activity was also determined, in min per week, based on the eight questions in the sports/exercise section of the Pregnancy Physical Activity Questionnaire. Participants completed the questionnaire themselves and had the option of completing it before delivery (e.g., at induction of labour) or one day after delivery.

2.4. Statistical Analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Mean values and standard deviations (SD) were calculated using descriptive statistics to present anthropometric and lifestyle data. Statistical significance was defined as a p-Value of <0.05. All confidence intervals (CIs) were estimated at the 95% level. Correlations were used to find meaningful relationships among the data. Multiple linear regression analyses were performed to analyse individual factors impacting leptin, IL-6, and TNF-α levels at delivery.

The initial model included the following variables: maternal age, completed weeks of pregnancy, weight before pregnancy, BMI before pregnancy, weight gain during pregnancy, upper arm circumference, thigh circumference, total upper arm volume, upper arm fat percentage, sports activity (min/week), total activity (METs), sedentary activity (METs), light-intensity activity (METs), and moderate-intensity activity (METs).

The number of cases may vary in the following result section. In some cases, the evaluated blood parameters were below the detection limit and were therefore not included in the analysis. In other cases, the questionnaire was not completely filled out, or the measurement of body composition could not be performed.

3. Results

The mean gestational age was 38.9 $\pm$ 1.3 weeks of gestation (minimum 36 weeks of gestation; maximum 41 weeks of gestation). Maternal anthropometric and lifestyle data as well as obstetric and new-born data are displayed in Tables 1 and 2. The mean maternal and umbilical-cord blood sample results are shown in Table 3.

Table 1. Maternal anthropometric and lifestyle data.

Parameter	N	Mean ± SD/n (%)	Minimum	Maximum
Maternal Age (years)	91	33.9 ± 4.6	18.0	43.6
Weight before pregnancy (kg)	91	68.5 ± 15.9	48.0	146.0
Height (cm)	91	168.4 ± 7.1	149.0	186.0
BMI before pregnancy (kg/m^2)	91	24.2 ± 5.3	17.1	49.4
Maternal BMI classes				
underweight (<18.5 kg/m^2)		3 (3.3)		
normal weight (18.5–24.9 kg/m^2)		62 (68.1)		
overweight (25–29.9 kg/m^2)		14 (15.4)		
obese (>30 kg/m^2)		12 (13.2)		
Weight gain during pregnancy (kg)	91	15.4 ± 5.5	4.0	30.3
Upper arm circumference (cm)	87	27.2 ± 3.7	18.0	41.0
Thigh circumference (cm)	82	50.4 ± 7.4	35.0	73.0
Total upper arm area (cm^2)	87	59.9 ± 17.1	25.8	133.8
Upper arm fat area (cm^2)	86	29.6 ± 13.4	7.4	106.1
Total activity 3rd trimester (METs)	84	267.6 ± 122.1	33.0	559.0
Sedentary activity 3rd trimester (METs)	84	90.9 ± 45.0	5.5	194.1
Light-intensity activity 3rd trimester (METs)	84	102.0 ± 58.5	0	259.9
Moderate-intensity activity 3rd trimester (METs)	84	74.3 ± 80.8	0	332.6
Sports exercise (min/week)	80	119.6 ± 117.0	0	465.0

Legend: BMI = Body Mass Index; MET = metabolic equivalent.

Table 2. Obstetric and new-born data.

Parameter	N	Mean ± SD/n (%)	Minimum	Maximum
Mode of delivery				
Normal vaginal delivery		44 (48.4)		
Instrumental vaginal delivery		4 (4.4)		
Elective caesarean section		34 (37.4)		
Emergency caesarean section		9 (9.9)		
Neonatal data				
Male sex		35 (38.5)		
Female sex		56 (61.5)		
Birthweight (g)	91	3406.2 ± 473.2	2150.0	4450.0
Length (cm)	91	51.1 ± 2.5	45.0	56.0
Head circumference (cm)	91	35.2 ± 1.3	31.0	38.0
5 min Apgar score ≥ 8		91 (100)		
5 min Apgar score ≥ 9		91 (100)		

Table 3. Maternal and umbilical cord blood sample results.

Blood Sample Results	N	Mean ± SD	Minimum	Maximum
Maternal leptin (ng/mL) at delivery	85	22.8 ± 17.1	1.0	83.3
Maternal IL-6 (pg/mL) at delivery	20	35.7 ± 31.1	9.7	147.2
Maternal TNF-α (pg/mL) at delivery	47	15.3 ± 4.2	4.8	25.0
Umbilical cord leptin (ng/mL)	85	9.4 ± 7.7	1.1	41.1
Umbilical cord IL-6 (pg/mL)	28	80.4 ± 180.2	5.9	926.6
Umbilical cord TNF-α (pg/mL)	68	25.8 ± 7.8	10.4	39.4

Total activity during the third trimester was calculated at 267.6 ± 122.1 METs. The participants stated that they had been physically active for an average of 119.6 ± 117.0 min per week (Table 1). Thus, only 33.8% (n = 27) of the study participants met the WHO activity recommendations.

3.1. Leptin

For maternal body composition, positive correlations were identified between leptin at delivery and upper arm circumference (r = 0.485, $p \leq 0.001$), between leptin at delivery and total upper arm area (r = 0.476, $p \leq 0.001$) and between leptin at delivery and upper arm fat area estimate (r = 0.475, $p \leq 0.001$) (see Supplementary Figure S1).

Negative correlations were identified between leptin at delivery and sports exercise performance (r = −0.264, $p = 0.022$) and between leptin at delivery and light-intensity activity (r = −0.241, $p = 0.032$) (see Supplementary Figure S2). No correlation was found between leptin at delivery and sedentary activity. Furthermore, no correlation was found between maternal and umbilical cord leptin levels.

The final model of the multiple linear regression contained the following variables: maternal age (β coefficient: −0.194, $p = 0.041$); BMI before pregnancy (β coefficient: 1.248, $p \leq 0.001$); weight before pregnancy (β coefficient: −0.627, $p = 0.006$); weight gain during pregnancy (β coefficient: 0.268, $p = 0.010$); and sports exercise (β coefficient: −0.159, $p = 0.090$). These variables explain 51.4% of the variance ($r^2 = 0.514$, Table 4).

Table 4. Multiple linear regression: maternal leptin at delivery as an outcome variable (first and final model).

	Model	Beta	*p*-Value	R^2
1	Maternal age (year)	−0.213	0.046	0.540
	Completed weeks of pregnancy (weeks)	−0.100	0.367	
	Weight before pregnancy (kg)	−0.640	0.018	
	BMI before pregnancy (kg/m^2)	1.064	<0.001	
	Weight gain during pregnancy (kg)	0.255	0.056	
	Upper arm circumference (cm)	0.433	0.630	
	Thigh circumference (cm)	0.079	0.662	
	Total upper arm area (cm^2)	−0.522	0.586	
	Upper arm fat area (cm^2)	0.243	0.244	
	Sedentary activity 3rd trimester (METs)	−0.026	0.800	
	Light-intensity activity 3rd trimester (METs)	−0.052	0.665	
	Moderate-intensity activity 3rd trimester (METs)	−0.043	0.740	
	Sports exercise (min/week)	–0.144	0.191	

Table 4. *Cont.*

	Model	Beta	*p*-Value	R^2
11	Maternal age (year)	−0.194	0.041	0.514
	Weight before pregnancy (kg)	−0.627	0.006	
	BMI before pregnancy (kg/m^2)	1.248	<0.001	
	Weight gain during pregnancy (kg)	0.268	0.010	
	Sports exercise (min/week)	−0.159	0.090	

Legend: BMI = Body Mass Index; MET = metabolic equivalent.

3.2. IL-6

No correlation was found between IL-6 levels at delivery and body composition at delivery (upper arm circumference, total upper arm area, and upper arm fat area).

According to the physical activity data, no correlation was found between IL-6 at delivery and total activity, sports exercise, light-intensity activity, or moderate activity. However, there was a tendency towards a negative correlation between IL-6 at delivery and moderate-intensity activity (r = −0.435, p = 0.055) (see Supplementary Figure S3A). A positive correlation was identified between IL-6 at delivery and sedentary activity (r = 0.477, p = 0.033) (see Supplementary Figure S3B). A positive correlation was found between maternal and umbilical cord IL-6 levels at delivery (r = 0.651, p = 0.042), although it needs to be taken into account that there was a very reduced sample size (n = 10).

The final model of the multiple linear regression contained the following variables: weight before pregnancy (β coefficient: 0.860, $p \leq 0.001$); thigh circumference (β coefficient: 0.776, $p \leq 0.001$); total upper arm area (β coefficient: −1.419, $p \leq 0.001$); moderate activity (β coefficient: −0.452, p = 0.002); and sedentary activity (β coefficient: 0.225, p = 0.082). These variables explain 84.0% of the variance (r^2 = 0.840, Table 5).

Table 5. Multiple linear regression: maternal IL-6 at delivery as an outcome variable (first and final model).

	Model	Beta	*p*-Value	R^2
1	Maternal age (year)	0.046	0.848	0.897
	Completed weeks of pregnancy (weeks)	−0.243	0.344	
	Weight before pregnancy (kg)	0.923	0.108	
	BMI before pregnancy (kg/m^2)	−0.394	0.440	
	Weight gain during pregnancy (kg)	0.108	0.656	
	Upper arm circumference (cm)	0.270	0.914	
	Thigh circumference (cm)	1.057	0.032	
	Total upper arm area (cm^2)	−2.260	0.460	
	Upper arm fat area (cm^2)	0.695	0.367	
	Sedentary activity 3rd trimester (METs)	0.201	0.305	
	Light-intensity activity 3rd trimester (METs)	−0.235	0.459	
	Moderate-intensity activity 3rd trimester (METs)	−0.489	0.049	
	Sports exercise (min/week)	0.004	0.984	
9	Weight before pregnancy (kg)	0.860	<0.001	0.840
	Thigh circumference (cm)	0.776	<0.001	
	Total upper arm area (cm^2)	−1.419	<0.001	
	Sedentary activity 3rd trimester (METs)	0.225	0.082	
	Moderate-intensity activity 3rd trimester (METs)	–0.452	0.002	

Legend: BMI = Body Mass Index; MET = metabolic equivalent.

3.3. TNF-α

No correlation was found between TNF-α levels at delivery and body composition (upper arm circumference, total upper arm area, and upper arm fat area). A positive correlation was found between TNF-α levels at delivery and moderate activity (r = 0.370, $p = 0.013$) (see Supplementary Figure S4). No correlations were found between TNF-α at delivery and other intensities of physical activity (total activity, sedentary, light or sports exercise). A negative correlation was identified between TNF-α at delivery and the maternal age (r = −0.335, $p = 0.021$). Furthermore, no correlation was found between maternal and umbilical cord TNF-α levels.

The final model of the multiple linear regression contained the following variables: completed weeks of pregnancy (β coefficient: 0.297, $p = 0.045$); light activity (β coefficient: −0.363, $p = 0.023$); sedentary activity (β coefficient: 0.293, $p = 0.042$); and moderate activity (β coefficient: 0.697, $p \leq 0.001$). These variables explain 40.0% of the variance ($r^2 = 0.400$, Table 6).

Table 6. Multiple linear regression: maternal TNF-α at delivery as an outcome variable (first and final model).

	Model	Beta	*p*-Value	R^2
1	Maternal age (year)	−0.240	0.153	0.527
	Completed weeks of pregnancy (weeks)	0.224	0.205	
	Weight before pregnancy (kg)	0.172	0.724	
	BMI before pregnancy (kg/m^2)	0.502	0.333	
	Weight gain during pregnancy (kg)	0.115	0.527	
	Upper arm circumference (cm)	0.896	0.525	
	Thigh circumference (cm)	−0.359	0.249	
	Total upper arm area (cm^2)	−1.381	0.383	
	Upper arm fat area (cm^2)	0.283	0.486	
	Sedentary activity 3rd trimester (METs)	0.233	0.159	
	Light-intensity activity 3rd trimester (METs)	−0.336	0.101	
	Moderate-intensity activity 3rd trimester (METs)	0.545	0.012	
	Sports exercise (min/week)	−0.047	0.782	
10	Completed weeks of pregnancy (weeks)	0.297	0.045	0.400
	Sedentary activity 3rd trimester (METs)	0.293	0.042	
	Light-intensity activity 3rd trimester (METs)	−0.363	0.023	
	Moderate-intensity activity 3rd trimester (METs)	0.697	<0.001	

Legend: BMI = Body Mass Index; METs = metabolic equivalent.

4. Discussion

To our knowledge, the present study is the first to examine the association between various levels of physical activity intensity during pregnancy and leptin, IL-6, and TNF-α levels at delivery and to consider which lifestyle factors may influence the levels of these adipokines/myokines.

Our study results indicate that increased physical activity was significantly associated with reduced leptin levels at delivery and moderate physical activity at the end of pregnancy was associated with a tendency towards lower maternal IL-6 concentrations. Sedentary behaviour was associated with IL-6 and TNF-α, not with leptin levels at delivery. All chosen parameters were influenced in different ways by gestational age and pregravid BMI.

Regarding leptin, our results are consistent with two different studies describing a comparable inverse relationship between physical activity and leptin levels [18,27].

As described above, Clapp et al. demonstrated a nearly linear increase in leptin levels as the pregnancy progressed; however, this progression was reduced by exercise at all time points [27]. Additionally, Ning et al. [18] demonstrated that mean leptin levels were lower in women with the highest levels of physical activity (>12.8 h/week) and energy expenditure (>70.4 MET-hours/week), compared to inactive women during early pregnancy (on average, 12–13 weeks of gestation). The positive correlation between physical activity and lower leptin levels at delivery in our study may also be explained by the beneficial influence of physical activity on body composition. Thus, leptin levels at delivery were associated with upper arm fat area and pregravid weight or BMI. High leptin levels in the first and second trimesters of pregnancy have been associated with the development of gestational diabetes [16]; thus, these findings emphasise the importance of healthy lifestyle behaviour before and during pregnancy.

More inconsistent are our findings on IL-6 and physical activity when compared to the literature [23,24]. Increased levels of physical activity during pregnancy have been associated with increased IL-6 concentrations in maternal blood [23]. Similarly, Acosta-Manzano et al. [24] suggest in their study that pregnant women with greater levels of vigorous physical activity might present higher IL-6 concentrations, although this association only tended to be significant ($p = 0.06$).

However, methodological differences between the studies and our results must be considered. Physical activity was recorded by questionnaire, from which the respective intensities were derived. In contrast, Van Poppel et al. [23] and Acosta-Manzano et al. [24] objectively measured physical activity using actigraphs/accelerometers, which allow a more precise assessment. In addition, the timing of the blood sample varied from our study (at delivery) to others (32 weeks of pregnancy [23] or 17 weeks of pregnancy [24]). However, because the authors of the previous studies did not provide precise information regarding the frequency, intensity, duration or timing between physical exercise performance and blood sample collection, comparisons are limited. Higher IL-6 levels have been observed in more active women, as noted by Van Poppel et al. [23] and in tendency by Acosta-Manzano et al. [24]; this finding might be explained by muscle-secreted IL-6. Methodologically, this is a challenge to demonstrate clearly, unless a blood sample is taken immediately before or after physical exertion. However, because the timing of blood samples obtained by the previous studies was not clearly described, only speculation is possible. In addition, these positive correlations have only been identified in studies examining high-intensity/vigorous physical activity. Moderate physical activity was reported to have no effects on IL-6 concentrations [24].

Moreover, we found a positive correlation between maternal and umbilical cord IL-6 levels at delivery. The interpretation must take into account that the data refer to a very small sample size. Therefore, any potential clinical consequences of this positive correlation between maternal and umbilical cord IL-6 levels can only be speculated.

In our study, IL-6 was associated with sedentary behaviour. Indeed, elevated levels of the adipokine IL-6 during pregnancy have been associated with various diseases in pregnancy, such as preeclampsia [34] and gestational diabetes [35]. Therefore, our results support the WHO recommendation [10] that time spent sedentary be limited. Replacing sedentary behaviour with physical activity of any intensity appears to be important.

This is partially supported by our findings regarding TNF-α, although our results are inconsistent. Higher levels of moderate physical activity in the third trimester were associated with higher TNF-α levels at delivery. In contrast, studies by Van Poppel et al. [23] and Acosta-Manzano et al. [28] reported reduced TNF-α levels in active pregnant individuals. This may be due to the time period because no further available studies have examined the effects of physical activity on TNF-α levels during late pregnancy. Rather, studies have focused on sedentary behaviour which have been positively associated with higher TNF-α levels at 32 weeks of gestation [36].

Limitations

The present study has several limitations in addition to those already discussed. First, the present work had a cross-sectional design, which generally excludes investigation of cause–effect relationships. Although the original sample was quite large (without excluding participants with gestational diabetes and preeclampsia), including more than 100 subjects, it was not sufficiently large to generate subgroup analyses. Furthermore, participants were only recruited from the obstetric unit of the University of Bonn Medical School. Therefore, our sample may not be representative of the general population. Moreover, the increased occurrence of specific subpopulations, such as increased interest in study participation among health-conscious individuals with good fitness, cannot be ruled out. Furthermore, the number of analysable samples varied greatly. This was mainly due to the fact that blood parameters, especially IL-6 and TNF-α, were below the detection limit and therefore not included in the analysis. IL-6 and TNF-α are sensitive and respond rapidly to confounding variables such as improper sample storage, although we attempted to minimise these factors. Moreover, both IL-6 and TNF-α have short half-lives, which may have influenced our results. In addition, samples were taken only once—at the point of entrance to the delivery room when other factors, such as stress, time delay in blood collection, mode of delivery, etc., may have influenced the cytokine levels. There is some evidence in the literature that the mode of delivery may impact the level of maternal IL-6 or TNF-α at delivery [37,38]. In contrast, Kiriakopoulos et al. [39] did not find any statistically significant differences between the vaginal delivery group and the elective caesarean section group during the first stage of labour, which is comparable with our time point of blood sample collection. Moreover, a comparison between mode of delivery and blood parameters in our study showed no significant differences (data not shown).

In addition, a questionnaire was used to assess participants' physical activity levels. Subjective measurements are widely used in epidemiological studies as they are low-cost and easy to obtain; however, their validity is limited [40]. More objective measurement methods, such as actigraphy, are clearly more precise. In future studies, a combination of objective and subjective physical activity measurements should be included.

5. Conclusions

In conclusion, our study shows that increased physical activity in the third trimester was associated with more favourable leptin and IL-6 levels at the time of delivery, in addition to pregravid BMI and weight gain. Meanwhile, increased sedentary activity was associated with increased IL-6 and TNF-α levels at delivery. Although we cannot draw a direct dose–response relationship with the present work, it nonetheless provides important evidence regarding the influence of physical activity on selected biomarkers and thus on the health of pregnant individuals. Therefore, our findings emphasise the WHO's call for sufficient physical activity and limited sedentary activities during pregnancy. Additionally, further studies on the exercise secretome during pregnancy are needed to gain a better understanding of the role of myokines and adipokines, especially with regard to changes in the metabolic, inflammatory axis of the mother during pregnancy and the resulting effects on the unborn child.

Supplementary Materials: The following are available online at https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph182413160/s1, Figure S1: Correlation between maternal body composition and maternal leptin level at delivery (ng/mL). Figure S2: Correlation between maternal physical activity and maternal leptin level at delivery (ng/mL). Figure S3: Correlation between maternal physical activity and maternal IL-6 level at delivery (pg/mL). Figure S4: Correlation between maternal physical activity and maternal TNF-α level at delivery (pg/mL).

Author Contributions: Conceptualisation, N.F., W.M.M. and C.J.; data curation, N.F., A.F., W.M.M. and C.E.; formal analysis, A.B. and N.F.; investigation, C.D. and A.F.; methodology, N.F., A.F., W.M.M. and C.J.; writing—original draft, A.B., N.F. and C.J.; writing—review and editing, U.G., C.E. and J.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University Bonn Medical School (protocol code: 269/13 and date of approval: 30 September 2013).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: We gratefully appreciate the Förderverein des Herzzentrums Köln for their support. Furthermore, we thank hospital staff including doctors, nurses, and midwives for their valuable work throughout the study. Moreover, we thank all women who participated in the study. We are also grateful to Iris Paffenholz for helping us process blood samples. We would also like to thank Linda Wittler for critically reviewing the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ferrari, N.; Joisten, C. Impact of physical activity on course and outcome of pregnancy from pre- to postnatal. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2021**, *75*, 1698–1709. [CrossRef]
2. Veisy, A.; Mohammad Alizadeh Charandabi, S.; Hematzadeh, S.; Mirghafourvand, M. Effect of prenatal aerobic exercises on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Nurs. Open* **2021**, *8*, 2301–2317. [CrossRef]
3. Chen, Y.; Ma, G.; Hu, Y.; Yang, Q.; Deavila, J.M.; Zhu, M.J.; Du, M. Effects of maternal exercise during pregnancy on perinatal growth and childhood obesity outcomes: A meta-analysis and meta-regression. *Sports Med.* **2021**, *51*, 2329–2347. [CrossRef]
4. Diaz-Burrueco, J.R.; Cano-Ibanez, N.; Martin-Pelaez, S.; Khan, K.S.; Amezcua-Prieto, C. Effects on the maternal-fetal health outcomes of various physical activity types in healthy pregnant women. A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2021**, *262*, 203–215. [CrossRef]
5. Da Silva, S.G.; Ricardo, L.I.; Evenson, K.R.; Hallal, P.C. Leisure-time physical activity in pregnancy and maternal-child health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Sports Med.* **2017**, *47*, 295–317. [CrossRef]
6. Davenport, M.H.; Ruchat, S.M.; Poitras, V.J.; Jaramillo Garcia, A.; Gray, C.E.; Barrowman, N.; Skow, R.J.; Meah, V.L.; Riske, L.; Sobierajski, F.; et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **2018**, *52*, 1367–1375. [CrossRef]
7. Davenport, M.H.; Marchand, A.A.; Mottola, M.F.; Poitras, V.J.; Gray, C.E.; Jaramillo Garcia, A.; Barrowman, N.; Sobierajski, F.; James, M.; Meah, V.L.; et al. Exercise for the prevention and treatment of low back, pelvic girdle and lumbopelvic pain during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **2019**, *53*, 90–98. [CrossRef]
8. Nakamura, A.; van der Waerden, J.; Melchior, M.; Bolze, C.; El-Khoury, F.; Pryor, L. Physical activity during pregnancy and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **2019**, *246*, 29–41. [CrossRef]
9. Sheffield, K.M.; Woods-Giscombe, C.L. Efficacy, feasibility, and acceptability of perinatal yoga on women's mental health and well-being: A systematic literature review. *J. Holist. Nurs.* **2016**, *34*, 64–79. [CrossRef]
10. Bull, F.C.; Al-Ansari, S.S.; Biddle, S.; Borodulin, K.; Buman, M.P.; Cardon, G.; Carty, C.; Chaput, J.P.; Chastin, S.; Chou, R.; et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br. J. Sports Med.* **2020**, *54*, 1451–1462. [CrossRef]
11. Benatti, F.B.; Pedersen, B.K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11*, 86–97. [CrossRef]
12. Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **1994**, *372*, 425–432. [CrossRef]
13. Ramos-Lobo, A.M.; Donato, J., Jr. The role of leptin in health and disease. *Temperature* **2017**, *4*, 258–291. [CrossRef]
14. Wolsk, E.; Mygind, H.; Grondahl, T.S.; Pedersen, B.K.; van Hall, G. Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine* **2012**, *60*, 667–673. [CrossRef]
15. Wang, J.; Liu, R.; Hawkins, M.; Barzilai, N.; Rossetti, L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* **1998**, *393*, 684–688. [CrossRef]
16. Wolsk, E.; Mygind, H.; Grondahl, T.S.; Pedersen, B.K.; van Hall, G. The role of leptin in human lipid and glucose metabolism: The effects of acute recombinant human leptin infusion in young healthy males. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, 1533–1544. [CrossRef]
17. Bao, W.; Baecker, A.; Song, Y.; Kiely, M.; Liu, S.; Zhang, C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metab. Clin. Exp.* **2015**, *64*, 756–764. [CrossRef]
18. Ning, Y.; Williams, M.A.; Butler, C.L.; Muy-Rivera, M.; Frederick, I.O.; Sorensen, T.K. Maternal recreational physical activity is associated with plasma leptin concentrations in early pregnancy. *Hum. Reprod.* **2005**, *20*, 382–389. [CrossRef]
19. Li, F.; Li, Y.; Duan, Y.; Hu, C.A.; Tang, Y.; Yin, Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2017**, *33*, 73–82. [CrossRef]
20. Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8*, 457–465. [CrossRef]

21. Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* **2008**, *88*, 1379–1406. [CrossRef]
22. Mikkelsen, U.R.; Couppe, C.; Karlsen, A.; Grosset, J.F.; Schjerling, P.; Mackey, A.L.; Klausen, H.H.; Magnusson, S.P.; Kjaer, M. Life-long endurance exercise in humans: Circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech. Ageing Dev.* **2013**, *134*, 531–540. [CrossRef]
23. Van Poppel, M.N.; Peinhaupt, M.; Eekhoff, M.E.; Heinemann, A.; Oostdam, N.; Wouters, M.G.; van Mechelen, W.; Desoye, G. Physical activity in overweight and obese pregnant women is associated with higher levels of proinflammatory cytokines and with reduced insulin response through interleukin-6. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 1132–1139. [CrossRef]
24. Acosta-Manzano, P.; Acosta, F.M.; Femia, P.; Coll-Risco, I.; Segura-Jimenez, V.; Diaz-Castro, J.; Ochoa-Herrera, J.J.; Van Poppel, M.N.M.; Aparicio, V.A. Association of sedentary time and physical activity levels with immunometabolic markers in early pregnancy: The GESTAFIT project. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2020**, *30*, 148–158. [CrossRef]
25. Golbidi, S.; Laher, I. Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes. *J. Nutr. Metab.* **2013**, *2013*, 285948. [CrossRef]
26. Cawthorn, W.P.; Sethi, J.K. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 117–131. [CrossRef]
27. Clapp, J.F., 3rd; Kiess, W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2000**, *182*, 300–306.
28. Acosta-Manzano, P.; Coll-Risco, I.; Van Poppel, M.N.M.; Segura-Jimenez, V.; Femia, P.; Romero-Gallardo, L.; Borges-Cosic, M.; Diaz-Castro, J.; Moreno-Fernandez, J.; Ochoa-Herrera, J.J.; et al. Influence of a concurrent exercise training intervention during pregnancy on maternal and arterial and venous cord serum cytokines: The GESTAFIT project. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1862. [CrossRef]
29. Deibert, C.; Ferrari, N.; Flöck, A.; Merz, W.; Gembruch, U.; Lehmacher, W.; Ehrhardt, C.; Graf, C. Adipokine-myokine-hepatokine compartment-system in mothers and children: An explorative study. *Contemp. Clin. Trials Commun.* **2016**, *3*, 1–5.
30. Flock, A.; Weber, S.K.; Ferrari, N.; Fietz, C.; Graf, C.; Fimmers, R.; Gembruch, U.; Merz, W.M. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology* **2016**, *63*, 191–197. [CrossRef]
31. Rolland-Cachera, M.F.; Brambilla, P.; Manzoni, P.; Akrout, M.; Sironi, S.; Del Maschio, A.; Chiumello, G. Body composition assessed on the basis of arm circumference and triceps skinfold thickness: A new index validated in children by magnetic resonance imaging. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *65*, 1709–1713. [CrossRef]
32. Chasan-Taber, L.; Schmidt, M.D.; Roberts, D.E.; Hosmer, D.; Markenson, G.; Freedson, P.S. Development and Validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2004**, *36*, 1750–1760. [CrossRef]
33. Ainsworth, B.E.; Haskell, W.L.; Herrmann, S.D.; Meckes, N.; Bassett, D.R., Jr.; Tudor-Locke, C.; Greer, J.L.; Vezina, J.; Whitt-Glover, M.C.; Leon, A.S. 2011 Compendium of Physical Activities: A second update of codes and MET values. *Med. Sci. sports Exerc.* **2011**, *43*, 1575–1581. [CrossRef]
34. Lau, S.Y.; Guild, S.J.; Barrett, C.J.; Chen, Q.; McCowan, L.; Jordan, V.; Chamley, L.W. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2013**, *70*, 412–427. [CrossRef]
35. Hassiakos, D.; Eleftheriades, M.; Papastefanou, I.; Lambrinoudaki, I.; Kappou, D.; Lavranos, D.; Akalestos, A.; Aravantinos, L.; Pervanidou, P.; Chrousos, G. Increased maternal serum interleukin-6 concentrations at 11 to 14 Weeks of gestation in low risk pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: Development of a prediction model. *Horm. Metab. Res.* **2016**, *48*, 35–41. [CrossRef]
36. Nayak, M.; Peinhaupt, M.; Heinemann, A.; Eekhoff, M.E.; van Mechelen, W.; Desoye, G.; van Poppel, M.N. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine* **2016**, *88*, 91–98. [CrossRef]
37. Malamitsi-Puchner, A.; Protonotariou, E.; Boutsikou, T.; Makrakis, E.; Sarandakou, A.; Creatsas, G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum. Dev.* **2005**, *81*, 387–392. [CrossRef]
38. Haghshenas Mojaveri, M.; Mohammadzadeh, I.; Al-Sadat Bouzari, Z.; Akbarian Rad, Z.; Haddad, G.; Alizadeh-Navaei, R. The comparison of serum interleukin-6 of mothers in vaginal and elective cesarean delivery. *Caspian J. Intern. Med.* **2014**, *5*, 223–226.
39. Kiriakopoulos, N.; Grigoriadis, S.; Maziotis, E.; Philippou, A.; Rapani, A.; Giannelou, P.; Tsioulou, P.; Sfakianoudis, K.; Kontogeorgi, A.; Bakas, P.; et al. Investigating stress response during vaginal delivery and elective cesarean section through assessment of levels of cortisol, Interleukin 6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1). *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1112. [CrossRef]
40. Shephard, R.J. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br. J. Sports Med.* **2003**, *37*, 197–206; discussion 206. [CrossRef]

4. Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand stellt die von uns durchgeführte Studie die erste dar, die den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität verschiedener Intensitäten während dem 3.Trimester einer Schwangerschaft und Veränderungen ausgewählter Adipo-/Myokine bei der Entbindung untersucht[7].

Zunächst erreichten 33,8 % (n=27) unseres Patientenkollektivs die WHO-Empfehlungen zu körperlicher Aktivität während der Schwangerschaft. Auch wenn unsere Zahlen die Angaben anderer Studien[19-22] (mit jeweils 15,8%[20] , 16 %[21] oder 20,3%[22]) diskret übersteigen, bestätigen unsere Ergebnisse den bereits angeführten Mangel an körperlicher Aktivität während der Schwangerschaft[7].

Leptin

Unsere Ergebnisse zeigten eine inverse Korrelation zwischen leichter körperlicher Aktivität und den mütterlichen Leptinwerten bei der Entbindung[7]. Somit unterstützen unsere Ergebnisse die Erkenntnisse, dass regelmäßige körperliche Betätigung während der Schwangerschaft mit einer günstigen Senkung der Leptinwerte in Verbindung steht[127,142].
Clapp et al.[127] wies eine Reduktion des schwangerschaftsbedingten Leptinanstiegs bei aktiven, schwangeren Frauen mit regelmäßigem, körperlichen Training im Vergleich zu schwangeren Frauen ohne regelmäßiges Training zu mehreren Messzeitpunkten (11., 24. und 36. Schwangerschaftswoche) nach. Ning et al.[142] wies in der Frühschwangerschaft (12. bis 13. Schwangerschaftswoche) niedrigere Leptinwerte bei den schwangeren Frauen mit der höchsten körperlichen Aktivität (>12,8 Stunden/Woche) und dem höchsten Energieverbrauch (>70,4 MET-Stunden/Woche) im Vergleich zu inaktiven Frauen nach. Beide Studien belegen den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und den mütterlichen Leptinwerten ohne die Intensität der Aktivitäten mit einzubeziehen. Unsere Ergebnisse weisen auf einen Unterschied verschiedener Intensitäten hin. Hierzu gibt es derzeit keine Studien zum Vergleich. Zudem unterscheidet sich unsere Studie durch den Zeitpunkt der Blutentnahme von den genannten Studien. Unsere Ergebnisse bestätigen den Zusammenhang zwischen leichter körperlicher Aktivität und einer Reduktion der schwangerschaftsbedingten Hyperleptinämie auch in der Spätschwangerschaft.
Unsere Ergebnisse ergaben keine Verbindung zwischen den Leptinwerten von Mutter und Kind bei der Entbindung[7]. Dennoch gibt es Hinweise für eine Verbindung zwischen den mütterlichen und fetalen Leptinwerten mit einhergehender frühzeitiger Modulation des fetalen Stoffwechsels, z.B. durch die Übertragung einer erhöhten Insulinresistenz[143]. Zudem stehen Gestationspathologien wie PCOS und/oder Fehlgeburten mit Leptinderegulationen in Verbindung[140]. Beide Punkte unterstreichen die Wichtigkeit der Ergebnisse für die Gesundheit von Mutter und Kind.
Aufgrund der allgemein bekannten Verbindung zwischen Leptin und Fettgewebe[128], könnten die beobachteten Leptinveränderungen auch auf eine trainingsinduzierte Verringerung von Fettgewebe zurückzuführen sein.

Dementsprechend stellten unsere Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen der maternalen Körperkomposition und den maternalen Leptinwerten bei der Geburt dar. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Oberarmfettanteil sowie dem Oberarmumfang und den mütterlichen Leptinwerten bei der Geburt. Außerdem konnte die Nutzung der multiplen linearen Regression den BMI vor der Schwangerschaft und die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft als positive Prädiktoren für die maternalen Leptinwerte identifizieren[7].
Die Ergebnisse stimmen mit denen von Schubring et al. überein, die eine signifikante Korrelation zwischen maternalen Leptinwerten und dem BMI in der Schwangerschaft nachwiesen. Im Detail konnte die Arbeitsgruppe von Schubring et al. einen starken Korrelationskoeffizienten zwischen Leptin und dem BMI (r = 0.81) in der 6. bis 8.Schwangerschaftswoche darstellen. Dieser sank mit zunehmendem Gestationsalter und war

bei der Geburt nur noch schwach (r = 0.50) nachweisbar[44]. Die Abnahme des Korrelationskoeffizienten mit fortschreitender Schwangerschaft könnte auf die zunehmende Rolle der Plazenta bei der Leptinproduktion zurückzuführen sein[45].
Der dargestellte Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und den maternalen Leptinwerten bei der Geburt in unseren Ergebnissen[7] führen wir auf den einhergehenden Anstieg von Fettgewebe zurück. Es ist bekannt, dass neben der Plazenta mütterliches Fettgewebe weiterhin an der Leptinproduktion teilnimmt[45,46]. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Erkenntnisse für den Zeitpunkt um die Geburt.

Sesshaftes Verhalten war nach unseren Ergebnissen nicht mit den Leptinwerten bei der Geburt assoziiert[7]. Dies widerspricht der Studie von Nayak et al.[125], die einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten sitzenden Tätigkeit und erhöhten Leptinspiegeln in der 32. Schwangerschaftswoche darstellte[125]. Die schwangerschaftsbedingte Hyperleptinämie hat ihren Höhepunkt nachweislich um die Geburt und fällt postpartal erneut ab[43,44]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten deshalb durch den Zeitpunkt der Blutabnahme beeinflusst sein. Darüber hinaus untersuchten Nayak et al. ausschließlich schwangere Frauen, die übergewichtig (BMI ≥25 kg/m^2) oder fettleibig (BMI ≥30 kg/m^2) waren. Aufgrund der engen Verbindung zwischen Leptin und der Fettgewebsmasse[128], könnte die Körperkomposition des Studienkollektivs zu anderen Ergebnissen beigetragen haben.

IL-6

Unsere Studie stellte eine signifikant positive Korrelation zwischen sitzendem Verhalten und den maternalen IL-6-Werten bei der Entbindung dar[7]. Vorangehende Studien stellten den Zusammenhang zwischen körperlicher Inaktivität und einem ungünstigem Entzündungsprofil bei nichtschwangeren Proband*innen bereits mehrfach dar[75,88-90]. Körperliche Inaktivität geht mit einer Zunahme von viszeralem Fettgewebe einher[75]. Die von uns dargestellten erhöhten IL-6-Werte bei erhöhter sitzender Tätigkeit könnten das ungünstige Entzündungsprofil darstellen, das mit dem Anstieg von viszeralem Fettgewebe entsteht. Die von uns identifizierten Einflussfaktoren auf die maternalen IL-6-Werte unterstützen diese Hypothese. Denn die Nutzung der multiplen linearen Regression ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der maternalen Körperkomposition (Gewicht vor der Schwangerschaft, Oberschenkelumfang) und maternalen IL-6-Werten bei der Entbindung[7].

Die Wichtigkeit von IL-6 während der Schwangerschaft ist durch dessen Rolle bei der Geburt[60,105] und bei Schwangerschaftskomplikationen[98,99] unbestritten. Unsere Daten unterstützen somit die Empfehlungen der WHO[144], sitzende Tätigkeiten während der Schwangerschaft durch körperliche Aktivität jeglicher Intensität zu ersetzen.

Wenige Studien haben den Zusammenhang zwischen sitzender Aktivität und IL-6 in der Schwangerschaft untersucht. Nayak et al.[125] stellten einen Zusammenhang zwischen erhöhter sitzender Aktivität und niedrigeren IL-6-Werten in der 24. Schwangerschaftswoche und keinen signifikanten Zusammenhang in der 32. Schwangerschaftswoche dar[125]. Im Unterschied zu unserer Studie, untersuchten Nayak et al. ausschließlich schwangere Frauen, die übergewichtig (BMI ≥25 kg/m^2) oder fettleibig (BMI ≥30 kg/m^2) waren. Da fettleibige Frauen während der gesamten Schwangerschaft nachweislich signifikant höhere IL-6-Serum-Werte aufweisen, sind andere Ausgangswerte zu erwarten[104]. Die Körperkomposition könnte ein möglicher Einflussfaktor darstellen und die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Passend zu den obigen Ergebnissen konnten wir eine negative Korrelation zwischen moderater körperlicher Aktivität und den maternalen IL-6-Werten darstellen. Diese waren allerdings nur tendenziell signifikant (r = −0.435, p = 0.055). Die derzeit vorhandenen Studien hierzu unterscheiden sich in ihren Ergebnissen von unseren[107,108].
Van Poppel et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einem signifikanten Anstieg der maternalen IL-6-Serum-Werte[108]. Die IL-6-Werte waren bei Frauen

mit einem hohen Anteil an moderater bis intensiver körperlicher Aktivität im Vergleich zu denen mit einem niedrigeren Anteil in der 15., 24. und 32. Schwangerschaftswoche erhöht. Auch Acosta-Manzano et al. beschrieben erhöhte maternale IL-6-Serum-Werte bei höherer intensiver körperlicher Aktivität. Die positive Korrelation war hierbei allerdings nur tendenziell signifikant ($r = 0.269$, $p = 0.06$)[107]. Die Ergebnisse beider Studien beziehen sich auf ausgewählte Intensitäten körperlicher Aktivität (moderat bis intensiv). Insgesamt unterscheidet sich neben den Ergebnissen auch die Methodik der beiden Studien von unserer, was den direkten Vergleich einschränkt. Während unsere Blutentnahmen um die Geburt stattfanden, untersuchten die beiden anderen Studien jeweils Blutentnahmen in der 15., 24. und 32. Schwangerschaftswoche[108] und in der 15. bis 17. Schwangerschaftswoche[107]. In Anbetracht der unterschiedlichen immunologischen Phasen der Schwangerschaft[52,54], vermuten wir eine trimesterspezifische Interaktion zwischen körperlicher Aktivität und ausgewählten Adipo-/Myokinen. Letztere würden durch das entsprechende Entzündungsprofil beeinflusst werden. Die Veröffentlichungen von Van Poppel et al.[108] und Acosta-Manzano et al.[107] machen keine genauen Angaben über die Häufigkeit, Intensität, Dauer oder Zeitpunkt zwischen der körperlichen Aktivität und den Blutentnahmen. Der Ursprung des gemessenen IL-6-Wertes bleibt mit den zur Verfügung stehenden Informationen unbekannt. Auch bei zahlreichen Belegen über einen signifikanten IL-6-Serum-Anstieg durch Muskeltraining bei nicht-schwangeren Proband*innen[87,145-147], kann über den Ursprung der erhöhten IL-6-Werte nur spekuliert werden. Die Herkunft hätte durch Blutabnahmen direkt vor und nach der Aktivität belegt werden können.

Im Gegensatz dazu haben mehrere Studien eine inverse Korrelation zwischen regelmäßiger, körperlicher Aktivität sowie verbesserter Fitness und Entzündungsmarkern inklusive IL-6 dargestellt[88-90]. Diese Studien untersuchten nicht-schwangere Proband*innen über einen längeren Zeitraum und zeigten den Einfluss körperlicher Aktivität auf die IL-6-Basalblutwerte. Aufgrund des Zeitpunktes der Blutentnahme um die Geburt und mit Abstand zur körperlichen Aktivität, könnten unsere Ergebnisse im Sinne der IL-6-Basalblutwerte interpretiert werden. Dementsprechend könnten unsere Ergebnisse einen Hinweis für eine Verbesserung des Entzündungsmarkers IL-6 durch moderate körperliche Aktivität auch in der Spätschwangerschaft darstellen. So würden die Ergebnisse die Empfehlungen der WHO[144] unterstützen, welche körperliche Aktivität moderater Intensität auch während der Schwangerschaft empfiehlt.

Um Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und mütterlichen IL-6-Werten darzustellen, wurde die multiple lineare Regression genutzt. Das endgültige Modell stellte einen Zusammenhang zwischen der Körperkomposition (Gewicht vor der Schwangerschaft, Oberschenkelumfang, Gesamtoberarmfläche), körperlicher Aktivität (moderate Aktivität) sowie Inaktivität (sitzende Tätigkeit) und den mütterlichen IL-6-Werten bei der Geburt dar. Die genannten Variablen erklärten mit 84,0% einen großen Anteil der Varianz[7]. Dies unterstreicht den hohen Stellenwert von körperlicher Aktivität/Inaktivität und Körperkomposition mit einhergehendem metabolisch-inflammatorischem Profil vor und während der Schwangerschaft.

TNF-α

Auch wenn unsere Ergebnisse zu TNF-α teils uneinheitlich sind, wird ein Zusammenhang zwischen sitzender Aktivität und den maternalen TNF-α-Werten um die Geburt gezeigt[7]. Dies wird durch Nayak et al. bestätigt, die eine signifikant positive Korrelation zwischen sitzender Aktivität und den TNF-α-Werten in der 32. Schwangerschaftswoche präsentierten[125]. Außerdem konnten wir in diesem Kontext die Kombination aus erhöhten IL-6-Serum-Werten und TNF-α-Serum-Werten darstellen. Beide Biomarker werden als Adipozytokine während der Schwangerschaft mit Schwangerschaftskrankheiten wie Präeklampsie[124,148] und Gestationsdiabetes[121,122,149] in Verbindung gebracht. In diesem Sinne interpretieren wir unsere

Ergebnisse als Unterstützung für die Empfehlungen der WHO[144], welche sich dafür aussprechen sitzende Tätigkeiten während der Schwangerschaft zu reduzieren und durch körperliche Aktivität jeglicher Intensität zu ersetzen.

Darüber hinaus ergaben unsere Ergebnisse eine signifikant positive Korrelation zwischen körperlicher Aktivität moderater Intensität und den maternalen TNF-α-Werten bei der Entbindung[7]. Van Poppel et al.[108] konnten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter körperlicher Aktivität (moderat bis intensiv) und erhöhten maternalen TNF-α-Werten in der 15. Schwangerschaftswoche darstellen. In der 24. und 32. Schwangerschaftswoche konnten keine signifikanten Veränderungen von TNF-α zwischen den beiden Gruppen dargestellt werden. Im Gegensatz dazu berichteten Acosta-Manzano et al.[64] über niedrigere TNF-α-Werte in der 35. Schwangerschaftswoche bei körperlich aktiven Schwangeren im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Unterschiede könnten auf den Zeitraum der Blutentnahme zurückzuführen sein, da bisher keine weiteren verfügbaren Studien die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die TNF-α-Spiegel in der Spätschwangerschaft untersucht haben. Stattdessen konzentrierten sich die Studien auf sitzende Tätigkeiten, die mit höheren TNF-α-Spiegeln in der 32. Schwangerschaftswoche in Verbindung gebracht wurden[125].

Die Nutzung der multiplen linearen Regression identifizierte moderate körperliche Aktivität als positiver Prädiktor für die mütterlichen TNF-α-Werte um die Geburt. Allerdings wurde leichte, körperliche Aktivität als negativer Prädiktor identifiziert[7]. Nicht nur unsere Ergebnisse, sondern auch die derzeitige Literatur zum Einfluss körperlicher Aktivität auf TNF-α ist uneinheitlich[114]. Während körperliche Aktivität in der nicht-schwangeren Bevölkerung allgemein nicht mit einem systemischen TNF-α-Anstieg in Verbindung steht[114,116], führen extreme Leistungen bei intensiver oder lang anhaltender körperlicher Aktivität nachweislich zu erhöhten TNF-α-Spiegeln[117]. Da die zugrundeliegenden Mechanismen nach wie vor unklar sind, könnte die Uneinheitlichkeit unserer Ergebnisse auf die unterschiedlichen Intensitäten (leichte vs. moderate körperliche Aktivität) zurückzuführen sein. Alternativ könnten die uneinheitlichen Ergebnisse auch auf bisher unbekannte Einflussfaktoren zurückzuführen sein.

Mütterliches Blut und Nabelschnurblut

Die Entbindung stellt eine einzigartige Gelegenheit dar um Nabelschnurblut und so den Transfer von Adipo-/Myokinen zwischen Mutter und Kind zu untersuchen. Unsere Daten untersuchten jeweils das venöse Serum von Mutter und Nabelschnur. Venöses Blut bewegt sich hierbei von der Plazenta zum Fetus hin. Unsere Ergebnisse ergaben eine positive Korrelation zwischen den mütterlichen und den Nabelschnur-IL-6-Blutwerten bei der Geburt. Da die Daten allerdings auf einer sehr kleinen Stichprobengröße (n=10) beruhen, interpretieren wir die Aussage über eine mögliche klinische Relevanz als Spekulation.
Darüber hinaus wurde keine Korrelation zwischen den TNF-α- oder Leptin-Werten im mütterlichen Blut und im Nabelschnurblut dargestellt[7].
Andere Studien berichten, dass proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF-α) die normale Plazenta nicht passieren[150]. Dennoch konnten Acosta-Manzano et al.[64] im Nabelschnurblut der körperlich aktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere arterielle IL-6- und venöse TNF-α-Werte nachweisen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, könnte dies bedeuten, dass TNF-α-Veränderungen der Mutter auf das Kind übertragbar wären. Die Rolle von TNF-α bei einer Reihe an Gestationspathologien[121,123,124] unterstreicht die Wichtigkeit der Ergebnisse für Mutter und Kind. Zudem könnten diese Ergebnisse auf einen möglichen Interventionsansatz hinweisen. Darüber hinaus wird postuliert, dass Bewegung die fetale Zyto-/Myokinproduktion, hier durch arterielles IL-6 dargestellt, beeinflusst[64]. Die klinische Relevanz wird erneut durch die zentrale Rolle von IL-6 bei dem Geburtsvorgang[60,105] und Gestationspathologien[98,99] unterstrichen.

4.1 Methodische Limitationen und Implikationen für künftige Forschung

Durch die Auswahl des Studiendesigns als Querschnittsstudie stellt die Studie eine Momentaufnahme dar und schließt damit Ursache-Wirkungsbeziehungen aus. Unser Kollektiv bestand ursprünglich aus über 100 Probandinnen. Wir würden bei erneuter Durchführung eine größere Anzahl an Probandinnen rekrutieren um Subgruppenanalysen durchführen zu können. Zudem ist die Repräsentativität für die Allgemeinbevölkerung durch unsere Kohorte einerseits durch die Anzahl der Probandinnen, andererseits dadurch limitiert, dass wir unsere Probandinnen in der geburtshilflichen Abteilung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn rekrutiert haben. Ein vermehrtes Auftreten einer bestimmten Subpopulation, wie z.B. das erhöhte Auftreten von besonders gesundheitsbewussten Frauen mit Interesse an Sport und Fitness, kann nicht ausgeschlossen werden.
IL-6 und TNF-α sind empfindlich und reagieren schnell auf Störfaktoren wie unsachgemäße Probenlagerung und beide Laborwerte haben eine kurze Halbwertszeit. Auch bei höchster Sorgfalt bei der Asservierung und Lagerung unserer Proben, um die oben genannten Faktoren zu minimieren, mussten einige Proben an IL-6 und TNF-α von der Analyse ausgeschlossen werden, wenn diese unterhalb der Nachweisgrenze waren.

Die Blutwerte wurden einmal bei der Entbindung im Kreißsaal entnommen. Hier kann der Einfluss von Faktoren wie u.a. Stress oder Zeitverzögerung der Blutentnahme aus medizinischen Gründen auf die Zytokinwerte nicht ausgeschlossen werden. Weiter stellt die Spätschwangerschaft eine besondere immunologische Phase mit physiologischen Zytokinveränderungen dar. Aufgrund der zeitlichen Nähe der Blutabnahme zur Geburt kann eine Zytokinveränderung im Sinne der Austreibungsphase nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden[54,101]. In der Literatur gibt es einige Hinweise darauf, dass die Art der Entbindung einen Einfluss auf den mütterlichen IL-6- oder TNF-α-Spiegel bei der Entbindung haben kann[151,152]. Entgegen diesen Ergebnissen fanden Kiriakopoulos et al.[153] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit vaginaler Entbindung und der Gruppe mit elektivem Kaiserschnitt während der ersten Phase der Wehen, die mit unserem Zeitpunkt der Blutentnahme vergleichbar ist. In unserer Studie zeigte der Vergleich zwischen der Art der Entbindung und den Blutparametern keine signifikanten Unterschiede[7].

Bei erneuter Durchführung sollte ein zusätzlicher Fokus auf die zeitlichen Abstände der Blutentnahmen zur körperlichen Aktivität sowie zur Entbindung gelegt werden. Blutabnahmen direkt vor und nach der körperlichen Aktivität belegen den Ursprung von IL-6 aus der Muskulatur. Zusätzliche Blutabnahmen mit zeitlichem Abstand zur körperlichen Aktivität und Entbindung könnten auf den IL-6-Blutbasalspiegel hinweisen. Der Vergleich mit den Blutabnahmen während und/oder nach der Geburt könnten Hinweise auf die Zytokinveränderungen durch die Entbindung geben.

Die Bewertung körperlicher Aktivität während der Schwangerschaft stellt nach wie vor eine anspruchsvolle und komplexe Aufgabe dar, was die Verwendung eines geeigneten Messinstrumentes unterstreicht. Bei der Datenerhebung der körperlichen Aktivität der einzelnen Probandinnen wurde ein semiquantitativer, retrospektiver Fragebogen verwendet[1]. Die Art der subjektiven Messung ist in epidemiologischen Studien verbreitet, weil sie einfach praktisch anwendbar und kostengünstig ist; ihre Aussagekraft ist jedoch begrenzt[154]. Auch wenn der PPAQ aufgrund einer ausreichenden Reliabilität und Validität hierzu empfohlen wird[155], würden wir bei einer erneuten Durchführung der Studie die Messung des Aktivitätsniveaus zusätzlich durch ein objektives Messverfahren, wie z.B. die Aktigraphie, ergänzen.

Aufgrund der modifizierten Körperkomposition während der Schwangerschaft im Vergleich zur nicht-schwangeren Bevölkerung mit Abweichungen des Gesamtkörperwassers, erfordern Messverfahren der Körperzusammensetzung schwangerschaftsspezifische Korrekturen. Allgemein steht eine Anzahl an Methoden wie die Anthropometrie (Hautfaltenmessung), Densitometrie (Luftverdrängungsplethysmographie, Unterwasserwägung) und Hydrometrie

(Isotopenverdünnung, Bioimpedanzanalyse) zur Verfügung[156]. Darunter sind die Hautfaltenmessung und die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) für den Einsatz in der allgemeinen schwangeren Bevölkerung leicht zugänglich, ressourcenschonend und erfordern wenige spezielle Geräte[156]. Dennoch beruht die von uns genutzte Harpenden Skinfold Caliper Hautfaltenmessung auf Gleichungen zur Schätzung der Fettmasse, die anhand anthropometrischer Messungen außerhalb der Schwangerschaft entwickelt wurden[157]. Paxton et al.[158] und Huston Presley et al.[159] entwickelten validierte Gleichungen zur Schätzung der Fettmasse in der 14. bis 37. Schwangerschaftswoche und in der 32. Schwangerschaftswoche. Unbekannt ist hierbei, ob diese Gleichungen auch für andere Zeitpunkte der Schwangerschaft genutzt werden können.

Die BIA als Alternative zur Bestimmung des Körperfettanteils während der Schwangerschaft ist ebenfalls begrenzt. Die Schätzung der Fettmasse und der fettfreien Masse basiert auf Schätzungen des Gesamtkörperwassers. Letzteres verändert sich allerdings mit fortlaufender Schwangerschaft und weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Da dieses Messverfahren für nicht-schwangere Proband*innen entwickelt wurde, kann es außerdem nicht zwischen fetalem und mütterlichem Gewebe unterscheiden[156]. Zuletzt gibt es Hinweise dafür, dass die Fettmasse von Frauen mit einem BMI ≥ 30 kg/m^2 mit Nutzung der BIA-Messung in allen Trimestern nachweislich unterschätzt wurde[160]. Die steigende Prävalenz von adipösen Frauen im gebärfähigen Alter unterstreicht die Relevanz dieses Punktes[32]. Zusammenfassend können ohne schwangerschaftsspezifische Korrekturen keine validen Ergebnisse erzielt werden[156], so dass wir uns gegen diese Methodik entschieden haben.

4.2 Fazit und Ausblick

Auch wenn unsere Ergebnisse keine genaue Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den verschiedenen Intensitäten körperlicher Aktivität und Veränderungen der ausgewählten Blutparameter hergeben, zeigt sich unter Berücksichtigung des Querschnittcharakters, dass körperliche Aktivität einen potentiellen Einfluss auf die genannten Adipo-/Myokine in der Spätschwangerschaft bewirkt. Dabei konnten Unterschiede zwischen sitzender Aktivität und körperlicher Aktivität verschiedener Intensitäten dargestellt werden. Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit eines gesunden Lebensstils vor wie auch während der Schwangerschaft in Bezug auf Körperkomposition, körperliche Aktivität und Reduktion des sitzenden Verhalten mit noch nicht vollständig bekannten Auswirkungen auf Mutter und Kind. Weitere Studien mit der Untersuchung verschiedener Intensitäten körperlicher Aktivität in der Schwangerschaft sind erforderlich um dieser Fragestellung nachzugehen. Diese könnten der WHO ggf. eines Tages eine ausreichende Datenlage bieten um eine genaue Aussage über die Dosis-Wirkungs-Beziehung in den Guidelines zu ermöglichen.

Darüber hinaus könnte ein besseres Verständnis des Bewegungssekretoms mit Fokus auf IL-6, TNF-α und Leptin helfen, mögliche Risiken für Mutter und Kind besser zu beurteilen. Hierauf aufbauend, könnten Unsicherheiten in der Umsetzung beseitigt werden und Präventionsstrategien für schwangere Frauen etabliert werden. In diesem Sinne könnten weitere Studien eine zentrale Rolle bei der Definition der künftigen mütterlichen und fetalen Versorgung während der Schwangerschaft spielen.

Weiter gedacht, könnten Adipo-Myokine zukünftig als therapeutische Option bei Stoffwechsel- und/oder Entzündungserkrankungen in der Schwangerschaft mitwirken. Körperliche Aktivität ist nebenwirkungsfrei, gut steuerbar und ressourcenschonend. Bei einem besseren Verständnis, könnte der positive Einfluss des Bewegungssekretoms ganz gezielt zum Nutzen von Mutter und Kind eingesetzt werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Roberts DE, Hosmer D, Markenson G, Freedson PS. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 2004; **36**(10): 1750-60.
2. Ferrari N, Joisten C. Impact of physical activity on course and outcome of pregnancy from pre- to postnatal. *Eur J Clin Nutr* 2021; **75**(12): 1698-709.
3. Chen Y, Ma G, Hu Y, et al. Effects of Maternal Exercise During Pregnancy on Perinatal Growth and Childhood Obesity Outcomes: A Meta-analysis and Meta-regression. *Sports Med* 2021; **51**(11): 2329-47.
4. Díaz-Burrueco JR, Cano-Ibáñez N, Martín-Peláez S, Khan KS, Amezcua-Prieto C. Effects on the maternal-fetal health outcomes of various physical activity types in healthy pregnant women. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; **262**: 203-15.
5. Veisy A, Mohammad Alizadeh Charandabi S, Hematzadeh S, Mirghafourvand M. Effect of prenatal aerobic exercises on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Open* 2021; **8**(5): 2301-17.
6. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; **54**(24): 1451-62.
7. Bockler A, Ferrari N, Deibert C, et al. Relationship between Physical Activity and the Metabolic, Inflammatory Axis in Pregnant Participants. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**(24).
8. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med* 2010; **40**(6): 493-507.
9. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; **24**(6): 387-94.
10. da Silva SG, Ricardo LI, Evenson KR, Hallal PC. Leisure-Time Physical Activity in Pregnancy and Maternal-Child Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Sports Med* 2017; **47**(2): 295-317.
11. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; **52**(21): 1367-75.
12. Davenport MH, Marchand AA, Mottola MF, et al. Exercise for the prevention and treatment of low back, pelvic girdle and lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019; **53**(2): 90-8.
13. Nakamura A, van der Waerden J, Melchior M, Bolze C, El-Khoury F, Pryor L. Physical activity during pregnancy and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019; **246**: 29-41.
14. Sheffield KM, Woods-Giscombé CL. Efficacy, Feasibility, and Acceptability of Perinatal Yoga on Women's Mental Health and Well-Being: A Systematic Literature Review. *J Holist Nurs* 2016; **34**(1): 64-79.
15. Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**(6): Cd012202.
16. Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): Cd007145.

17. Haakstad LA, Bø K. Effect of regular exercise on prevention of excessive weight gain in pregnancy: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; **16**(2): 116-25.
18. Ferrari N, Graf C. [Recommendations for Physical Activity During and After Pregnancy]. *Gesundheitswesen* 2017; **79**(S 01): S36-s9.
19. Gaston A, Cramp A. Exercise during pregnancy: a review of patterns and determinants. *J Sci Med Sport* 2011; **14**(4): 299-305.
20. Evenson KR, Savitz DA, Huston SL. Leisure-time physical activity among pregnant women in the US. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; **18**(6): 400-7.
21. Petersen AM, Leet TL, Brownson RC. Correlates of physical activity among pregnant women in the United States. *Med Sci Sports Exerc* 2005; **37**(10): 1748-53.
22. Amezcua-Prieto C, Olmedo-Requena R, Jímenez-Mejías E, et al. Changes in leisure time physical activity during pregnancy compared to the prior year. *Matern Child Health J* 2013; **17**(4): 632-8.
23. Duncombe D, Wertheim EH, Skouteris H, Paxton SJ, Kelly L. Factors related to exercise over the course of pregnancy including women's beliefs about the safety of exercise during pregnancy. *Midwifery* 2009; **25**(4): 430-8.
24. Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7): Cd009021.
25. Sanabria-Martínez G, García-Hermoso A, Poyatos-León R, Álvarez-Bueno C, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaíno V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *Bjog* 2015; **122**(9): 1167-74.
26. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev* 2020; **41**(4): 594-609.
27. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; **88**(4): 1379-406.
28. Mottola MF, Artal R. Fetal and maternal metabolic responses to exercise during pregnancy. *Early Hum Dev* 2016; **94**: 33-41.
29. Schmatz M, Madan J, Marino T, Davis J. Maternal obesity: the interplay between inflammation, mother and fetus. *J Perinatol* 2010; **30**(7): 441-6.
30. Eckel J, Clément K. From Obesity to Diabetes. Cham; 2022.
31. Kralisch S, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Adipokines and adipocyte targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. *Mini Rev Med Chem* 2007; **7**(1): 39-45.
32. Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; **11**: 611929.
33. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; **18**(6): 409-16.
34. Bessinger RC, McMurray RG. Substrate utilization and hormonal responses to exercise in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003; **46**(2): 467-78.
35. Berry MJ, McMurray RG, Katz VL. Pulmonary and ventilatory responses to pregnancy, immersion, and exercise. *J Appl Physiol (1985)* 1989; **66**(2): 857-62.
36. Mottola MF, Christopher PD. Effects of maternal exercise on liver and skeletal muscle glycogen storage in pregnant rats. *J Appl Physiol (1985)* 1991; **71**(3): 1015-9.
37. Clapp JF, 3rd. Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome. *Proc Nutr Soc* 2002; **61**(1): 45-50.
38. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **165**(6 Pt 1): 1667-72.

39. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; **50**(4): 938-48.
40. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Ann Nutr Metab* 2017; **70**(1): 59-65.
41. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *Bmj* 2017; **356**: j1.
42. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; **51**(7): 2207-13.
43. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **47**(1): 101-6.
44. Schubring C, Englaro P, Siebler T, et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 1998; **50**(5): 276-83.
45. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**(6): 2409-13.
46. Sparks JW, Girard JR, Battaglia FC. An estimate of the caloric requirements of the human fetus. *Biol Neonate* 1980; **38**(3-4): 113-9.
47. Campos DB, Palin MF, Bordignon V, Murphy BD. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. *Int J Obes (Lond)* 2008; **32**(2): 223-31.
48. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**(3): 1205-11.
49. Pérez-Pérez A, Maymó J, Gambino Y, et al. Leptin stimulates protein synthesis-activating translation machinery in human trophoblastic cells. *Biol Reprod* 2009; **81**(5): 826-32.
50. Zhang Y, Olbort M, Schwarzer K, et al. The leptin receptor mediates apparent autocrine regulation of leptin gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **240**(2): 492-5.
51. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004; **103**(3): 519-25.
52. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010; **63**(6): 425-33.
53. Zhang YH, He M, Wang Y, Liao AH. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy. *Front Immunol* 2017; **8**: 120.
54. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2017; **17**(8): 469-82.
55. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953; **172**(4379): 603-6.
56. Hyde KJ, Schust DJ. Immunologic challenges of human reproduction: an evolving story. *Fertil Steril* 2016; **106**(3): 499-510.
57. Strauss JF, Barbieri RL, Yen SSC. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology. Philadelphia, PA; 2019.
58. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; **11**(5): 317-26.
59. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *Bjog* 2006; **113 Suppl 3**(Suppl 3): 17-42.

60. Jarmund AH, Giskeødegård GF, Ryssdal M, et al. Cytokine Patterns in Maternal Serum From First Trimester to Term and Beyond. *Front Immunol* 2021; **12**: 752660.
61. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res* 2019; **2019**: 5320156.
62. Parrettini S, Cavallo M, Gaggia F, Calafiore R, Luca G. Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine Functions. *Protein Pept Lett* 2020; **27**(12): 1204-30.
63. Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Díaz L, Velázquez P, Ramírez-Isarraraz C, Zaga-Clavellina V. Immunoendocrine Dysregulation during Gestational Diabetes Mellitus: The Central Role of the Placenta. *Int J Mol Sci* 2021; **22**(15).
64. Acosta-Manzano P, Coll-Risco I, Van Poppel MNM, et al. Influence of a Concurrent Exercise Training Intervention during Pregnancy on Maternal and Arterial and Venous Cord Serum Cytokines: The GESTAFIT Project. *J Clin Med* 2019; **8**(11).
65. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; **100**(2): 126-31.
66. Butte NF, Ekelund U, Westerterp KR. Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2012; **44**(1 Suppl 1): S5-12.
67. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011; **43**(8): 1575-81.
68. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990; **13**(8): 555-65.
69. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Med* 2018; **48**(2): 269-88.
70. Sabag A, Way KL, Keating SE, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017; **43**(3): 195-210.
71. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; **11**(1): 11-8.
72. Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; **19**(4): 270-5.
73. Laye MJ, Thyfault JP, Stump CS, Booth FW. Inactivity induces increases in abdominal fat. *J Appl Physiol (1985)* 2007; **102**(4): 1341-7.
74. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *Jama* 2008; **299**(11): 1261-3.
75. Krogh-Madsen R, Pedersen M, Solomon TP, et al. Normal physical activity obliterates the deleterious effects of a high-caloric intake. *J Appl Physiol (1985)* 2014; **116**(3): 231-9.
76. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab* 2019; **29**(4): 844-55.e3.
77. Christensen RH, Wedell-Neergaard AS, Lehrskov LL, et al. The role of exercise combined with tocilizumab in visceral and epicardial adipose tissue and gastric emptying rate in abdominally obese participants: protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018; **19**(1): 266.
78. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017; **33**: 73-82.
79. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **280**(6): E827-47.
80. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Res* 2020; **9**.

81. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; **54**: 1-78.
82. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; **6**(10): a016295.
83. Rose-John S. Blocking only the bad side of IL-6 in inflammation and cancer. *Cytokine* 2021; **148**: 155690.
84. Nara H, Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* 2021; **22**(18).
85. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; **80**(3): 1055-81.
86. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 2001; **536**(Pt 2): 329-37.
87. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Faseb j* 2002; **16**(11): 1335-47.
88. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; **59**(3): 242-8.
89. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**(7): 1098-104.
90. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med* 2005; **40**(4): 432-7.
91. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine* 2006; **36**(3-4): 141-7.
92. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**(12): 4196-200.
93. Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Chronic systemic inflammation in overweight and obese adults. *Jama* 2000; **283**(17): 2235; author reply 6.
94. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *J Reprod Immunol* 2012; **95**(1-2): 1-14.
95. Drozdzik M, Szlarb N, Kurzawski M. Interleukin-6 level and gene polymorphism in spontaneous miscarriage. *Tissue Antigens* 2013; **82**(3): 171-6.
96. Thaker R, Oza H, Verma V, Gor M, Kumar S. The Association of Circulatory Cytokines (IL-6 and IL-10) Level with Spontaneous Abortion-a Preliminary Observation. *Reprod Sci* 2021; **28**(3): 857-64.
97. Koumantaki Y, Matalliotakis I, Sifakis S, et al. Detection of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-11 in plasma from women with spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; **98**(1): 66-71.
98. Zhang J, Chi H, Xiao H, et al. Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF-α) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Inflammation and Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus in Inner Mongolia. *Med Sci Monit* 2017; **23**: 4149-57.
99. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal* 2019; **33**(4): e22834.
100. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci* 2022; **23**(23).
101. Lindström TM, Bennett PR. The role of nuclear factor kappa B in human labour. *Reproduction* 2005; **130**(5): 569-81.

102. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Stridsklev S, et al. Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. *Cytokine* 2019; **119**: 188-96.
103. Björkander S, Bremme K, Persson JO, van Vollenhoven RF, Sverremark-Ekström E, Holmlund U. Pregnancy-associated inflammatory markers are elevated in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 2012; **59**(2): 392-9.
104. Christian LM, Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. *Cytokine* 2014; **70**(2): 134-40.
105. Austgulen R, Lien E, Liabakk NB, Jacobsen G, Arntzen KJ. Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; **57**(3): 149-55.
106. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Res Ther* 2012; **14**(2): R66.
107. Acosta-Manzano P, Acosta FM, Femia P, et al. Association of sedentary time and physical activity levels with immunometabolic markers in early pregnancy: The GESTAFIT project. *Scand J Med Sci Sports* 2020; **30**(1): 148-58.
108. van Poppel MN, Peinhaupt M, Eekhoff ME, et al. Physical activity in overweight and obese pregnant women is associated with higher levels of proinflammatory cytokines and with reduced insulin response through interleukin-6. *Diabetes Care* 2014; **37**(4): 1132-9.
109. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol* 2013; **230**(2): 132-47.
110. Brogin Moreli J, Cirino Ruocco AM, Vernini JM, Rudge MV, Calderon IM. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; **2012**: 230742.
111. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008; **582**(1): 117-31.
112. De Cesaris P, Starace D, Riccioli A, Padula F, Filippini A, Ziparo E. Tumor necrosis factor-alpha induces interleukin-6 production and integrin ligand expression by distinct transduction pathways. *J Biol Chem* 1998; **273**(13): 7566-71.
113. Luo Y, Zheng SG. Hall of Fame among Pro-inflammatory Cytokines: Interleukin-6 Gene and Its Transcriptional Regulation Mechanisms. *Front Immunol* 2016; **7**: 604.
114. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **283**(6): E1272-8.
115. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; **97**(4): 1111-6.
116. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2005; **98**(4): 1154-62.
117. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; **8**(8): 457-65.
118. Camus G, Poortmans J, Nys M, et al. Mild endotoxaemia and the inflammatory response induced by a marathon race. *Clin Sci (Lond)* 1997; **92**(4): 415-22.
119. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001; **11**(9): 372-7.
120. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev* 2005; **26**(7): 877-97.
121. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014; **31**(3): 273-81.

122. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003; **52**(12): 2951-8.
123. Babbage SJ, Arkwright PD, Vince GS, et al. Cytokine promoter gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2001; **51**(1): 21-7.
124. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Johnson MR, Steer PJ. Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in pre-eclampsia. *Cardiovasc Res* 2003; **58**(1): 162-9.
125. Nayak M, Peinhaupt M, Heinemann A, et al. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine* 2016; **88**: 91-8.
126. Ross KM, Miller G, Culhane J, et al. Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *Am J Reprod Immunol* 2016; **76**(5): 406-14.
127. Clapp JF, 3rd, Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**(2): 300-6.
128. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**(6505): 425-32.
129. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; **393**(6686): 684-8.
130. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine* 2012; **60**(3): 667-73.
131. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; **64**(1): 13-23.
132. Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, Tóth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004; **28**(3): 159-69.
133. Ramos-Lobo AM, Donato J, Jr. The role of leptin in health and disease. *Temperature (Austin)* 2017; **4**(3): 258-91.
134. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000; **63**(5): 1219-28.
135. Golbidi S, Laher I. Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes. *J Nutr Metab* 2013; **2013**: 285948.
136. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000; **49**(8): 1043-8.
137. Grattan DR, Ladyman SR, Augustine RA. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav* 2007; **91**(4): 366-74.
138. Ladyman SR, Augustine RA, Grattan DR. Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. *J Neuroendocrinol* 2010; **22**(7): 805-17.
139. Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol* 2020; **516**: 110933.
140. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med* 2018; **22**(2): 716-27.
141. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2015; **64**(6): 756-64.
142. Ning Y, Williams MA, Butler CL, Muy-Rivera M, Frederick IO, Sorensen TK. Maternal recreational physical activity is associated with plasma leptin concentrations in early pregnancy. *Hum Reprod* 2005; **20**(2): 382-9.
143. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, et al. Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)* 2013; **21**(1): 210-6.

144. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine* 2020; **54**(24): 1451-62.
145. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005; **33**(3): 114-9.
146. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; **12**: 6-33.
147. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc* 2004; **63**(2): 263-7.
148. Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013; **70**(5): 412-27.
149. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Horm Metab Res* 2016; **48**(1): 35-41.
150. Aaltonen R, Heikkinen T, Hakala K, Laine K, Alanen A. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet Gynecol* 2005; **106**(4): 802-7.
151. Haghshenas Mojaveri M, Mohammadzadeh I, Al-Sadat Bouzari Z, Akbarian Rad Z, Haddad G, Alizadeh-Navaei R. The comparison of serum interleukin-6 of mothers in vaginal and elective cesarean delivery. *Caspian J Intern Med* 2014; **5**(4): 223-6.
152. Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum Dev* 2005; **81**(4): 387-92.
153. Kiriakopoulos N, Grigoriadis S, Maziotis E, et al. Investigating Stress Response during Vaginal Delivery and Elective Cesarean Section through Assessment of Levels of Cortisol, Interleukin 6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1). *J Clin Med* 2019; **8**(8).
154. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 2003; **37**(3): 197-206; discussion
155. Sattler MC, Jaunig J, Watson ED, et al. Physical Activity Questionnaires for Pregnancy: A Systematic Review of Measurement Properties. *Sports Med* 2018; **48**(10): 2317-46.
156. Widen EM, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2014; **68**(6): 643-52.
157. Rolland-Cachera MF, Brambilla P, Manzoni P, et al. Body composition assessed on the basis of arm circumference and triceps skinfold thickness: a new index validated in children by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1997; **65**(6): 1709-13.
158. Paxton A, Lederman SA, Heymsfield SB, Wang J, Thornton JC, Pierson RN, Jr. Anthropometric equations for studying body fat in pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1998; **67**(1): 104-10.
159. Huston Presley L, Wong WW, Roman NM, Amini SB, Catalano PM. Anthropometric estimation of maternal body composition in late gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96**(1): 33-7.
160. Bosaeus M, Andersson-Hall U, Andersson L, Karlsson T, Ellegård L, Holmäng A. Body Composition During Pregnancy: Longitudinal Changes and Method Comparisons. *Reprod Sci* 2020; **27**(7): 1477-89.

6. Anhang

6.1 Abbildungen

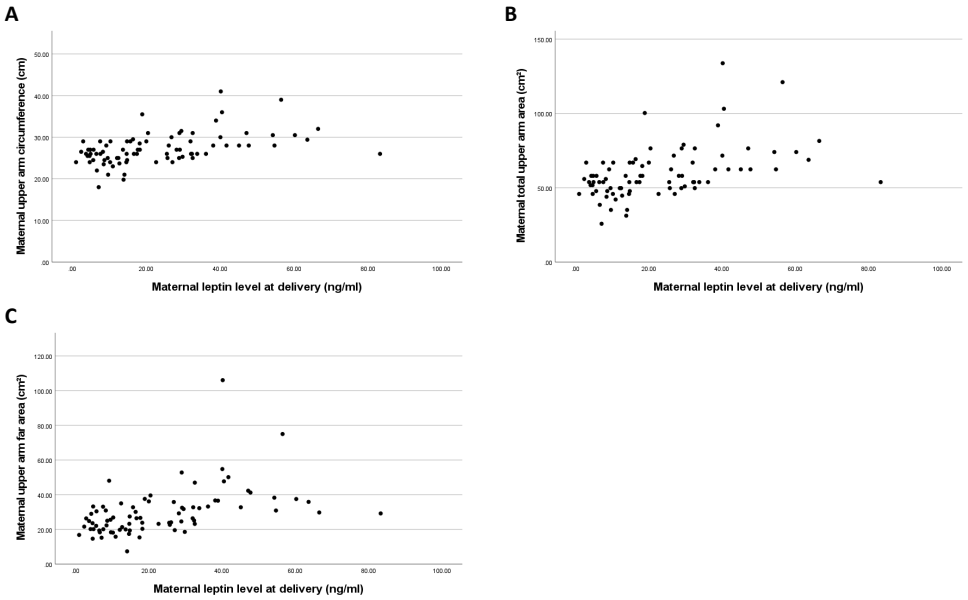


Figure S1: Correlation between maternal body composition and maternal leptin level at delivery (ng/ml); **A:** Positive correlation between maternal upper arm circumference (cm) and maternal leptin level at delivery (ng/ml); (r = 0.485, $p \leq 0.001$); **B:** Positive correlation between maternal total upper arm area (cm²) and maternal leptin level at delivery (ng/ml); (r = 0.476, $p \leq 0.001$); **C:** Positive correlation between maternal upper arm fat area (cm²) and maternal leptin level at delivery (ng/ml); (r = 0.475, $p \leq 0.001$)

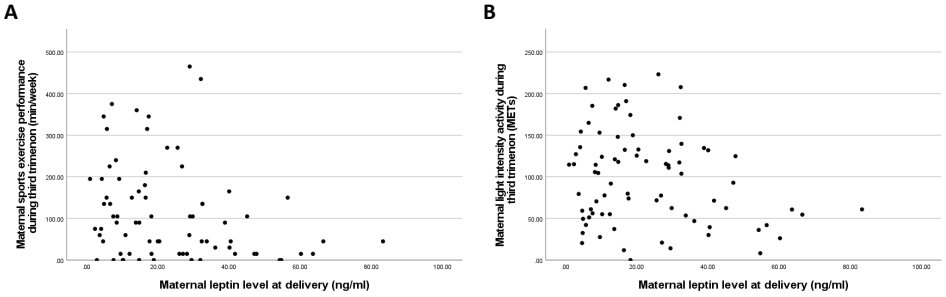


Figure S2: Correlation between maternal physical activity and maternal leptin level at delivery (ng/ml); **A:** Negative correlation between maternal sports exercise performance during the third trimenon (min/week) and maternal leptin level at delivery (ng/ml); (r = –0.264, *p* = 0.022); **B:** Negative correlation between maternal light intensity physical activity (METs) and maternal leptin level at delivery (ng/ml); (r = –0.241, *p* = 0.032)

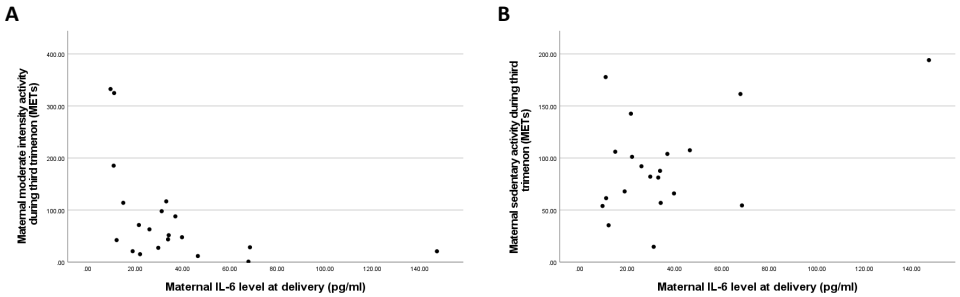


Figure S3: Correlation between maternal physical activity and maternal IL-6 level at delivery (pg/ml); **A:** Tendency towards a negative correlation between maternal moderate intensity activity during the third trimenon (METs) and maternal IL-6 level at delivery (pg/ml); (r = -0.435, *p* = 0.055); **B:** Positive correlation between maternal sedentary activity during the third trimenon (METs) and maternal IL-6 level at delivery (pg/ml); (r = 0.477, *p* = 0.033)

A

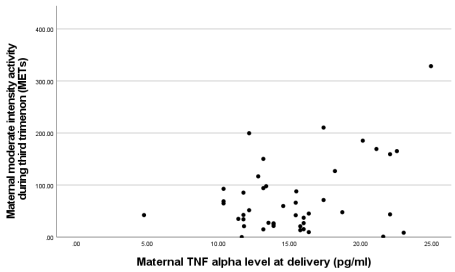


Figure S4: Correlation between maternal physical activity and maternal TNF-α levels at delivery (pg/ml); **A:** Positive correlation between maternal moderate intensity activity during the third trimenon (METs) and maternal TNF alpha level at delivery (pg/ml); (r = 0.370, p = 0.013)