



Klinische Abteilung für Neonatologie

Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde



Medizinische Universität Graz

Fetale/Perinatale Programmierung und Adipositas

Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch



Übergewicht – Epidemiologie

- **USA** – Anstieg der Adiposithäufigkeit bei Erwachsenen zwischen 1960 und 2002 von 13% auf 31% und die Übergewichtshäufigkeit von 45% auf 65%
- In **Deutschland** sind inzwischen etwa 70% der Männer und 50% der Frauen übergewichtig (BMI 25–35 kg/m²) oder adipös (BMI > 35 kg/m²)
- Mittlerweile ist jedes sechste **US-amerikanische** Kind im Alter von 9 bis 19 Jahren übergewichtig
- **Deutschland**: 15% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig



Klinische Abteilung für Neonatologie

Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde



Medizinische Universität Graz

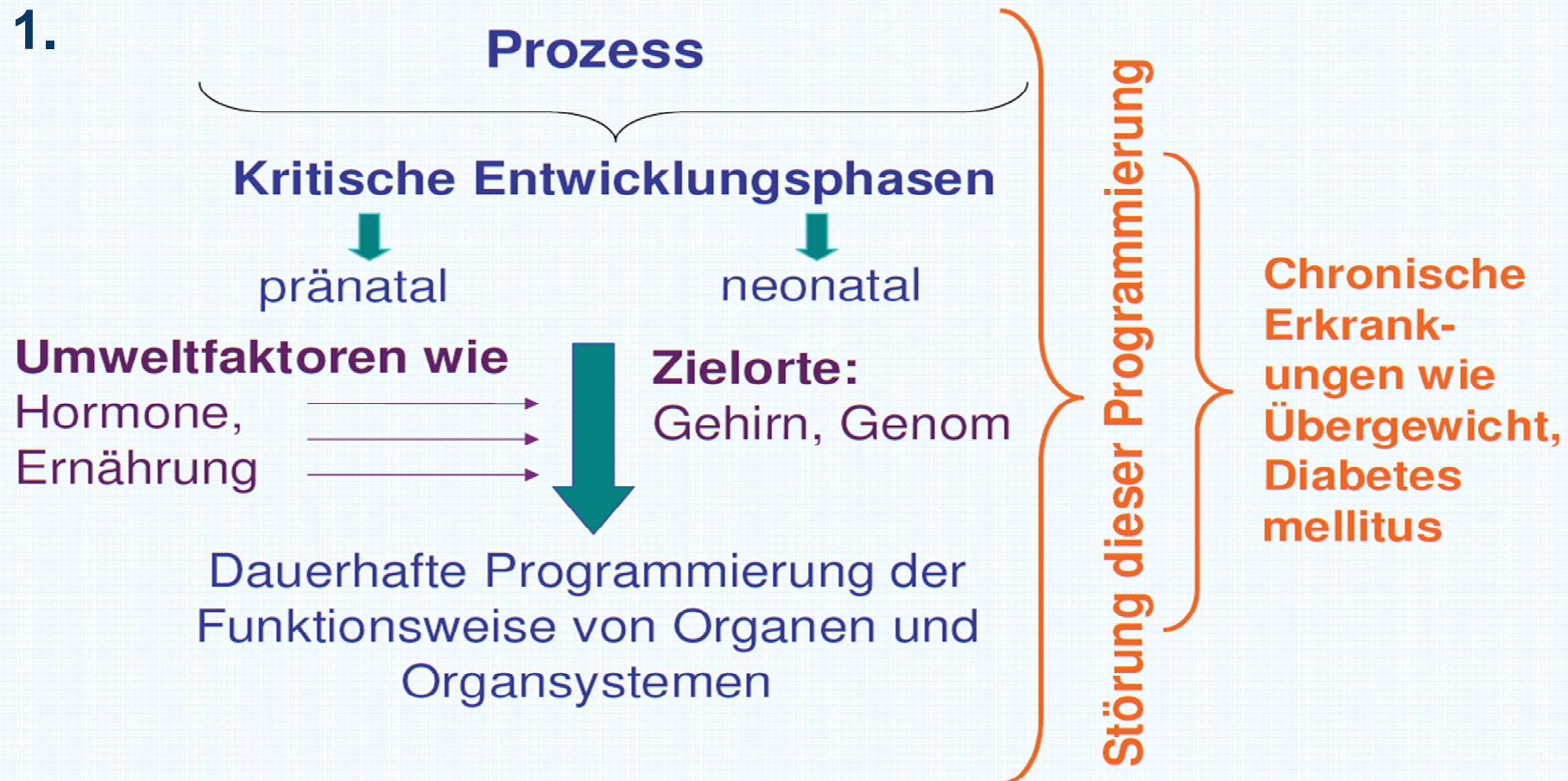
Tabelle 1: Zunahme der mittleren Geburtsgewichte innerhalb der letzten drei Dekaden in Europa und Nordamerika

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



Perinatale Programmierung – Was ist das?

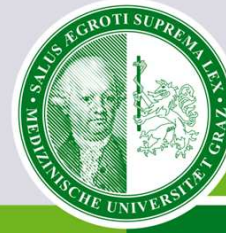
1.





«developmental origins of health and disease»

- Entscheidend waren Studien a) an Kindern von Müttern mit Diabetes mellitus während der SS sowie b) an SFD Kindern
- 1960er Jahre Begriff «biological freudianism»
 - lebenslang nachwirkender Einfluss des Intrauterinmilieus auf die Körpergewichtsentwicklung
- 1970er Jahre durch Günter Dörner (Berliner Charité)
 - Begriff «intrauterine Programmierung»



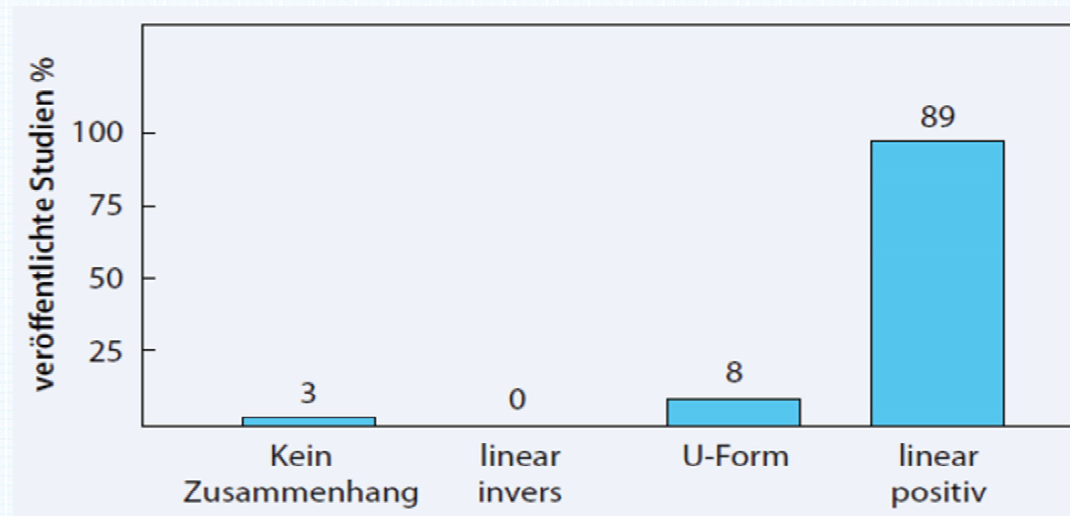
«developmental origins of health and disease»

- Weitere Begriffe:
 - «funktionelle Teratologie»
 - «fuel-mediated teratogenesis»
- Anfang der 1990er Jahre (Arbeitsgruppen um Hales und Barker)
 - Begriff des «fetal programming»
 - «Small-Baby-Syndrom»



2. Perinatale Programmierung lebenslanger Krankheitsrisiken - Was spricht dafür?

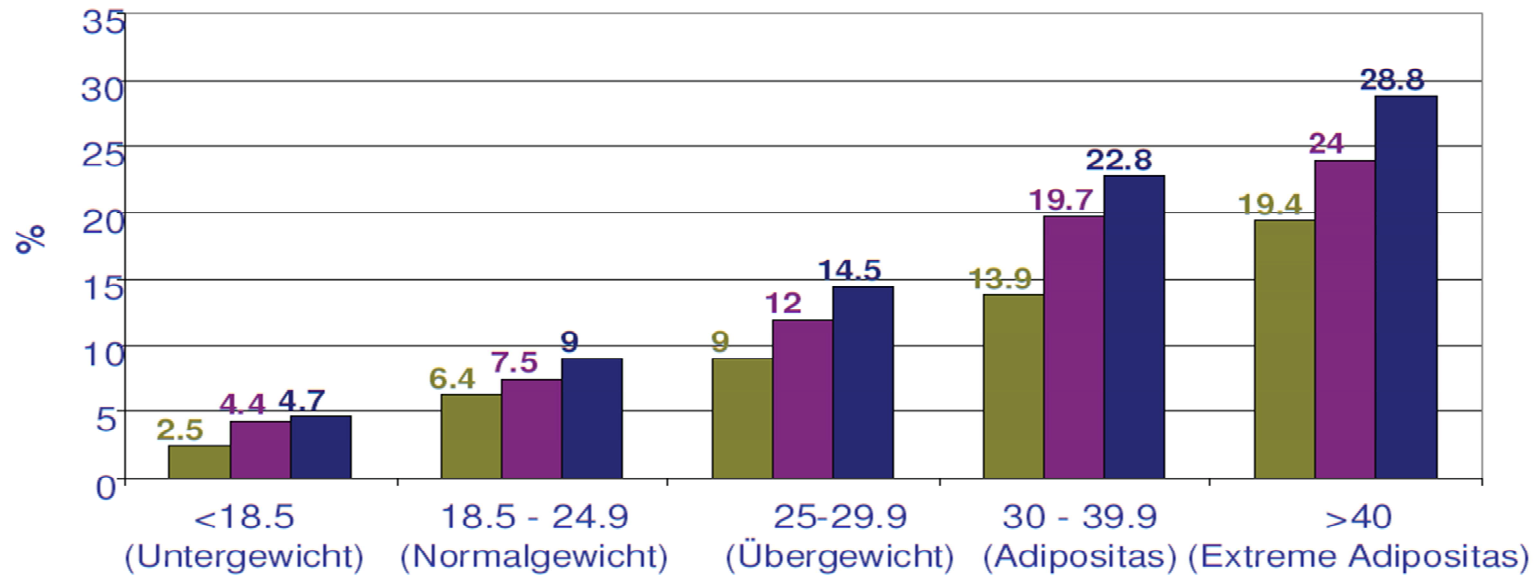
Ein erhöhtes Geburtsgewicht ist mit einem erhöhten Übergewichtsrisiko im späteren Leben assoziiert



Übersichtsarbeit der publizierten Literatur zum Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem späteren Übergewichtsrisiko (81 Studien, n=1.184.916; Harder et al., 2007*)



Adipositasprävalenz (BMI >95. Perzentil) bei Kindern im Alter von 2, 3 und 4 Jahren in Abhängigkeit vom Gewichtsstatus der Mutter vor der Schwangerschaft

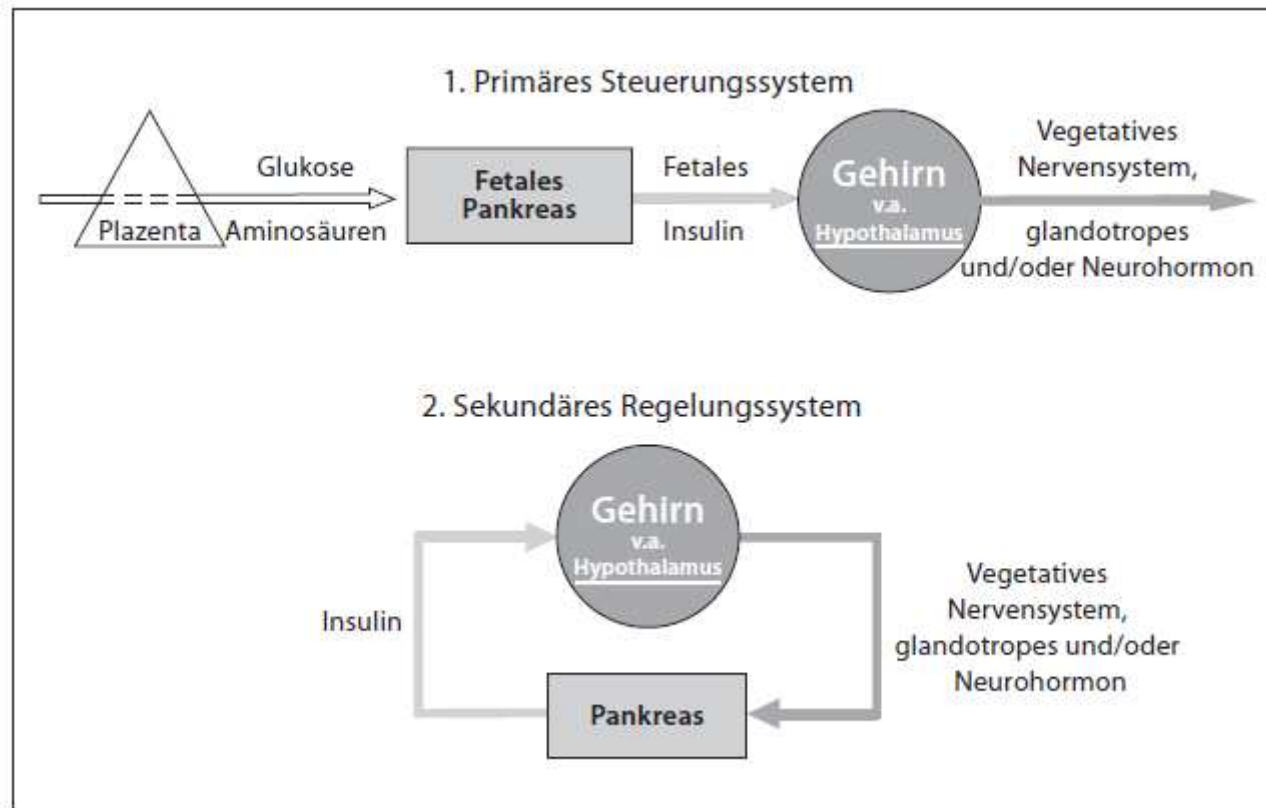


Gewichtstatus der Mutter vor der Schwangerschaft (BMI kg/m²)

■ Kinder im Alter von 2 Jahre (n=7188) ■ Kinder im Alter von 3 Jahren (n=6438) ■ Kinder im Alter von 4 Jahren (n=5401)

➔ Ergebnisse der Special Supplemental Nutrition Program of Women, Infants and Children Study (WIC), Ohio*

*Whitaker. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. Pediatrics. 2004 Jul;114(1):e29-36.

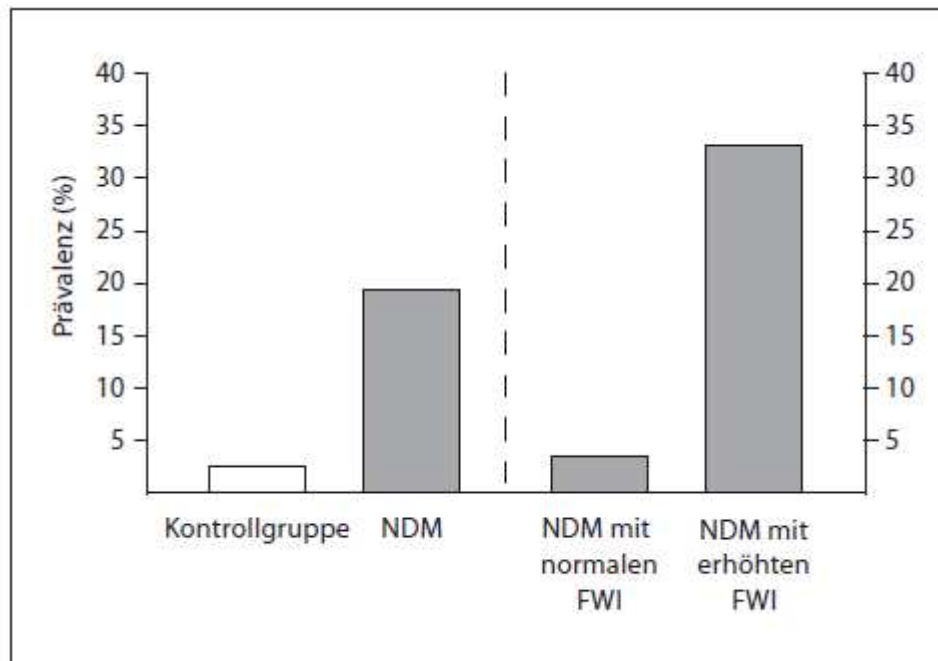


Grundprinzip der Selbstorganisation neuroendokriner Regelsysteme, dargestellt am Beispiel der zentralnervösen Regulation der Insulininkretion.

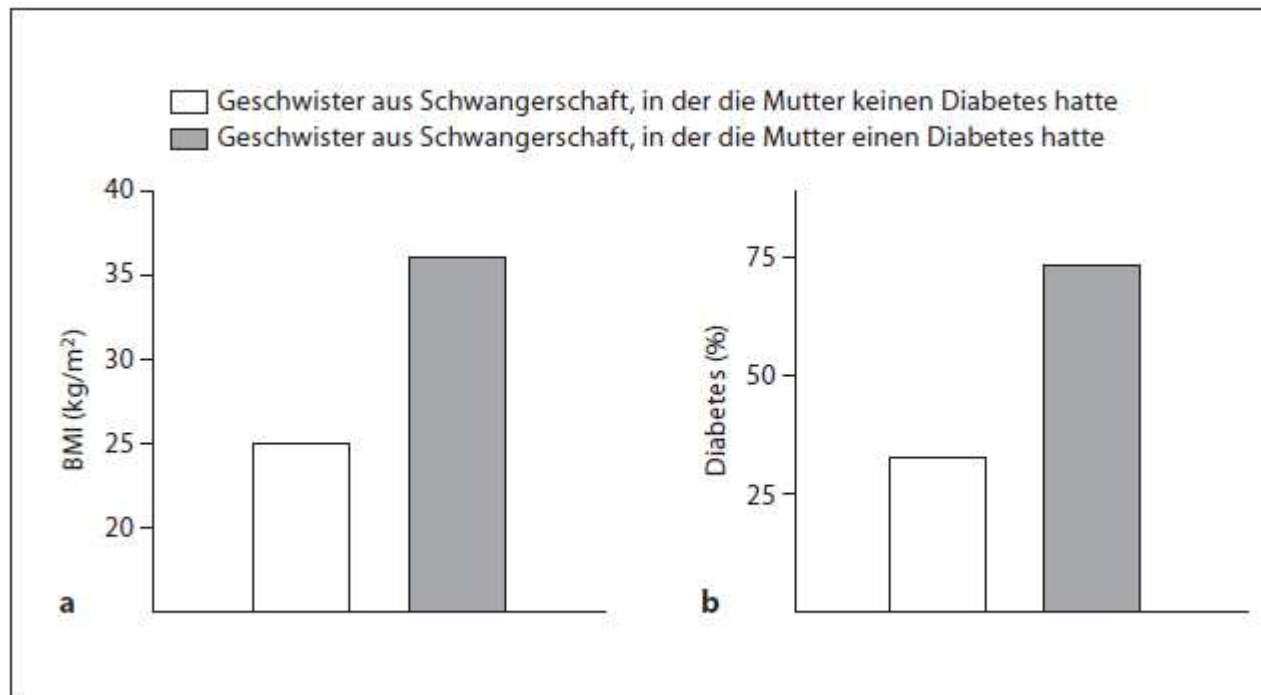


Diabetes mellitus und SS

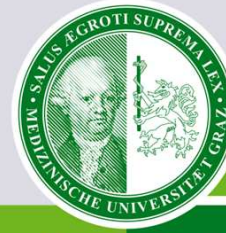
- Eine solcherart perinatal erworbene Fehlprogrammierung der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation spielt offenbar bei Nachkommen diabetischer Mütter eine bedeutende Rolle.
- Kinder von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes) weisen ein **mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas im späteren Leben** auf



Prävalenz von gestörter Glukosetoleranz bei jugendlichen Nachkommen diabetischer Mütter (NDM) mit normalen oder erhöhten Fruchtwasserinsulinspiegeln (FWI) im Vergleich zu adoleszenten Nachkommen nichtdiabetischer Mütter (Kontrollgruppe).

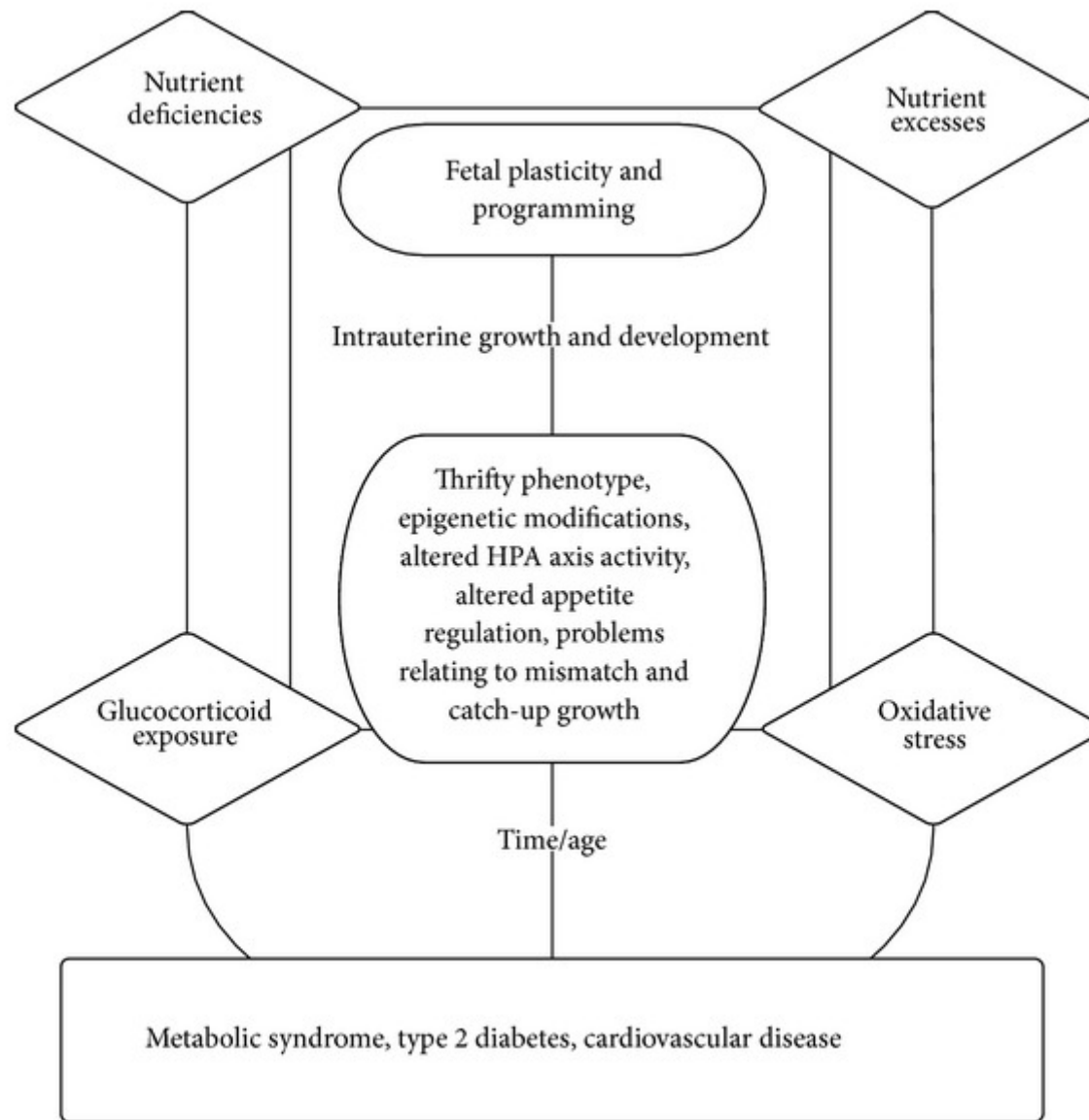


Mittleres Körpergewicht (BMI, a) und Prävalenz von Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter (b) bei Geschwistern in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines mütterlichen Diabetes während der SS.



Programmierung durch mütterliche Adipositas und hohe Fettzufuhr

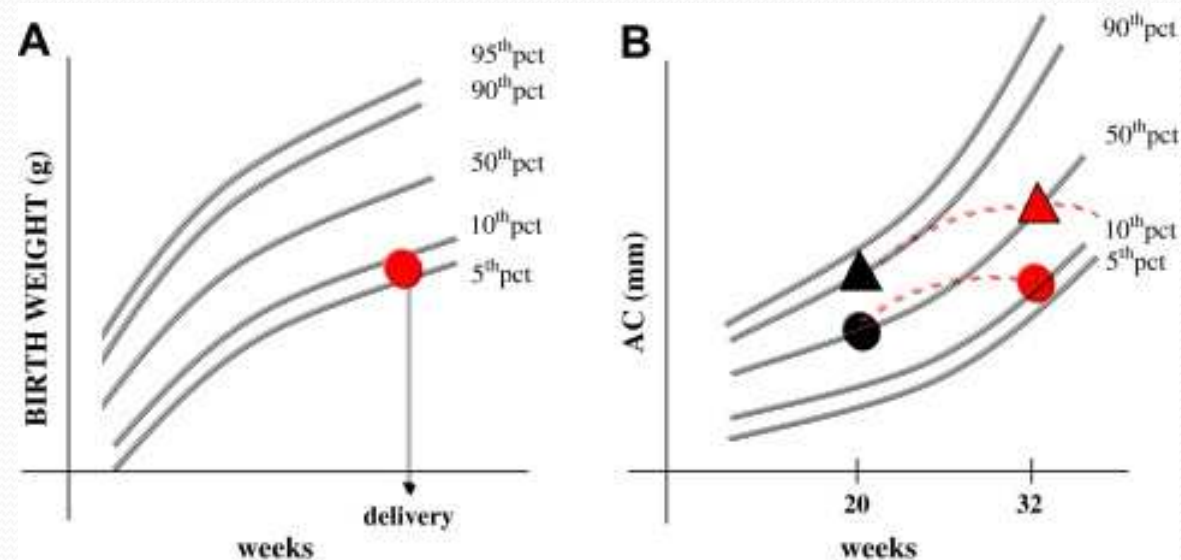
- A rat model of maternal obesity was created using a high fat (HF) diet prior to and throughout pregnancy and lactation.
- In the offspring, maternal HF diet during pregnancy alone programmed increased offspring adiposity
- whereas maternal HF diet during lactation increased both body weight and adiposity
- **Metabolische Störungen wie Hyperglykämie und erhöhter RR waren bei allen Rattenkindern evident**



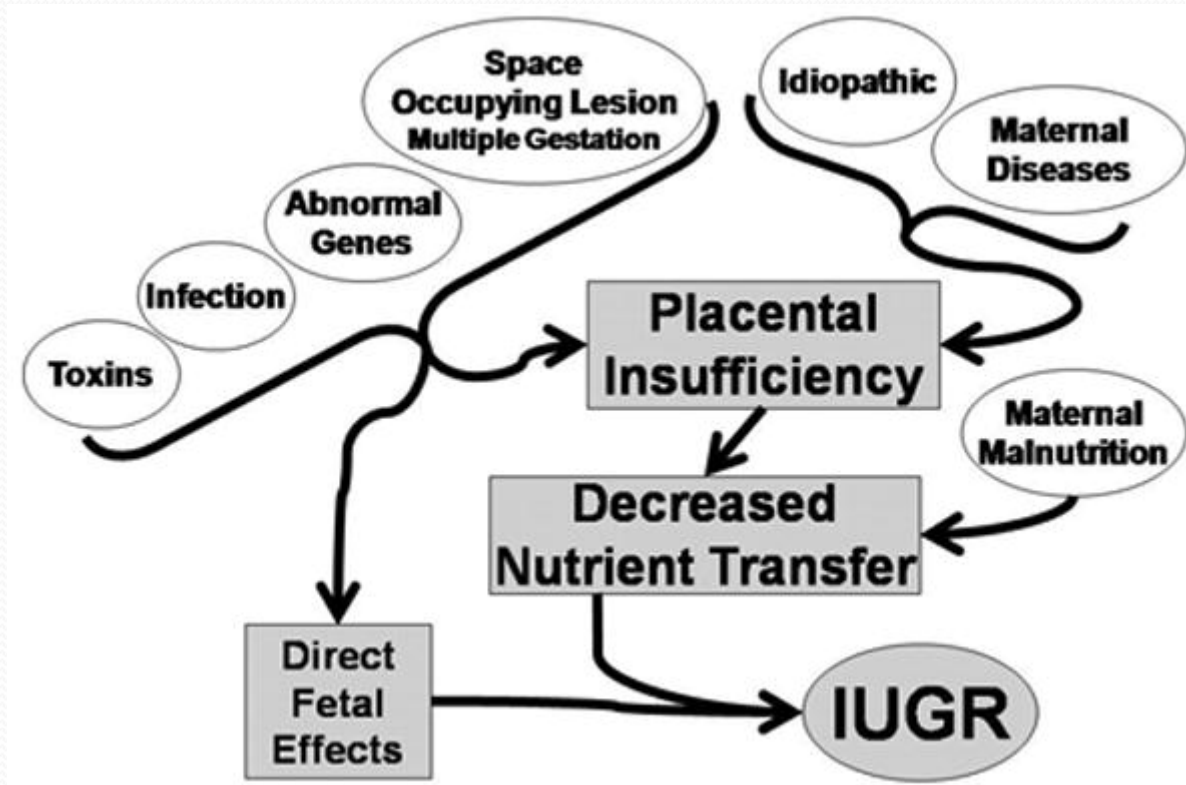
Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Ernährung in der Schwangerschaft und Mechanismen, die dem “developmental origins of health and disease” zugrunde liegen.



IUGR



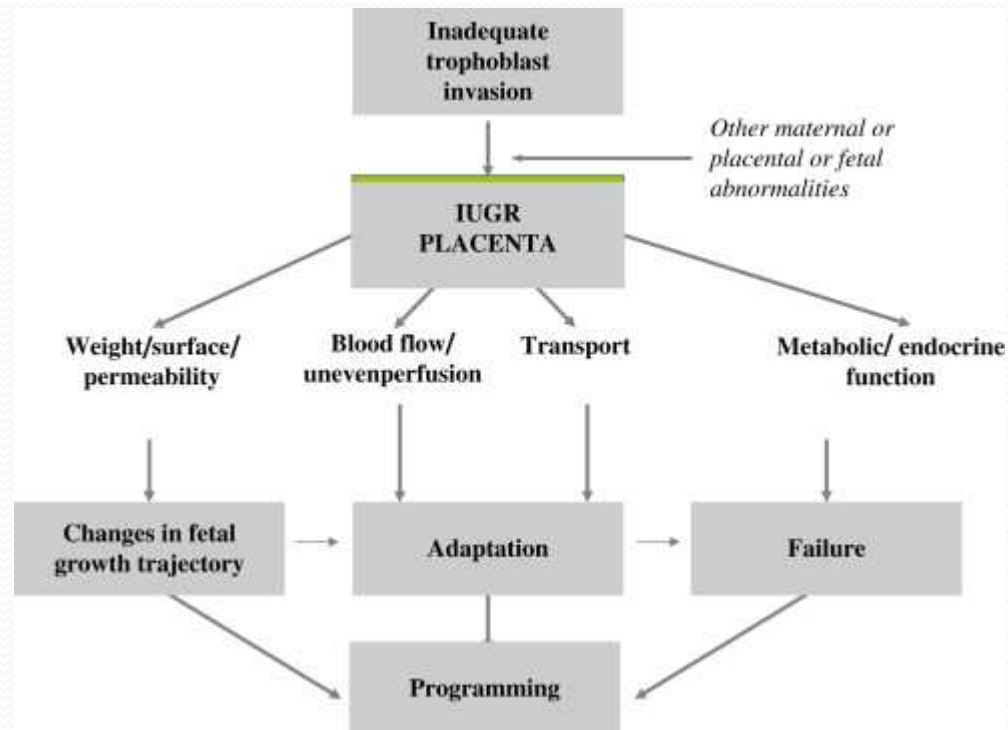
Definition of intrauterine growth restriction (IUGR). IUGR is defined as a birth weight below the 10th percentile (pct) (panel A) together with a decrease of the growth of the abdominal circumference (AC) assessed by ultrasound below the 10th percentile (●) or a longitudinal decrease of more than 40 centiles independently from the starting centile (▲) (panel B).



Causes of intrauterine growth restriction
Front Biosci (Schol Ed). Jan 1, 2011; 3: 428–444.



IUGR



IUGR placenta. Changes in placental weight, surface and permeability occur together with changes in uterine/umbilical blood flows leading to uneven perfusion and reduced nutrient transfer. Moreover, functional changes occur in placental nutrient transporters and in metabolic/endocrine function. Together, these **placental alterations lead to changes in fetal growth trajectory**, with initial adaptive responses in IUGR and eventually failure. **All these steps may influence fetal programming.**



Vermindertes Geburtsgewicht als Paradigma für perinatale Programmierung

- «holländischer Hungerwinter»
 - Ravelli et al. verglichen das relative Körpergewicht von Rekruten im mittleren Alter von 19 Jahren, deren schwangere Mütter von der Belagerung betroffen gewesen waren, mit dem relativen Körpergewicht von Rekruten, deren Mütter im selben Zeitraum in unbelagerten Gebieten Hollands gelebt hatten.
- Studie zeigte, dass eine Mangelernährung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters mit einem erhöhten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war.

Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW: Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **N Engl J Med** 1976; 295: 349–353.



Klinische Abteilung für Neonatologie

Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde



Medizinische Universität Graz

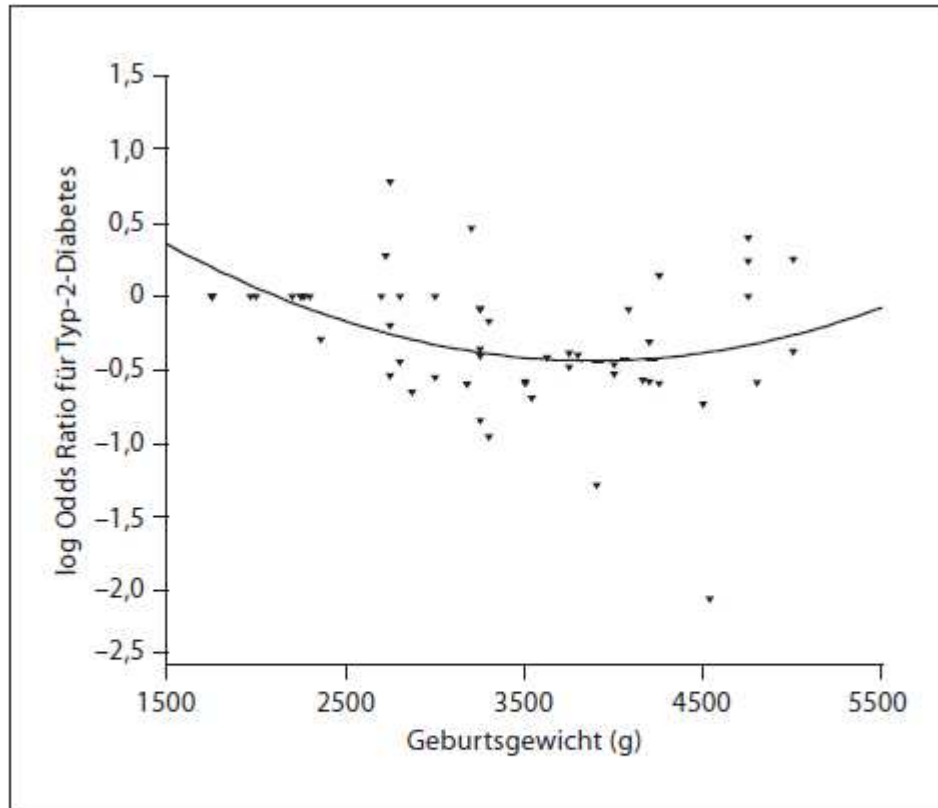
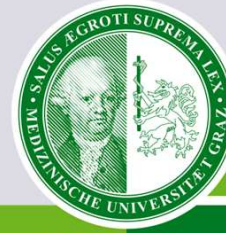


Abb. 4. Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterem Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes in einer Metaanalyse von 14 Studien. Modifiziert nach Harder et al. [21].

Damit weisen sowohl Kinder mit niedrigem als auch solche mit hohem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko auf, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln.

Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165:849–857.



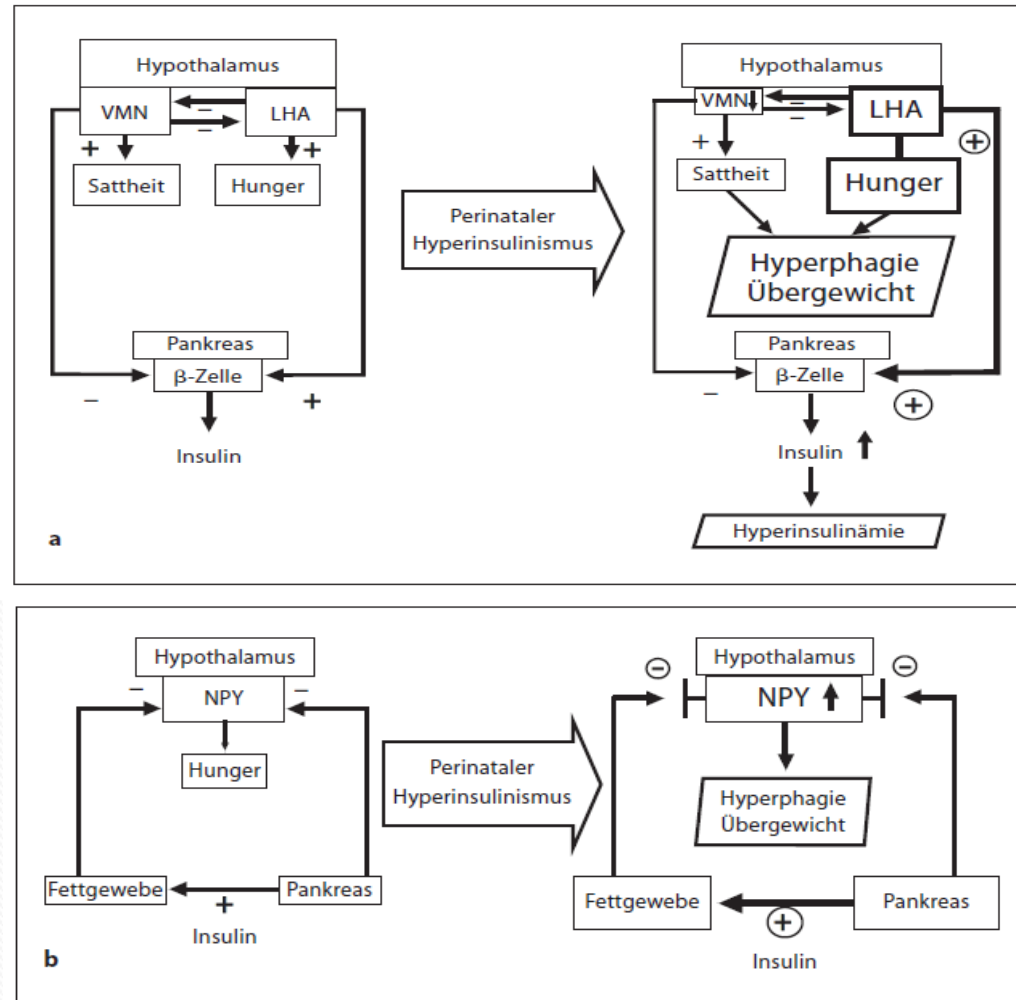
Zweifel an einer unabhängigen Rolle einer pränatalen Unterernährung

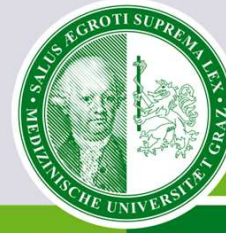
- muss vermutet werden, dass eher eine postnatal einwirkende «Noxe» für das Outcome verantwortlich ist
- Eine solche «Noxe» könnte die frühpostnatale Überernährung untergewichtiger Säuglinge darstellen
- Probanden, die mehr Gewicht in der ersten Zeit nach der Geburt zugenommen hatten, wiesen in der Folge höhere Übergewichtsprävalenzen auf.
 - Weiterhin nahm die Übergewichtsdisposition auch mit zunehmendem Geburtsgewicht zu.



Perinataler Hyperinsulinismus führt zur Fehlprogrammierung der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation

- a) Fehlfunktion (Dysplasie) von der Kernregion VMN
- b) Resistenz auf Neuropeptid Y





Current Diabetes
Reviews,
2012, Vol. 8, No. 1

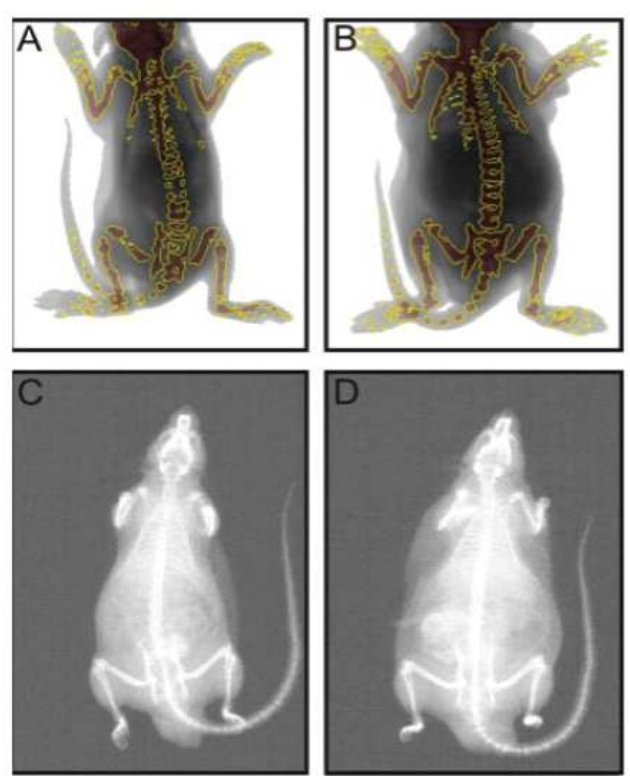


Fig. (1). Juvenile [A, B; ~P35] and adult [C, D; ~P70] representative dual energy x-ray absorptiometry images of control and neonatally overfed rats. A] Representative juvenile male from control litter; B] Representative juvenile male from small litter [overfed]; C] Representative adult male from control litter; D] Representative adult male from small litter. Average percentage fat masses are A] 11.9 ± 0.54 , B] $20.8 \pm 1.16^*$, C] 19.0 ± 0.89 , D] $23.6 \pm 1.9^*$. $n = 12$ rats per group. Data are mean \pm SEM. $*P < 0.05$ compared with age-matched control.

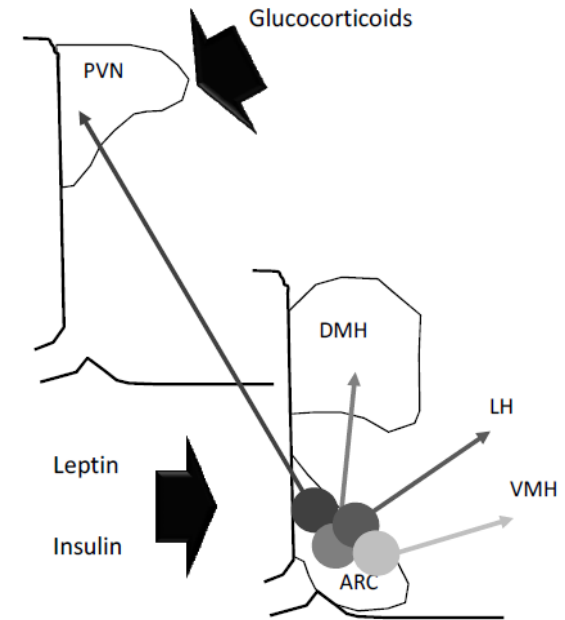


Fig. (2). Major hormonal players in the development of brain regions subserving appetite and energy expenditure. ARC: arcuate nucleus, DMH: dorsomedial hypothalamus, LH: lateral hypothalamus, PVN: paraventricular nucleus of the hypothalamus, VMH: ventromedial hypothalamus.

- Extreme Diäten, prä- oder postnatal, können die Fähigkeit der Nahrungsregulation und – metabolisierung beim Kind lebenslang beeinflussen
- Perinatale Über- und Unterfütterung können zu bleibenden Veränderungen im Hypothalamus und anderen zentralen Regulationswegen führen
- Leptin, Insulin, und Glucokortikoide sind die Schlüsselhormone



Fazit

- Diese perinatal erworbene Fehlprogrammierung kann zu einer permanenten Disposition für Übergewicht, Diabetes und metabolisches Syndrom führen, was wiederum, im Sinne eines Circulus vitiosus, bei weiblichen Nachkommen zu einer erhöhten Inzidenz eines Diabetes während der SS und somit erneut den beschriebenen Folgen für die Nachkommenschaft führen kann.

Plagemann et al. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 2008;48:215–224

- mittels Stillen ernährte Kinder haben ein im Mittel um 25% geringeres Übergewichtsrisiko im späteren Leben, sogar unabhängig von anderen Faktoren

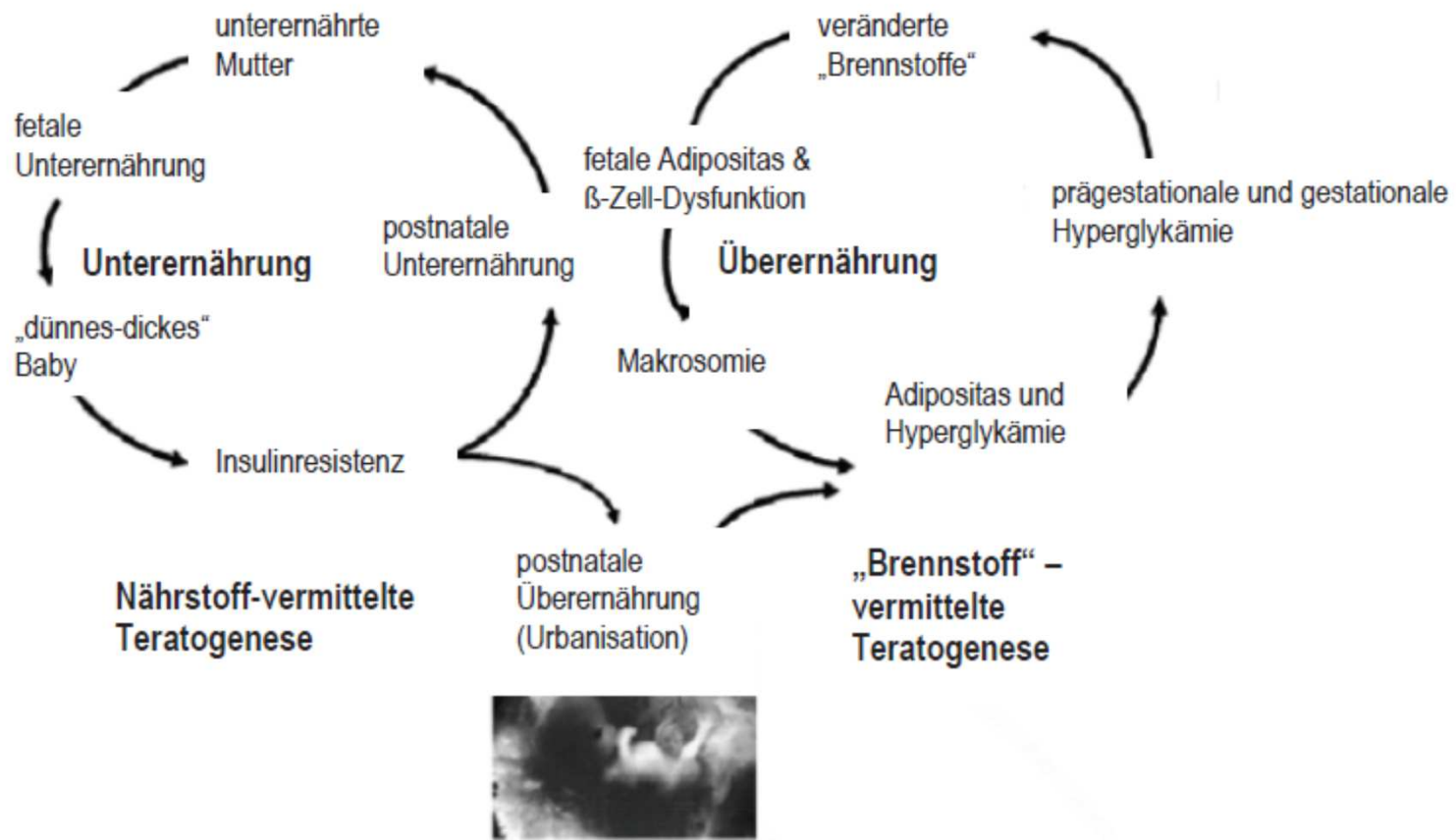
Plagemann A, Harder T: Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metab Syndr* 2005;3:192–202.



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

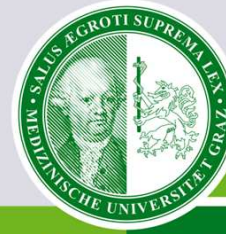


Fetale Programmierung im raschen Wandel





Klinische Abteilung für Neonatologie
Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde



Medizinische Universität Graz

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

