

Geburtsgewicht, Gestationsdiabetes und Perinatale Programmierung

Karen Schellong, Elke Rodekamp, Thomas Harder,
Joachim W. Dudenhausen, Andreas Plagemann
Arbeitsgruppe »Experimentelle Geburtsmedizin«,
Klinik für Geburtsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum, Berlin

Reviewer: Christoph Bührer, Berlin
und Uwe Lang, Graz, Österreich

Zusammenfassung

Intrauterine und/oder perinatale Einflüsse können die Gesundheit der Kinder dauerhaft beeinträchtigen und Krankheitsrisiken erhöhen. Zu dieser Erkenntnis haben insbesondere Langzeitbeobachtungen an Kindern von Müttern mit einem Diabetes mellitus während der Schwangerschaft sowie an Kindern mit einem verminderten Geburtsgewicht beigetragen. In geradezu exemplarischer Weise sind bei diesen Kindern diabetogene, adipogene und atherogene Risiken lebenslang erhöht. Mit dieser frühen Prägung, die insbesondere intrauterin bzw. perinatal erfolgt, beschäftigt sich eine vergleichsweise junge medizinische Forschungsrichtung, die unter dem Terminus »Perinatale Programmierung« zunehmend beachtet und akzeptiert wird. Zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen sind international Gegenstand intensiver Forschung.

Definition: Perinatale Programmierung

Allgemein formuliert bezeichnet die Perinatale Programmierung einen Prozess, bei dem während bestimmter »kritischer Entwicklungsphasen« (pränatal/neonatal) durch Einwirkung von Außenfaktoren wie Ernährung oder Hormonen die künftige Funktionsweise von Organen und Organsystemen dauerhaft festgelegt wird. Im Falle einer Störung dieser »Programmierung«, also im Falle einer »Fehlprogrammierung«, können im späteren Leben chronische Erkrankungen, z. B. Übergewicht und Diabetes mellitus, entstehen (Plagemann 2005; Plagemann et al. 2008).

Übergewicht – Epidemiologie

Die Prävalenzraten von Adipositas und Diabetes mellitus steigen seit Jahren weltweit an. Beispielsweise stieg in den USA die Adipositashäufigkeit bei Erwachsenen zwischen 1960 und 2002 von 13 % auf 31 % und die Übergewichtshäufigkeit von 45 % auf 65 % (Flegal 2005). In Deutschland sind inzwischen etwa 70 % der Männer und 50 % der Frauen übergewichtig (BMI 25–35 kg/m²) oder adipös (BMI > 35 kg/m²) (Mensink et al. 2005). Die kürzlich publizierte Nationale Verzehrsstudie hat ergeben, dass jede dritte

Frau im reproduktionsfähigen Alter übergewichtig ist (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2008). Diese Entwicklung ist bereits bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Mittlerweile ist jedes sechste US-amerikanische Kind im Alter von 9 bis 19 Jahren übergewichtig (Hedley et al. 2004). Für Deutschland hat der erste deutsche Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) gezeigt, dass 15 % der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig sind (Kurth 2007).

Bemerkenswerterweise beginnt diese Entwicklung jedoch nicht erst im Kindesalter, sondern bereits im Mutterleib. Denn die geschilderte Entwicklung geht mit einem Anstieg des Geburtsgewichts einher. Mehr noch: Der Anstieg des Geburtsgewichts ging dem Anstieg der Prävalenzraten für Übergewicht offenbar sogar zeitlich voraus (Rooth 2003). Das mittlere Geburtsgewicht stieg z. B. in den USA zwischen 1975 und 2003 um 116 g an (Catalano et al. 2005). Ein besonders bemerkenswerter Anstieg der Geburtsgewichte ist in Deutschland für die neuen Bundesländer zu verzeichnen, mit 151 g zwischen 1985 und 1997 (Hesse et al. 2003). Besorgniserregend ist die Tatsache, dass es sich hierbei nicht um Akzelerationsprozesse, sondern um eine erhöhte Fettdeposition schon bei der Geburt handelt, mit einem Anstieg der Makrosomiehäufigkeit von bis zu 25 % (Rooth 2003). Eine solche Entwicklung innerhalb kürzester Zeiträume stellt wohl einen evolutionsbiologisch einmaligen Vorgang dar, dessen langfristige Konsequenzen, zumal wenn er sich so weiterentwickelt, kaum absehbar sein dürften (Tab. 1).

Tabelle 1: Zunahme der mittleren Geburtsgewichte innerhalb der letzten drei Dekaden in Europa und Nordamerika

Autor(en)	Population	Geburtsjahr	Zunahme des mittleren Geburtsgewichts
Rooth 2003	Europa*	1978–1998	45–95 g
Kramer et al. 1985b	Kanada	1978–1996	57 g
Catalano et al. 2005	USA	1975–2003	116 g
Hesse et al. 2003	Deutschland (NBL)**	1985–1997	151 g

* einschließlich Hessen für die alten Bundesländer

** NBL: neue Bundesländer

Es stellt sich die Frage, ob die Zunahme des mittleren Geburtsgewichts mitverantwortlich sein könnte für die steigenden Prävalenzen von Adipositas und Diabetes, ein Zusammenhang, der durch Störungen der pränatalen Entwicklung im Sinne des Konzepts perinataler Programmierung erklärbar wäre. Tatsächlich zeigt eine Reihe von Studien, dass höhere Geburtsgewichte zu einem dauerhaft erhöhten Adipositasrisiko führen. So fanden beispielsweise Kramer et al. eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem BMI im Kindesalter (Kramer et al. 1985a), und in einer großen US-amerikanischen Studie an über 20000 Probanden fanden Curhan et al. eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem BMI im Alter von 60 bis 65 Jahren (Curhan et al. 1996). Ein systematischer Review unserer Arbeitsgruppe ergab, dass in 89 % aller hierzu publizierten Studien ein positiv linearer Zusammenhang gefunden wurde. Ein höheres Geburtsgewicht ist demnach assoziiert mit einem höheren Übergewichtsrisiko im gesamten späteren Leben. In dieser Analyse wurden Daten von 980 450 Personen aus 16 Ländern von vier Kontinenten berücksichtigt (Harder et al. 2007).

Gestationsdiabetes – Epidemiologie

Unter einem Gestationsdiabetes versteht man jede Form einer Glukosetoleranzstörung, die erstmalig während einer Schwangerschaft auftritt bzw. diagnostiziert wird (AWMF-Leitlinien-Register 2001). Diese Definition ist unabhängig davon, ob bzw. wie viel Insulin eine Frau benötigt, oder ob diese Stoffwechselstörung nach der Geburt fortbesteht, und schließt somit Erstmanifestationen von Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit ein. In den letzten Jahren ist weltweit ein deutlicher Anstieg der Prävalenzen des Gestationsdiabetes (GDM) zu verzeichnen (Dabelea et al. 2005; Engel et al. 2006; Fuhrmann et al. 1988; Kleinwechter et al. 2000; Weiss 1988). Dies ist zweifelsfrei eine Folge der oben dargestellten weltweit ansteigenden Übergewichtsprävalenzen, von der natürlich auch die Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind, und des bekannten Zusammenhangs zwischen Übergewicht, Insulinresistenz und diabetischer Stoffwechsellaage.

In Deutschland wurde auf der Basis von Daten aus Perinatalerhebungen lange von einer Häufigkeit des GDM von unter 1 % ausgegangen (Günter et al. 2006). Offenbar handelt es sich hierbei um eine starke Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz, bedingt dadurch, dass es an validen Daten aufgrund des noch immer fehlenden generellen Glukoseintoleranz-Screenings mangelt. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass sogar bis zu 20 % aller Schwangeren in Deutschland einen Gestationsdiabetes entwickeln (Engel et al. 2006; Kleinwechter et al. 2000). Allerdings wird aufgrund des fehlenden generellen Screenings nur jeder 10. Gestationsdiabetes erkannt und damit auch einer Therapie zugeführt (Bühling et al. 2000). Da Übergewicht ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung eines GDM ist (Galtier-Dereure et al. 2000), muss davon ausgegangen werden, dass die steigenden

Übergewichtsprävalenzen dieses ohnehin gravierende Problem noch kontinuierlich verstärken werden.

Dass ein Diabetes während der Schwangerschaft nicht nur gravierende peripartale und perinatale, sondern auch dauerhafte Folgen für die Entwicklung der Nachkommen hat, wie z. B. für deren Übergewichtsrisiko, ist aus einer Vielzahl klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen bekannt (Bergmann et al. 1984; Plagemann et al. 1997; Silverman et al. 1991). Dies geht einher mit Störungen des Glukosestoffwechsels, der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität (Weiss et al. 2000). Dörner und Mohnike beobachteten bereits in den 1970er Jahren in einer Kohortenstudie an über 4000 Patientinnen, dass die Prädisposition zu Typ-2-Diabetes deutlich häufiger über die mütterliche als über die väterliche Seite an die Nachkommen weitergegeben wird (Dörner u. Mohnike 1976). Daher postulierten Dörner und Plagemann anhand umfangreicher eigener Daten sowie Befunden anderer Arbeitsgruppen bereits vor über 15 Jahren, dass eine Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft, ebenso wie eine neonatale Überernährung, via fetalem bzw. neonatalem Hyperinsulinismus zu dauerhaft erhöhter Adipositas- und Diabetesdisposition der betroffenen Nachkommen führen kann, insbesondere durch eine Fehlorganisation hypothalamischer Regelzentren von Körpergewicht und Stoffwechsel (Dörner u. Plagemann 1994). Seitdem ist eine Reihe weiterer klinischer und epidemiologischer Studien publiziert worden, die diese Hypothese einer dauerhaft erhöhten Übergewichts- und Diabetesdisposition nach Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft stützt. Besonders bemerkenswert erscheint u. a. eine Datenanalyse von Geschwisterpaaren aus der Pima Indian Study (Dabelea et al. 2000). Hierbei wurde beobachtet, dass der BMI und auch die Häufigkeit von Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter erhöht waren, wenn die Mutter vor oder während der Schwangerschaft einen Diabetes entwickelt hatte, im Vergleich zu Geschwistern dieser Studienteilnehmer, die geboren worden waren, als die gemeinsame Mutter noch stoffwechselgesund war. Das Diabetesrisiko der Personen, die intrauterin gegenüber einem mütterlichen Diabetes exponiert worden waren, war mehr als dreifach erhöht im Vergleich zu ihren Geschwistern. Die Exposition gegenüber einem diabetischen Intrauterinmilieu stellt also sogar in Populationen mit hohem genetischem Risiko für Übergewicht und Typ-2-Diabetes – wie eben den Pima-Indianern – einen unabhängigen Risikofaktor für Übergewicht und Diabetes der Nachkommen im späteren Leben dar.

Perinatale Programmierung und das »small-baby-syndrome«

Ein mütterlicher Diabetes während der Schwangerschaft führt unerkannt und unbehandelt oftmals zu einem erhöhten, kaum zu einem verminderten Geburtsgewicht

bei den Nachkommen. Passen also diese Daten mit der »Barker-Hypothese« eines »small-baby-syndrome« zusammen? An dieser Stelle ist eine frühe Studie von McCance et al. erwähnenswert, die ebenfalls an Pima-Indianern durchgeführt wurde und den Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten eines Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter untersuchte (McCance et al. 1994). Interessanterweise stellte sich der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und einem späterem Typ-2-Diabetesrisiko »U-förmig« dar (Abb. 1). Unsere Arbeitsgruppe konnte in einer Meta-Analyse zeigen, dass ein solcher U-förmiger Zusammenhang tatsächlich auch zu sehen ist, wenn aller bisher publizierten Studien zusammengefasst werden (Harder et al. 2007; Plagemann et al. 2005). McCance und Mitarbeiter beobachteten bei Probanden mit einem Geburtsgewicht über 4500 g (McCance et al. 1994), dass die Diabetessuszeptibilität mit einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft assoziiert war. In einer Auswertung publizierter Daten konnten B. Vohr und C. Boney zeigen, dass die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Kindern mit mütterlicher Adipositas, Gestationsdiabetes, Hyperglykämie im letzten Schwangerschaftsdrittel, neonataler (Makrosomie) und postneonataler Adipositas assoziiert ist (Vohr et al. 2008). In der einzigen großen randomisierten Interventionsstudie zu diesem Thema konnten Crowther et al. in einer vielbeachteten randomisierten klinischen Studie zeigen, dass die konsequente Therapie eines Gestationsdiabetes zu einer Halbierung der Makrosomierate bei den neugeborenen Nachkommen führt (Crowther et al. 2005). Diese Daten legen nahe, dass ein generelles Screening mit konsequenter Therapie eines Gestationsdiabetes von enormer Bedeutung für die Übergewichts- und Diabetesprävention auch künftiger Generationen sein dürfte.

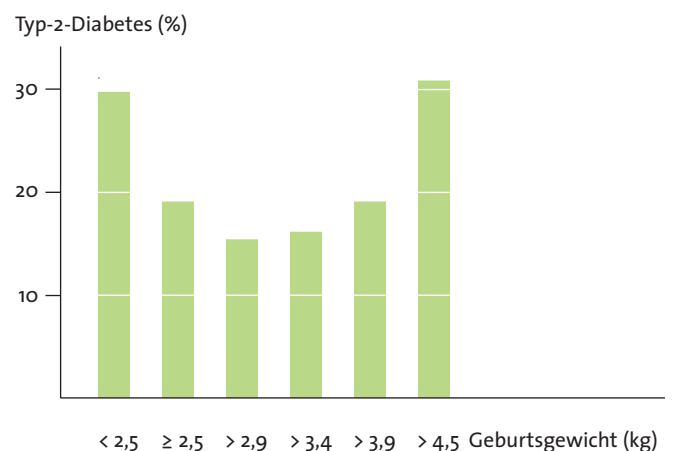


Abbildung 1: Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Pima-Indianern (n = 1179) im Alter von 20 bis 39 Jahren in Abhängigkeit von ihrem Geburtsgewicht (modifiziert nach McCance et al. 1994)

Perinatale Unter- oder Überernährung – Langzeitfolgen

Insbesondere von den Arbeitsgruppen um Hales und Barker ist das Postulat aufgestellt worden, dass es sich bei dem beobachteten Zusammenhang zwischen einem verminderten Geburtsgewicht und erhöhten gesundheitlichen Risiken im späteren Leben vor allem um Folgen einer pränatalen Unterernährung handelt (Hales et al. 1992, 2001). Tatsächlich stellt sich jedoch die Frage nach der Kohärenz und Konsistenz der dieser Hypothese zugrunde liegenden Beobachtungen, gerade auch vor dem Hintergrund derjenigen zu den Folgen eines mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft für die Nachkommen.

Eine in diesem Zusammenhang beachtenswerte, geradezu »historische« Studie ist jene von Ravelli und Mitarbeitern (1976), welche die Auswirkungen einer intrauterinen Mangelernährung während des Zweiten Weltkriegs auf die spätere Körpergewichtsentwicklung analysierte. Es handelt sich um Daten des sog. Holländischen Hungerwinters. Teile Hollands wurden von September 1944 bis zur Befreiung durch die Alliierten im Mai 1945 von deutschen Truppen belagert und die Bevölkerung in den betroffenen Gebieten teilweise von der Versorgung mit Lebensmitteln abgeschnitten. Ravelli und Mitarbeiter verglichen das Körpergewicht von Rekruten im mittleren Alter von 19 Jahren, deren schwangere Mütter von der Belagerung betroffen gewesen waren, mit dem Körpergewicht von Rekruten, deren Mütter im selben Zeitraum in unbelagerten Gebieten Hollands gelebt hatten. Viel zitiert ist in diesem Zusammenhang das Teilergebn, welches zeigt, dass eine Mangelernährung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters mit einem erhöhten Adipositasrisiko der Nachkommen assoziiert war. Weniger bekannt, aber nicht minder bemerkenswert ist jedoch, dass eine Mangelernährung während des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate mit einem verminderten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war (Abb. 2). Dies könnte zum einen so interpretiert werden, dass Langzeitfolgen für das Adipositasrisiko der Nachkommen nach Unterernährung während der Schwangerschaft vom Zeitpunkt der Exposition abhängen. Zum anderen besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass das erhöhte Adipositasrisiko nach Exposition gegenüber Mangelernährung in der Frühschwangerschaft die Folge einer »relativen Überernährung« in der Spätschwangerschaft und vor allem der frühen Säuglingszeit von untergewichtigen Neugeborenen darstellt.

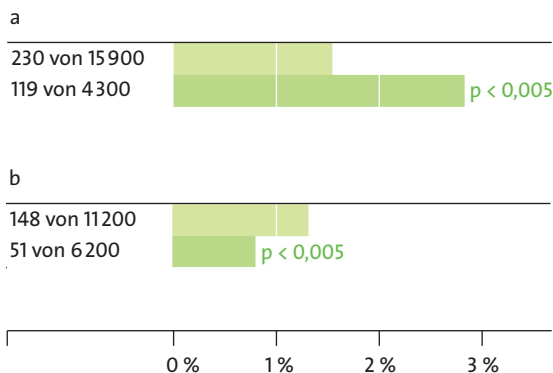


Abbildung 2: Adipositas bei Söhnen nach Mangelernährung der Mutter während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters (a) und des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate (b) (modifiziert nach Ravelli et al. 1976); hellgrün: »Kontrollen«, dunkelgrün: mütterliche Mangelernährung

Es gibt weitere epidemiologische Befunde, die starke Zweifel an der Bedeutung einer pränatalen Unterernährung als unabhängiger Risikofaktor für das Adipositas- und Diabetesrisiko aufkommen lassen. Stanner et al. werteten Daten erwachsener Probanden aus, die ganz ähnlich wie die Dutch Famine Study, während des Zweiten Weltkriegs im belagerten Leningrad unter Hungerbedingungen geboren worden waren, im Vergleich zu Probanden, die im selben Zeitraum in der nicht belagerten Umgebung zur Welt kamen (Stanner et al. 1997). Die Exposition gegenüber einer im Vergleich zum »Holländischen Hungerwinter« noch deutlich ausgeprägteren Mangelernährung (ca. 300 kcal/Tag, nahezu proteinfrei) betraf hier in den meisten Fällen sowohl die intrauterine als auch die Säuglingszeit. Bemerkenswerterweise waren die Prävalenzen von Diabetes mellitus und gestörter Glukosetoleranz im Erwachsenenalter nicht erhöht, sondern sogar tendenziell verringert. Die Vergleichsgruppen unterschieden sich auch nicht in Bezug auf den BMI oder den systolischen und diastolischen Blutdruck. Im Hinblick auf die »small-baby-syndrome«-Hypothese ist an dieser Stelle bemerkenswert, dass in keiner der beiden Studien ein vermindertes Geburtsgewicht als Folge der intrauterinen Mangelernährung zu verzeichnen war.

Schließlich lassen auch klinische Studienergebnisse Zweifel an der Rolle einer pränatalen Mangelernährung als unabhängiger Risikofaktor im Rahmen der Pathogenese des »small-baby-syndrome«, also der langfristigen Folgen eines vergleichsweise niedrigen Geburtsgewichts, aufkommen. So untersuchten Hofman et al., ob Frühgeburtlichkeit zu Insulinresistenz prädisponiert (Hofman et al. 2004). Sie kamen zu dem Schluss, dass normalgewichtige Frühgeborene ein erhöhtes Risiko aufweisen, bereits im Kindesalter eine Insulinresistenz zu entwickeln, welche aber bei untergewichtigen Reifgeborenen in gleicher Weise ausgeprägt war. Damit weisen normalgewichtige (also intrauterin normalernährte) Frühgeborene ein ebenso

erhöhtes Risiko für eine Insulinresistenz im späteren Leben auf wie reifgeborene Neugeborene, die intrauterin einer »Mangelversorgung« ausgesetzt waren. Das einzige gemeinsame Charakteristikum dieser beiden Gruppen besteht darin, dass sie ein vergleichsweise niedriges Geburtsgewicht aufweisen. Da ein solches aber per se keinen pathophysiologischen Risikofaktor darstellen kann, muss vermutet werden, dass angesichts geradezu divergenter pränataler Ernährungssituation in beiden Fällen eine postnatal einwirkende Noxe für das gleichartige Outcome verantwortlich sein dürfte (Plagemann u. Harder 2005). Einen solchen pathophysiologischen Risikofaktor könnte eine frühpostnatale Überernährung untergewichtiger Säuglinge darstellen, auch unabhängig vom Gestationsalter. Bereits in den 1970er Jahren hatten Dörner und Mohnike an 500 Kindern den Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme im frühen Säuglingsalter, einem wichtigen Indikator der Säuglingsernährung, und dem späteren Übergewichtsrisiko untersucht (Dörner et al. 1977). Sie beobachteten, dass die Übergewichtshäufigkeit bei jenen Kindern am höchsten war, die im ersten Vierteljahr vergleichsweise viel Gewicht zugenommen hatten. Jene, die in den ersten drei Lebensmonaten viel zugenommen hatten (> 3 kg), wiesen im Alter von 15 Jahren bereits eine Adipositasprävalenz von 18 % auf, im Vergleich zu 4 % bei jenen, die weniger als 3 kg in den ersten drei Monaten zugenommen hatten. Eine Prävalenz von 18 % war für die damalige Zeit dramatisch hoch. In der bereits erwähnten Studie von Kramer und Mitarbeitern (1985a) bestanden neben der positiven Korrelation zwischen Geburtsgewicht und späterem BMI auch positive Korrelationen zwischen dem BMI im Alter von sechs und zwölf Monaten und dem BMI im späteren Kindesalter, die sogar stärker waren als jene zum Geburtsgewicht. Diese Befunde konnten 20 Jahre später durch Stettler et al. in eindrucksvoller Weise bestätigt und um wichtige Aspekte erweitert werden. Sie beobachteten, dass unabhängig von und zusätzlich zu dem Geburtsgewicht der Gewichtsanstieg in den ersten vier Lebensmonaten mit dem Übergewichtsrisiko im späteren Kindesalter assoziiert war. Bemerkenswerterweise hatten diejenigen Kinder das höchste Übergewichtsrisiko, welche sich sowohl in der obersten Geburtsgewichtskategorie als auch in der obersten Quintile der frühen Gewichtszunahme befanden.

Epidemiologisch-klinische Daten weisen somit zusammenfassend darauf hin, dass eine prä- und neonatale Überernährung zu einem erhöhten Übergewichts- und Stoffwechsellisiko prädisponieren kann, zusätzlich zu und sogar unabhängig von genetischen Veranlagungen.

Langzeitfolgen perinataler Unter- oder Überernährung: experimentelle Daten

Vor dem Hintergrund der o. g. epidemiologischen und klinischen Daten stellt sich die Frage, welche Hinweise tierexperimentelle Studien zur Langzeitbedeutung von perinataler Unter- oder Überernährung liefern. Als

Tiermodelle werden hier u. a. eine mütterliche Mangelernährung (z. B. »low-protein-model«, LP) während Schwangerschaft und/oder Stillzeit bzw. eine frühpostnatale Überernährung (z. B. »small-litter-model«) verwendet.

Bemerkenswerterweise zeigen tierexperimentelle Befunde der Arbeitsgruppe um Hales selbst, also einen der Inauguratoren der »thrifty phenotype hypothesis«, dass eine intrauterine Mangelernährung im »low-protein-model« nicht mit einem späteren Übergewicht, sondern sogar mit persistierendem Untergewicht bei den Nachkommen assoziiert ist (Ozanne et al. 1999; Petry et al. 1997). Nachkommen von während der Gestation und Laktation LP-mangelernährten Rattenmüttern wiesen sogar bei Überfütterung im adulten Alter ein niedrigeres Körpergewicht sowie geringere Insulinkonzentrationen auf als Tiere, deren Mütter normal ernährt worden waren. Auch Befunde unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass Nachkommen von Rattenmüttern, die während der Gestation einer Proteinmangelernährung ausgesetzt waren, in keiner Weise die aus den epidemiologisch-klinischen Studien zu erwartende erhöhte Übergewichtsdisposition aufweisen (Plagemann 2001). Im Gegenteil waren bei Nachkommen mangelernährter Muttertiere langfristig geringere Körpergewichte bei verminderter Nahrungsaufnahme zu finden. Die Glukosetoleranz war sogar eher verbessert, wobei auch keine Hinweise auf eine Hyperinsulinämie, Insulinresistenz oder hohen Blutdruck zu finden waren. Diese Befundkonstellation in eigenen Studien wie auch in Studien anderer Arbeitsgruppen, die sogar nach diätetischer Provokation erhalten blieb (Moura et al. 1997; Petry et al. 2000), zeigt in keinem der Parameter eine Ähnlichkeit zum Metabolischen Syndrom beim Menschen, ja ist teilweise sogar hierzu konträr.

Ein vielfach verwendetes und lange etabliertes Beispiel für ein Experimentalmodell einer neonatalen Überernährung stellt das »small-litter-model« dar. Eine Verkleinerung der ursprünglichen Wurfgröße bei Ratten und eine dementsprechende Aufzucht in »kleinen Nestern« führt hierbei zu einer relativen Überfütterung der Rattenbabys. Tiere, die in solchen »kleinen Würfen« aufgezogen werden, weisen im späteren Leben Symptome auf, die jenen des Metabolischen Syndroms beim Menschen frappierend ähneln. Neben erhöhter Nahrungsaufnahme, d. h. einer Hyperphagie mit gesteigertem Appetit, sind bei diesen Tieren ein erhöhter Körperfettgehalt, ein erhöhter Blutdruck und eine verringerte Glukosetoleranz mit Insulinresistenz und erhöhten Leptinspiegeln zu finden (Plagemann et al. 1999). Diese Befunde konnten in den vergangenen Jahren mehrfach durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden (Boullu-Ciocca et al. 2005; López et al. 2005).

Welche Mechanismen könnten dem zugrunde liegen? Die bisherigen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe weisen darauf hin, dass ein fetaler bzw. perinataler Hyperinsulinismus,

wie er infolge eines mütterlichen Diabetes in graviditate sowie als Folge einer neonatalen Überernährung auftritt, zu einer neuroendokrinen »Fehlprogrammierung« und somit lebenslangen Fehlfunktion der Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel führen kann (Plagemann 2004). Dabei wirkt Insulin physiologischerweise als peripheres Sättigungssignal. Es hemmt im Hypothalamus, und hier vor allem im Nucleus arcuatus hypothalami (ARC), die Expression orexigener, also die Nahrungsaufnahme stimulierender Neuropeptide, wie beispielsweise jene des Neuropeptids Y (NPY), während die Expression und Freisetzung anorexigener, also die Nahrungsaufnahme hemmender Neuropeptide, wie z. B. von Proopiomelanocortin (POMC), stimuliert wird. Das aus den Adipozyten sezernierte Leptin wirkt im intakten System synergistisch. Offenbar kann jedoch ein fetal bzw. perinatal »erlebter« Hyperinsulinismus/Hyperleptinismus zu einer hypothalamischen, dauerhaft anhaltenden Resistenz dieser Regelsysteme führen, d. h. zu einer zentralnervösen Leptin- und/oder Insulinresistenz, mit der Konsequenz einer dauerhaften Disposition zu Hyperphagie, Übergewicht und konsekutiven metabolischen und kardiovaskulären Störungen (Plagemann 2004).

Fazit

Ein Hyperinsulinismus während der Fetal- oder Neonatalperiode, der insbesondere durch einen mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft bzw. eine neonatale Überernährung verursacht wird, führt zu einer dauerhaften Fehlprogrammierung hypothalamischer Regelsysteme, welche für die Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel maßgeblich verantwortlich sind. Eine solche »Fehlprogrammierung« erhöht lebenslang das Risiko für Übergewicht, Diabetes mellitus und Folgeerkrankungen (Abb. 3). Die Optimierung der fetalen und frühpostnatalen Umweltbedingungen kann Krankheitsrisiken dauerhaft positiv modifizieren. Hierzu gehört zweifellos insbesondere die Erkennung und konsequente Therapie eines Gestationsdiabetes. Ein Diabetes-Screening für alle Schwangere als Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien ist daher dringend erforderlich. In der Neonatalperiode ist eine Überernährung zu vermeiden, z. B. durch Förderung des Stillens als optimale Ernährung für Neugeborene, aber auch durch weitere Optimierung der Säuglingsnahrung.

Das Erkennen und Berücksichtigen solcher Zusammenhänge perinataler Programmierung eröffnet enorme Chancen für eine künftige echte primäre Prävention. Adipositas und Diabetes mellitus sind hier als herausragende Beispiele zu sehen.

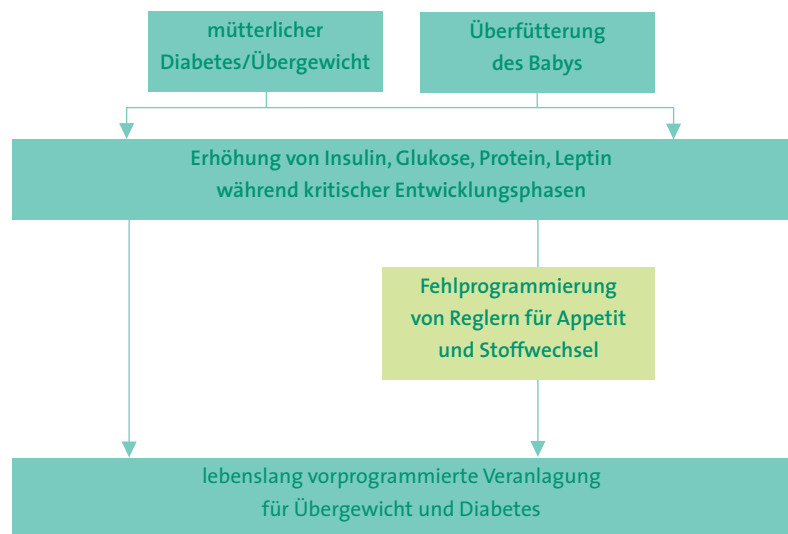


Abbildung 3: Allgemeines Konzept zur perinatalen Prägung eines erhöhten Adipositas- und Diabetesrisikos

Summary

Birth weight, gestational diabetes, and perinatal programming

During recent years, a new medical research topic called »perinatal programming« has been established, focussing on the pre- and neonatal »imprinting« of long-term increased dispositions for diseases. For the establishment of this new field, studies in offspring of women with diabetes during pregnancy as well as in later life of children with a low birth weight were crucial. These studies pointed towards permanent consequences of prenatal and/or neonatal exposures in the affected individuals in terms of increased risk of diabetogenic, adipogenic and atherogenic disturbances. Current research is focussing on causes and mechanisms of this prenatal and perinatal malprogramming.

CME Prakt Fortbild Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol 2009; 5(3): 182–192

Keywords

Prenatal imprinting, perinatal programming, gestational diabetes, small-baby-syndrome

Literaturverzeichnis

BERGMANN RL, BERGMANN KE, EISENBERG A. Offspring of diabetic mothers have a higher risk for childhood overweight than offspring of diabetic fathers. *Nutr Res* 1984; 4: 54–56.

BOULLU-CIOCCA S, DUTOUR A, GUILLAUME V, ACHARD O, OLIVER C, GRINO M. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005; 54: 197–203.

BÜHLING KJ, DUDENHAUSEN JW. Ein Risiko für Mutter und Kind. *Berliner Ärzte* 2000; 37: 15–17.

BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, LANDWIRTSCHAFT UND VERBRAUCHERSCHUTZ. Nationale Verzehrsstudie II – Ergebnisbericht, Teil 1. Max-Rubner-Institut (Hrsg). Karlsruhe 2008: 83.

CATALANO P, ASHMEAD G, PRESLEY L, AMINI S. The obesity cycle comes full circle: increasing trends in birth weight. 37th Annual Meeting of the DPSG of the EASD, Mykonos, Greece, 15–18 September 2005; abstract book: 30.

CROWTHER CA, HILLER JE, MOSS JR, MCPHEE AJ, JEFFRIES WS, ROBINSON JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86.

CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB, SPIEGELMAN D, ASCHERIO AL, STAMPFER MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: 3246–50.

DABELEA D, HANSON RL, LINDSAY RS, PETTITT DJ, IMPERATORE G, GABIR MM, ROUMAIN J, BENNETT PH,

KNOWLER WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type II diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208–11.

DABELEA D, SNELL-BERGEON JK, HARTSFIELD CL, BISCHOFF KJ, HAMMAN RF, MCDUFFIE RS. Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005; 28: 579–84.

DÖRNER G, MOHNIKE A. Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie* 1976; 68: 121–24.

DÖRNER G, MOHNIKE A. Zur Bedeutung der perinatalen Überernährung für die Pathogenese der Fettsucht und des Diabetes mellitus. *Dt Gesundh Wes* 1977; 32: 2325–27.

DÖRNER G, PLAGEMANN A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity, and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994; 26: 213–21.

ENGEL C, SIMON J, SCHWUCHOW C, GLASER H. Screening auf Gestationsdiabetes – eine prospektive Multicenterstudie in Osthessen. *Diabetologia* 2006; 1: S56.

FLEGAL KM. Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States. *Physiol Behav* 2005; 86: 599–602.

FUHRMANN K. Gestational diabetes, significance of risk factors and results from a follow-up study 8 years after delivery. In: Weiss PAM, Coustan DR (Hrsg). *Gestational diabetes*. Wien, New York: Springer 1988: 93–8.

GATIER-DEREURE F, BOEGNER C, BRINGER J. Obesity and pregnancy: complications and lost. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1242S–48S.

GÜNTER HH, SCHARF A, HERTEL H, HILLEMANS P, WENZLAFF P, MAUL H. Perinatale Morbidität in Schwangerschaften von präkonzeptionellen Diabetikerinnen und Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich mit Nichtdiabetikerinnen.

ERGEBNISSE DER NIEDERSÄCHSISCHEN PERINATALERHEBUNG. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006; 210: 200–7.

HALES CN, BARKER DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595–601.

HALES CN, BARKER DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Brit Med Bull* 2001; 60: 5–20.

HARDER T, RODEKAMP E, SCHELLONG K, DUDENHAUSEN JW, PLAGEMANN AL. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 849–57.

HARDER T, SCHELLONG K, STUPIN J, DUDENHAUSEN JW, PLAGEMANN A. Where is the evidence that low birth weight leads to subsequent obesity? *Lancet* 2007; 369: 1859.

HEDLEY AA, OGDEN CL, JOHNSON CL, CARROLL MD, CURTIN LR, FLEGAL KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291: 2847–50.

HELMERT U, STRUBE H. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Gesundheitsw* 2004; 66: 409–15

HESSE V, VOIGT M, SALZIER A, STEINBERG S, FRIESE K, KELLER E,

- GAUSCHE R, EISELE R.** Alterations in height, weight, and body mass index of newborns, children, and young adults in eastern Germany after German reunification. *J Pediatr* 2003; 142: 259–62.
- HOFMAN PL, REGAN F, JACKSON WE, JEFFERIES C, KNIGHT DB, ROBINSON EM, CUTFIELD WS.** Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351: 2179–86.
- KLEINWÄCHTER H FOR THE DIABETES WORKING GROUP OF THE MINISTRY OF HEALTH OF SCHLESWIG-HOLSTEIN, KIEL, GERMANY.** The government sponsored model project Gestational diabetes (GDM) Schleswig-Holstein: Prevalence and foetal outcome in unselected pregnant women following the successful implementation of screening for GDM. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A56.
- KRAMER MS, BARR RG, LEDUC DG, BOISJOLY C, McVEY-WHITE L, PLESS IB.** Determinants of weight and adiposity in the first year of life. *J Pediatr* 1985a; 106: 10–4.
- KRAMER MS, MORIN I, YANG H, PLATT RW, USHER R, McNAMARA H, JOSEPH KS, WEN SW.** Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 1985b; 107: 104–7.
- KURTH BM.** Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2007; 50: 736–43.
- LOPEZ M, SEOANE LM, TOVAR S, GARCIA MC, NOGUEIRAS R, DIEGUEZ C, SENARIS RM.** A possible role of neuropeptide Y, agouti-related protein and leptin receptor isoforms in hypothalamic programming by perinatal feeding in the rat. *Diabetologia* 2005; 48: 140–8.
- McCANCE DR, PETTIT DJ, HANSON RL, JACOBSSON LT, KNOWLER WC, BENNETT PH.** Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308: 942–5.
- MENSINK GB, LAMPERT T, BERGMANN E. ÜBERGEWICHT UND ADIPOSITAS IN DEUTSCHLAND 1984–2003.** *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsf Gesundheitsssch* 2005; 48: 1348–56.
- MOKDAD AH, FORD ES, BOWMAN BA, DIETZ W, VINICOR F, BALES V, MARKS J.** Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76–9.
- MORTON SMB.** Maternal nutrition and fetal growth and development. In: Gluckman P, Hanson M (Eds). *Developmental origins of health and disease*. Cambridge: University Press 2006; 98–129.
- MOURA AS, CALDEIRA FILHO JS, MATHIAS PCF, FRANCO DE SA CCN.** Insulin secretion impairment and insulin sensitivity improvement in adult rats undernourished during early lactation. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol* 1997; 96: 179–92.
- OGDEN CO, FLEGAL KM, CARROLL MD, JOHNSON CL.** Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1728–32.
- OZANNE SE, WANG CL, DORLING MW, PETRY CJ.** Dissection of the metabolic actions of insulin in adipocytes from early growth-retarded male rats. *J Endocrinol* 1999; 162: 313–9.
- PETRY CJ, OZANNE SE, WANG CL, HALES CN.** Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. *Clin Sci* 1997; 93: 147–52.
- PETRY CJ, OZANNE SE, WANG CL, HALES CN.** Effects of early protein restriction and adult obesity on rat pancreatic hormone content and glucose tolerance. *Horm Metab Res* 2000; 32: 233–9.
- PLAGEMANN A.** Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie: Ausgewählte Mechanismen und Konsequenzen. In: Gortner L, Dudenhausen JW (Hrsg). *Vorgeburtliches Wachstum und gesundheitliches Schicksal: Störungen – Risiken – Konsequenzen*. Frankfurt/Main: Die medizinische Verlagsgesellschaft Umwelt und Medizin 2001; 65–78.
- PLAGEMANN A.** »Fetal programming« and »functional teratogenesis«: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004; 32: 297–305.
- PLAGEMANN A.** Fetale Programmierung und Funktionelle Teratologie. In: Ganten D, Ruckpaul K, Wauer R (Hrsg). *Molekulare Medizin Bd. 14: Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2005; 325–44.
- PLAGEMANN A, HARDER T, KOHLHOFF R, ROHDE W, DÖRNER G.** Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997; 21: 451–6.
- PLAGEMANN A, HARDER T.** Premature birth and insulin resistance. *N Engl J Med* 2005; 352: 939–40.
- PLAGEMANN A, HARDER T, RAKE A, VOITS M, FINK H, ROHDE W, DÖRNER G.** Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galanergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res* 1999; 836: 146–55.
- PLAGEMANN A, HARDER T, RODEKAMP E, SCHELLONG K, STUPIN J, DUDENHAUSEN JW.** Ernährung und frühe kindliche Prägung. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hrsg). *Ernährungsbericht 2008*. Meckenheim: DGE Medienservice 2008; 271–300.
- RAVELLI GP, STEIN ZA, SUSSER MW.** Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349–53.
- ROOTH G.** Increase in birthweight: a unique biological event and an obstetrical problem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 86–7.
- SILVERMAN BL, RIZZO T, GREEN OC, CHO NH, WINTER RJ, OGATA ES, RICHARDS GE, METZGER BE.** Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2): 121–5.
- STANNER SA, BULMER K, ANDRES C, LANTSEVA OE, BORODINA V, POTEEN VV, YUDKIN JS, RICH-EDWARDS JW, GILLMAN MW.** Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997; 315: 1342–8.
- STETTLER N, ZEMEL N, KUMANYIKA S, STALLINGS VA.** Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002; 109: 194–9.

VOHR BR, BONEY CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 149–57.

WEISS PAM. Gestational diabetes: a survey and the Graz approach to diagnosis and therapy. In: Weiss PAM, Coustan DR (Hrsg). *Gestational diabetes*. Wien, New York: Springer 1988; 1–58.

WEISS PAM, SCHOLZ HS, HAAS J, TAMUSSINO KF, SESSLER J, BORKENSTEIN MH. Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care* 2000; 23: 905–11.



Dipl.-Ernährwiss. Karen Schellong

AG Experimentelle Geburtsmedizin
Klinik für Geburtsmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Frau Dipl.-Ernährwiss. Karen Schellong absolvierte zunächst eine Ausbildung zur Medizinisch-Technischen Laborassistentin. Von 1997 bis 2003 studierte sie Ernährungswissenschaft an der Universität Potsdam, mit dem Abschluss Diplom. Seit Mai 2004 ist sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der AG Experimentelle Geburtsmedizin an der Klinik für Geburtsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, tätig. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt auf tierexperimentellen, epidemiologischen und klinischen Studien im Rahmen der Perinatalen Programmierung.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org) besteht.

Manuskriptdaten

Datum der Einreichung: 08.06.2009

Datum der Annahme: 17.07.2009

CME-Fortbildung

Geburtsgewicht, Gestationsdiabetes und Perinatale Programmierung

Frage 1

Perinatale Programmierung bezeichnet einen Prozess, bei dem

- durch Einwirkung von Außenfaktoren, wie z. B. Medikamente oder Geräusche, die Funktionsweise von Organen vorübergehend verändert wird,
- während einer bestimmten »kritischen Entwicklungsphase« (frühkindlich) bei Einwirkung orthopädischer Maßnahmen die Funktionsweise des Bewegungssystems in den ersten Lebensjahren verbessert wird,
- während bestimmter »kritischer Entwicklungsphasen« (pränatal/neonatal) durch Einwirkung von Außenfaktoren, wie z. B. Ernährung oder Hormonen, die künftige Funktionsweise von Organen und Organsystemen dauerhaft festgelegt wird,
- hochbegabte Frühgeborene Computerprogramme erstellen,
- LINUX oder andere UNIX-artige Betriebssysteme verwendet werden müssen.

Frage 2

Die Übergewichtsprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland beträgt etwa:

- 1 %
- 5 %
- 30 %
- 60 %
- 80 %

Frage 3

Der erste deutsche Kinder- und Jugendgesundheits-survey (KIGGS) hat ergeben, dass der Prozentsatz übergewichtiger Kinder und Jugendlicher im Alter von 3 bis 17 Jahren beträgt:

- 1 %
- 5 %
- 10 %
- 15 %
- 30 %

Frage 4

Der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und späterem Typ-2-Diabetes-Risiko stellt sich dar als

- signifikanter linear positiver Zusammenhang,
- signifikanter linear inverser Zusammenhang,
- W-Form,
- U-Form,
- kein Zusammenhang.

Frage 5

Daten des sog. Holländischen Hungerwinters haben ergeben, dass

- eine Mangelernährung während des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate mit einem verminderten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war,
- eine Überernährung während des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate mit einem verminderten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war,
- eine Mangelernährung während des ersten Schwangerschaftstrimesters mit einem verminderten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war,
- eine Überernährung während der ersten zwölf Lebensmonate mit einem verminderten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war,
- eine Mangelernährung während des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate mit einem erhöhten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war.

Frage 6

Langzeitfolgen perinataler Überernährung lassen sich experimentell untersuchen im:

- »low-protein-model«
- »low-calory-model«
- »big-litter-model«
- »small-litter-model«
- »small-cage-model«

Frage 7

Crowther und Mitarbeiter haben beobachtet, dass

- eine Therapie eines Gestationsdiabetes keinen Einfluss auf die Makrosomierate hat,
- die konsequente Therapie eines Gestationsdiabetes zu einer Halbierung der Makrosomierate bei den neugeborenen Nachkommen führt,
- die konsequente Therapie einer Präeklampsie zu einer Halbierung der Kaiserschnitttrate führt,
- SGA-Babies (SGA: small for gestational age) ein erhöhtes Risiko aufweisen, im späteren Leben übergewichtig zu werden,
- eine Prädisposition zu Typ-2-Diabetes deutlich häufiger über die mütterliche als über die väterliche Seite an die Nachkommen weitergegeben wird.

Frage 8

Langzeitfolgen perinataler Unterernährung lassen sich experimentell untersuchen im:

- a. »low-water-model«
- b. »low-protein-model«
- c. »big-brother-model«
- d. »small-litter-model«
- e. »small-cage-model«

Frage 9

Eine perinatale Überernährung führt experimentell nicht zu:

- a. Hyperphagie
- b. erhöhtem Körperfettgehalt
- c. erhöhtem Blutdruck
- d. Insulinresistenz
- e. geringeren Leptinspiegeln

Frage 10

Die Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel durch Insulin erfolgt in entscheidender Weise im:

- a. Nucleus arcuatus hypothalami
- b. Nucleus motorius nervi trigemini
- c. Nucleus nervi hypoglossi
- d. Nucleus nervi trochlearis
- e. Nucleus spinalis nervi accessori

Bitte geben Sie die Lösungen online ein unter www.akademos.de/gyn. Sofern Sie die erforderliche Anzahl an richtigen Antworten haben, erhalten Sie Ihre Fortbildungspunkte. Bei einer unzureichenden Punktzahl können Sie die Eingabe nach 24 Stunden wiederholen.