

Mütterliche Adipositas und Gesundheit der Kinder

Aktuelle Erkenntnisse zur perinatalen Programmierung lebenslanger Krankheitsrisiken

Adipositas vor der Schwangerschaft ist mit Veränderungen des endokrinen Systems bei Mutter und Nachkommen assoziiert. Beobachtungen aus human- und tierexperimentellen Studien zeigten, dass bei Nachkommen prägravid übergewichtiger oder adipöser Frauen zentrale Regulationsmechanismen des Körpergewichts und des Stoffwechsels «fehlprogrammiert» und die Nachkommen für die Entwicklung einer Adipositas und damit assoziierte Erkrankungen «programmiert» sein können.

STEPHANIE BRANDT, MARTIN WABITSCH



Stephanie Brandt

Die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas ist in den letzten 30 Jahren weltweit dramatisch gestiegen. Etwa 30% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind übergewichtig.

Mütterliche Adipositas – perinatale Programmierung des Kindes

Im Rahmen einer Metaanalyse zeigte sich bei adipösen Schwangeren im Vergleich zu nicht adipösen Schwangeren ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für einen Gestationsdiabetes (1). Mütterliche Adipositas vor und während der Schwangerschaft ist daneben auch mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie und für die Geburt eines Large-for-Gestational-Age (LGA-)Neugeborenen verbunden (2). Eine Adipositas der Mutter sowie ein diabetisches intrauterines Milieu führen zu einer Überernährung des Fetus (3). Ergebnisse aus tierexperimentellen und epidemiologischen Untersuchungen zeigen, dass Nachkommen prägravid adipöser Frauen im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und damit assoziierte metabolische Erkrankungen haben (4). Neben einer genetischen Prädisposition

wird ein direkter Effekt der mütterlichen Adipositas auf das intrauterine Milieu, dem die Nachkommen ausgesetzt sind, angenommen. Unter dem Einfluss eines Nährstoffüberangebots während der Schwangerschaft kann es zu einer perinatal erworbenen Fehlprogrammierung zentralnervöser Regelsysteme von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel kommen.

Prä- und neonatal – besonders vulnerable Phasen

Das ist in der Medizin unter dem Konzept der perinatalen Programmierung lebenslanger Krankheitsrisiken schon lang bekannt. Anfang der 1970er-Jahre beschrieb bereits Günter Dörner das zugrunde liegende Konzept und prägte den Begriff «intrauterine Programmierung». Anfang der 1990er-Jahre prägte die Arbeitsgruppe um Hales und Barker den Begriff «fetal programming». Heute ist anerkannt, dass der funktionelle Phänotyp eines Organismus, Gesundheits- und Krankheitsveranlagung nicht nur durch die Gensequenz, die Interaktion zwischen der ererbten Gensequenz und der Umwelt, sondern auch durch eine erworbene, dauerhafte Prägung zentraler Regulationsmechanismen bestimmt wird. *Unter perinataler Programmierung versteht man einen Prozess, bei dem in besonders kritischen Entwicklungsphasen (prä- und neonatal) durch die Einwirkung von Faktoren wie Hormonen die Funktionsweise von Organen respektive Organsystemen dauerhaft geprägt wird (Programmierung).* Ist diese Programmierung gestört, können sich im späteren Leben chronische Erkrankungen wie Adipositas oder Diabetes mellitus entwickeln. Diese Prägung zentraler Regulationsmechanismen erfolgt besonders nachhaltig in der Schwangerschaft, jedoch auch in der Neugeborenen- und frühkindlichen Entwicklungsphase (4).



Martin Wabitsch

Merkmale

- Die Prägung zentraler Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und des Stoffwechsels erfolgt besonders nachhaltig in der Schwangerschaft.
- Bei Nachkommen von Frauen mit Adipositas vor und während der Schwangerschaft wird angenommen, dass es zu einer perinatal erworbenen Fehlprogrammierung zentralnervöser Regelsysteme kommt, in deren Folge die Nachkommen langfristig ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht, Adipositas und damit assoziierten metabolischen Erkrankungen besitzen.
- Frauen mit Kinderwunsch sollten Übergewicht (bereits präkonzeptionell) und eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft vermeiden.

Gestationsdiabetes als Modell für ein verändertes intrauterines Milieu

Das bekannteste Modell, das eindrucksvoll zeigt, welche langfristigen Auswirkungen ein verändertes intrauterines Milieu für die Nachkommen haben kann, sind Nachkommen, die intrauterin einem diabetischen Milieu infolge eines Gestationsdiabetes ausgesetzt waren. Experimentelle Studien der letzten 3 Jahrzehnte haben gezeigt, dass diese Exposition zu einer dauerhaften Fehlprägung und Fehlprogrammierung von Regelsystemen der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und des Stoffwechsels führen kann. Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer persistierenden Hyperplasie der pankreatischen Beta-zelle und der Adipozyten im Fettgewebe, zu Dysplasien im Hypothalamus und zu neuronalen Resistenzen gegenüber den peripheren Sättigungssignalen Insulin und Leptin kommt.

Des Weiteren zeigte sich eine erhöhte orexigene und eine verminderte anorexigene Aktivität (5, 6). Eine Studie mit 13 gesunden Schwangeren konnte erstmals eine zentralnervöse Insulinresistenz bei Kindern von Müttern mit Gestationshyperglykämie funktionell nachweisen (7). Die beschriebenen Veränderungen sind ein Leben lang nachweisbar. Folglich wird angenommen, dass diese perinatal erworbenen Veränderungen bei Kindern von Müttern mit einem Gestationsdiabetes der Grund für das klinisch sowie epidemiologisch beobachtete erhöhte Risiko ist, im späteren Leben einen Diabetes Typ 2 und Adipositas zu entwickeln.

Beobachtungen in epidemiologischen Studien

Dass dieser Zusammenhang unabhängig von einer genetischen Prädisposition besteht, wurde in der Pima-Indian-Studie gezeigt: Die Volksgruppe der Pima hat ein hohes genetisches Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2. In einer Untersuchung an Geschwisterpaaren in dieser Kohorte zeigte sich, dass Nachkommen, die nach der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 der Mutter geboren wurden, im Vergleich zu denjenigen, die geboren wurden, bevor bei der Mutter einen Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert wurde, einen höheren BMI (Body-Mass-Index) und ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter besaßen (6).

In anderen epidemiologischen Studien konnte auch gezeigt werden, dass Adipositas der Mutter das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas bei den Nachkommen im Kindesalter erhöht. Das wurde nicht nur in Querschnittuntersuchungen, sondern auch in longitudinalen Verlaufsuntersuchungen bei Kindern von Geburt an nachgewiesen. So fand eine Auswertung von 1425 Mutter-Kind-Paaren charakteristische Verläufe des BMI bei den Kindern ab ihrer Geburt in Abhängigkeit vom Gewichtsstatus

der Mutter vor der Schwangerschaft. Besonders die Kinder prägravid adipöser Frauen hatten ein erhöhtes Risiko für eine schnelle Gewichtszunahme in den ersten 4 Lebensjahren und für die Entwicklung einer Adipositas im Alter von 4 Jahren (8). Auswertungen von Verlaufsdaten von der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren in einer deutschen Kohorte zeigten eindeutig die langfristige Bedeutung einer Adipositas im frühen Kindesalter. Demnach lag die Wahrscheinlichkeit für ein Kind, das bereits im Alter von 3 Jahren adipös war, nahezu bei 90%, auch im Jugendalter übergewichtig oder adipös zu sein (9). In einer deutschen Geburtskohorte konnte auch gezeigt werden, dass der präkonzeptionelle BMI der Mutter mit der Nüchterninsulinkonzentration des Kindes im Alter von 8 Jahren positiv korreliert. Daneben zeigten Kinder, die zur Geburt und im Alter von 8 Jahren eine hohe Insulinkonzentration besaßen (3. Quartil), von Geburt an einen charakteristischen BMI-Verlauf, der sich durch höhere BMI-Werte über die gesamte Kindheit hinweg auszeichnete (10).

Schwangerschaft – eine Situation mit besonderer Physiologie

Bei Nachkommen prägravid adipöser Frauen wird angenommen, dass es infolge einer intrauterinen Überernährung zu einer Störung in der Programmierung zentraler Mechanismen für die Regulation der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und des Stoffwechsels kommt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine Schwangerschaft per se multiple physiologische Veränderungen bedingt, deren Ziel es ist, das fetale Wachstum und die fetale Entwicklung zu unterstützen. Im ersten und zweiten Trimester liegt eine anabole Stoffwechsellage vor, die sich durch eine erhöhte mütterliche Insulinsensitivität auszeichnet. Ziel ist es, Energiereserven vor allem in Form von mütterlichem Fettgewebe aufzubauen. Im letzten Trimester erfolgt ein Umschwung von der anabolen zur katabolen Stoffwechsellage, die durch eine Insulinresistenz bei der Mutter charakterisiert ist. Dabei sind die Lipolyse und die Glukoseproduktion in der Leber um mehr als 30% erhöht. Dieser Umschwung von der anabolen zur katabolen Stoffwechsellage ist physiologisch sinnvoll, da dadurch die Bereitstellung von Glukose und freien Fettsäuren für den Fetus im letzten Drittel der Schwangerschaft gefördert wird. Der Fetus nutzt diese Nährstoffe zur Gewichtszunahme und vor allem zum Fettaufbau (11).

Bei prägravid adipösen Frauen wird angenommen, dass die physiologische Insulinresistenz im dritten Trimester – bedingt durch die Adipositas der Mutter – verstärkt ausgeprägt ist. Ursachen dafür sind unter anderem die mit der Adipositas verbundene Fettgewebedysfunktion und der veränderte Metabolismus, was zu einer pathologischen Erhöhung verschiede-

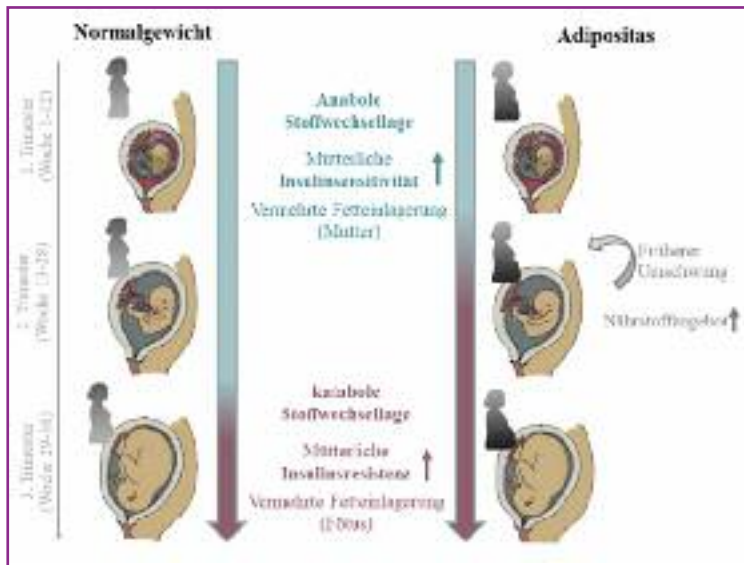


Abbildung: Umstellung der Stoffwechsellaage bei normalgewichtigen und adipösen Frauen während der Schwangerschaft

dener mütterlicher Serumparameter (Progesteron, Kortisol, Glukose, Fette, Adiponektin, Leptin, Interleukin 6, C-reaktives Protein, Tumor-Nekrose-Faktor α) führt. Darüber hinaus wird angenommen, dass bei adipösen Schwangeren der physiologische Umschwung von der anabolen zur katabolen Phase bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt. Eine frühere postnatale Überernährung des Neugeborenen führt zu erhöhten Insulin-, Glukose-, Protein- und Leptinspiegeln während kritischer Entwicklungsphasen (Abbildung).

Epigenetik – aktuelle Forschungen

Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf die Suche nach Mechanismen, die in die Programmierung lebenslanger Krankheitsrisiken involviert sein könnten. Der Mechanismus, der hier wesentlich diskutiert wird, sind erworbene epigenetische Modifikationen vor allem in Promotorregionen von Genen, deren Produkte in die Regulation der adaptiven Glukosehomöostase, der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und des Stoffwechsels involviert sind. Hauptformen epigenetischer Mechanismen sind die DNA-Methylierung, die Modifikation von Histonen und die Regulation von microRNA. Eine dauerhaft beeinträchtigte Genexpression ist die Konsequenz. Studien deuten darauf hin, dass ein verändertes intrauterines Milieu epigenetische Modifikationen von Genen hervorruft, die in den Nährstofftransport durch die Plazenta, in die Ausbildung der placentaren Blutgefäße und in kardiometabolische Stoffwechselwege involviert sind. Weitere Studien zeigen epigenetische Modifikationen im Bereich des

Promotors des Insulinrezeptors und im Bereich des Promotors des Proopiomelanocortins (POMC). POMC ist das stärkste anorexigene Sättigungssignal (12, 13). Die Folge ist eine Störung der zentralnervösen Stoffwechsel- und Körpergewichtsregulation, die mit einer dauerhaft erhöhten adipogenen und diabetogenen Stoffwechsellaage bei den Nachkommen assoziiert ist.

Eine sehr interessante Studie an Geschwisterpaaren verdeutlichte ganz klar den Zusammenhang zwischen dem mütterlichen präkonzeptionellen BMI und dem Methylierungsmuster ausgewählter Gene bei den Nachkommen. Man verglich hierbei bei 25 Geschwisterpaaren die Konzentration metabolischer Parameter, das Methylierungsmuster sowie die Expression von Genen, die in kardiometabolischen Stoffwechselwegen bedeutsam sind. Dabei wurde jeweils ein Kind vor einer bariatrisch-chirurgischen Massnahme bei der Mutter (BMS) und jeweils das andere Kind nach der bariatrisch-chirurgischen Massnahme (AMS) geboren. Die Kinder aus der BMS-Gruppe wiesen im Vergleich zu ihren Geschwistern aus der AMS-Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung ein höheres Körpergewicht, eine höhere Körpergröße und einen grösseren Bauch- und Taillenumfang auf. Die Kinder aus der AMS-Gruppe wiesen niedrigere Insulinkonzentrationen, einen niedrigeren Homeostasis-Model-Assessment-Index und niedrigere Blutdruckwerte im Vergleich zu den Kindern aus der BMS-Gruppe auf. Der Methylierungsgrad in 5698 Genen, die mit Autoimmunerkrankungen, Pankreaserkrankungen, Diabetes mellitus und Störungen im Glukosemetabolismus assoziiert sind, unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen. Daneben korrelierten die Genmethylierungsgrade, die Genexpression selbst sowie die Plasmamarker für Insulinresistenz signifikant miteinander. Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass die BMI-Reduktion infolge der bariatrisch-chirurgischen Massnahme bei der Mutter zu Veränderungen im Methylierungsgrad diabetes- und stoffwechselassoziierter Gene bei den Nachkommen führt (14). ■

Dr. biol. hum. Stephanie Brandt
M.Sc. Medical Biometry

Prof. Dr. med. Martin Wabitsch
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Schulungszentrum für Kinder und Jugendliche
mit Diabetes mellitus
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm
D-89075 Ulm

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Torloni MR, Betran AP, Horta BL et al.: Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10: 194–203.
Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR.: Maternal super-obesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(5): 417.e1–417.e6
2. Plagemann A.: Perinatale Programmierung, neuro-endokrine Epigenomik und präventive Medizin – das Konzept der vegetativen Prägung. *Nova Acta Leopoldina* 2014; NF 120(405): 197–225.
3. Plagemann A.: Grundlagen perinataler Prägung und Programmierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016; 164: 91–98.
4. Plagemann A, Harder T, Schellong K et al.: Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 641–653.
5. Plagemann A.: Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3): 83–89.
6. Linder K, Schleger F, Ketterer C, Fritsche L, Kiefer-Schmidt I, Hennige A, Häring H-U, Preissl H, Fritsche A.: Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia* 2014; 57: 1192–1198.
7. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Romain J, Bennett PH, Knowler WC.: Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49(12): 2208–2211.
8. Hu Z, Tylavsky FA, Han JC, Kocak M, et al.: Maternal Metabolic Factors during Pregnancy Predict Early Childhood Growth Trajectories and Obesity Risk: the CANDLE Study. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43(10): 1914–1922.
9. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T et al.: Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *N Engl J Med* 2018; 379(14): 1303–1312.
10. Brandt S, Moss A, Lennerz B, Koenig W, Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H, Wabitsch M.: Plasma insulin levels in childhood are related to maternal factors – results of the Ulm Birth Cohort Study. *PediatrDiabetes* 2014; 15(6): 453–463.
11. Plagemann A, Harder T, Schellong K, Rodekamp E, Dudenhausen JW.: Fetale Programmierung bei intrauterinen Milieustörungen – grundlegende Mechanismen am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2008; 48(4): 215–224.
12. Plagemann A, Harder T, Brunn M et al.: Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol* 2009; 587(20): 4963–4976.
13. Plagemann A, Roepke K, Harder T et al.: Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J Perinat Med* 2010; 38: 393–400.
14. Guénard F, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, Vohl MC.: Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(28): 11439–11444.