

Wenn der Embryo in der Zuckerlösung badet

Diabetes während Schwangerschaft hat Folgen für das ganze Leben

Frauen mit Diabetes in der Schwangerschaft weisen oft erhöhte Blutzuckerwerte auf. Die betreffen auch das Kind – und das hat auch Langzeitfolgen für den Nachwuchs. So neigen Kinder, die einen Teil ihrer Entwicklung im Uterus unter hyperglykämischen Bedingungen verbringen, später vermehrt zu Adipositas, ausserdem erkranken sie häufiger an Typ-2-Diabetes. Wie kommt es zum Link zwischen dem vorgeburtlichen Bad in Zuckerlösung und dem erhöhten Diabetes-2-Risiko?

Möglicherweise führt eine intrauterine Programmierung zu metabolischen Änderungen im Fettgewebe, so Dr. Azadeh Houshmand-Oeregaard aus Dänemark. Das könnte später beim erwachsenen Nachwuchs unter anderem die Genexpression und die Plasmaspiegel des vom Fettgewebe abgegebenen Leptins, Adiponectins und Resistins beeinflussen. Resistin wirkt proinflammatorisch und steigert die Insulinresistenz, während Adiponectin antiinflammatorische Effekte hat. Leptin wiederum hemmt den Appetit. Diese Hypothese überprüfte sie bei 208 erwachsenen Kindern von Frauen, die während der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes (GDM), Typ-1-Diabetes oder keinen von beiden aufwiesen. Die Kinder unterzogen sich dafür als junge Erwachsene (26–35 Jahre) unter anderem einem oralen Glukosetoleranztest (75 g OGTT) und spendeten in einer Biopsie ein Stück subkutanes Fettgewebe.

Der BMI passt noch, aber dann ...

Die folgenden Daten fallen auch deshalb auf, weil sich der Body-Mass-Index in allen drei Gruppen nicht unterschied. Das galt ebenso für den Nüchternblutzucker, aber nicht für die postprandialen Werte. So wiesen die Kinder der GDM- und der Typ-1-Patientinnen im OGTT signifikant höhere 2-Stunden-Blutzuckerwerte auf als die Kontrollen ($p = 0,019$; $p = 0,001$). Die GDM-Kinder zeigten ausserdem erhöhte 30-Minuten-Werte ($p = 0,005$), was auf eine gestörte frühe Phase der Insulinsekretion hinweisen könnte. Passend dazu war der mittlere HbA_{1c}-Wert dieser Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen zwar nicht signifikant erhöht, zeigte aber statistisch schon die Tendenz dazu.

Reduzierte Genexpression

Gegenüber den Kontrollen wurde darüber hinaus in beiden Untersuchungsgruppen eine stark reduzierte Genexpression der Adipokine gemessen. Die Verringerung war in der GDM-Gruppe deutlicher und für alle drei Parameter hoch signifikant (Leptin: $p = 0,001$; Adiponectin: $p < 0,001$; Resistin: $p < 0,001$). Beim Typ-1-Nachwuchs fiel die Abnahme nur für Adiponectin und Resistin signifikant aus ($p = 0,037$; $p = 0,002$; Leptin: $p = 0,074$). Die in der Genexpression deutlich sichtbaren Veränderungen wiederholten sich allerdings nicht regelhaft in den Plasmaspiegeln der Adipokine. So wurde eine

Erhöhung des Leptinspiegels nur bei den Typ-1-Kindern beobachtet ($p = 0,036$), ebenso ein leichter Anstieg des Resistinspiegels ($p = 0,05$). Die Ergebnisse, sagte Houshmand-Oeregaard, unterstützten aber die Hypothese vom Einfluss intrauteriner Hyperglykämie (oder anderen dort wirkenden Faktoren) auf die Expression der Adipokine und bestärkten die Annahme einer intrauterinen Programmierung für Typ-2-Diabetes.

Einfluss auf das Epigenom

Dabei spielen möglicherweise auch epigenetische Mechanismen eine Rolle, also potenziell vererbare Chromosomenveränderungen, von denen aber die Sequenz der DNA nicht betroffen ist. Eine solche epigenetische Veränderung kann zum Beispiel per DNA-Methylierung erfolgen. Ob das der Fall ist, untersucht Dr. Line Hjort aus Dänemark an einer anderen Geburtskohorte. Mit 9 bis 14 Jahren ist der hier teilnehmende Nachwuchs deutlich jünger. Er umfasst 608 Kinder aus GDM-Schwangerschaften und 623 von Kontrollen. Die ersten Daten zeigen eine deutlich abweichende DNA-Methylierung im Blut der GDM-Gruppe. Das lasse einen anhaltenden Einfluss des im Bauch der Mutter durchgemachten Schwangerschaftsdiabetes auf das epigenetische Profil des Nachwuchses vermuten, erklärte Hjort. Zumal noch etwas auffiel: Die GDM-Kinder schnitten – trotz ihres jungen Alters – im Vergleich zu ihren Kontrollen metabolisch teilweise deutlich schlechter ab als die entsprechende Gruppe der vorigen Studie. Höhere Werte als bei den Kontrollen wurden unter anderem für Nüchternblutzucker, Insulin und Insulinresistenz gemessen. Dabei waren die GDM-Kinder kleiner, aber etwas schwerer, und wiesen einen höheren Body-Mass-Index auf.



Azadeh Houshmand-Oeregaard



Line Hjort

Helga Brettschneider

Quelle: Symposium «Diabetes and pregnancy: Long term implications for mother and child» im Rahmen der 51. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 16. September 2015 in Stockholm.