
7 Adipositas und perinatale Programmierung

THOMAS HARDER, ELKE RODEKAMP, KAREN SCHELLONG, JOACHIM W. DUDENHAUSEN,
ANDREAS PLAGEMANN

Einleitung

Nahezu weltweit nehmen schon seit längerem die Prävalenzen von Übergewicht und daraus resultierenden diabetischen und kardiovaskulären Erkrankungen epidemieartig zu. So stieg in den USA die Adipositashäufigkeit bei Erwachsenen zwischen 1960 und 2002 von 13 % auf 31 %, die Übergewichtshäufigkeit von 45 % auf 65 % an [12]. Besonders beunruhigend sind die starken Prävalenzanstiege bereits im Kindesalter, die dazu führten, dass mittlerweile jedes sechste US-amerikanische Kind im Alter von 9 bis 19 Jahren übergewichtig ist [21]. In den meisten europäischen Ländern kam es in diesem Zeitraum ebenfalls zu einer drastischen Zunahme der Übergewichtshäufigkeiten, auch in Deutschland [2]. So zeigen die Daten des ersten deutschen Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS), dass in Deutschland bereits 15 % der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig sind [25].

Übergewicht stellt den Hauptrisikofaktor für Typ-2-Diabetes-mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zu Herzinfarkt und Schlaganfall dar. Daher ist es nicht verwunderlich, dass es parallel zur oben genannten Zunahme der Übergewichts- und Adipositashäufigkeiten auch zu einem Anstieg der Typ-2-Diabetesprävalenzen gekommen ist [30], der mittler-

weile sogar die Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen betrifft [1]. Dies galt noch vor wenigen Jahren als Rarität.

Angesichts langwieriger, belastender und insbesondere im Fall der Adipositas frustrierender Therapieoptionen, verbunden mit einer bereits heute enormen und in Zukunft noch dramatisch steigenden Kostenbelastung der öffentlichen Gesundheitssysteme, wächst die Notwendigkeit, Präventionsmöglichkeiten zu erschließen, insbesondere solche der Primärprävention. Epidemiologische, klinische und experimentelle Studien haben vermehrt Hinweise darauf erbracht, dass insbesondere die Ernährung während der pränatalen und frühkindlichen Entwicklung einen entscheidenden, dauerhaften, geradezu „prägenden“ Einfluss auf die spätere Entstehung von Übergewicht, Typ-2-Diabetes-mellitus und hiermit assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen haben kann. In diesem Zusammenhang wurden vor allem Daten zum Einfluss einer mütterlichen Adipositas und/oder eines mütterlichen Diabetes mellitus während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Kindes erhoben. Darüber hinaus wurde die Rolle der Energiezufuhr bzw. Art der Ernährung während der neonatalen und frühkindlichen Entwicklung vor allem unter Fokussierung auf die Langzeitwirkungen des Stillens analysiert. Beide Aspekte sind Kernbestandteile eines relativ jungen For-

schungsgebiets, welches sich mit der „perinatalen Programmierung“ von Gesundheit und Krankheit im späteren Leben befasst und seit einigen Jahren international zunehmend als Forschungsgegenstand im Mittelpunkt großen Interesses steht.

Historie

Das Grundkonzept einer umweltbedingten „Programmierung“ von phänotypischen Merkmalen geht bis auf den Biologen *Lamarck* zurück, der von einer „Vererbung erworbener Eigenschaften“ sprach [26]. Der im konzeptionellen Sinne wichtige Begriff der „Prägung“ wurde im verhaltensbiologischen Kontext von *Konrad Lorenz* eingeführt [29]. Im Zentrum der gegenwärtigen Diskussion steht vor allem das spezifische Phänomen einer epigenetischen, maternofetalen Transmission erworbener Eigenschaften infolge perinataler Prägung des Feten bzw. Neugeborenen, d.h. die Ausprägung von Merkmalen, die pränatal angelegt, aber nicht durch das genetische Material vererbt worden sind. In diesem Sinne wurde das Konzept nachhaltig an der Berliner Charité von *Dörmer* entwickelt. Bereits Anfang der 1970er Jahre schlug er das Konzept der „perinatalen Programmierung“ vor und begründete damit verbunden die „funktionelle Teratologie“ [10]. Breite Akzeptanz und internationale Geltung erlangte das Konzept der „Programmierung“ aber erst durch seine Verwendung durch die Arbeitsgruppen um *Hales* und *Barker*, welche allerdings leider auch mit einer – inhaltlich reduktionistischen – Fixierung an das „small baby syndrome“ verbunden ist [14].

Mütterliche Adipositas und perinatale/peripartale Risiken

Die Entwicklung des Kindes **in utero** unterliegt neben anderen wie z.B. genetischen Faktoren ganz entscheidend dem Einfluss der Ernährung bzw. des Ernährungszustands der Mutter.

Als Indikator oder Surrogatparameter für den Einfluss des Intrauterinmilieus wird in epidemiologischen Studien häufig das Geburtsgewicht verwendet. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass es in den zurückliegenden 20 bis 30 Jahren in den Bevölkerungen westlicher Industriestaaten zu einem im Verlauf der Evolution des Menschen vermutlich einzigartigen Anstieg des mittleren Geburtsgewichts innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums gekommen ist. Hierfür scheint weniger ein akzeleriertes Wachstum als vielmehr eine vermehrte Fettakkumulation beim Neugeborenen verantwortlich zu sein [3, 15, 22, 40]. Die Daten zeigen, dass es pro Dekade zu einem – evolutionsbiologisch vermutlich einmaligen – Anstieg des mittleren Geburtsgewichts von bis zu 126 g und einem Anstieg der Makrosomierate um bis zu 25 % gekommen ist. Da es in einem derart kurzen Zeitraum von 20 bis 30 Jahren nicht zu einer wesentlichen Veränderung des Genpools in der Bevölkerung einer Vielzahl von Staaten gekommen sein kann, sodass genetische Faktoren diesen Geburtsgewichtsanstieg erklären könnten, müssen nicht genetische Ursachen hierfür verantwortlich sein.

Tatsächlich bestimmt offenbar das Intrauterinmilieu in weit größerem Ausmaß als genetische Faktoren das Geburtsgewicht. Dies zeigt beispielsweise eine bri-

tische Studie an Kindern, die durch sogenannte Leihmütter ausgetragen wurden [4]. Hierbei fand sich, dass der Body-Mass-Index (BMI) der Leihmutter, die das Kind ausgetragen hatte, stärker positiv zum Geburtsgewicht des Kindes korreliert war als das Gewicht der natürlichen („Spender“-) Mutter.

An erster Stelle kommt als Ursache hierfür der Ernährungszustand der Schwangeren in Frage. So ist das Makrosomierisiko (Geburtsgewicht > 4000 g bzw. > 4500 g) bei Kindern adipöser Frauen mehr als verdoppelt, bei Kindern massiv adipöser Frauen sogar mehr als verdreifacht [7]. Damit verbunden erhöht Adipositas während der Schwangerschaft das Risiko für Komplikationen bei der Geburt für Mutter und Kind. Zum einen entwickelt eine adipöse Schwangere mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einen Gestationsdiabetes [39] oder eine Präeklampsie [7]. Darüber hinaus führt Adipositas in der Schwangerschaft zu erheblichen peripartalen Risiken wie z.B. einer erhöhten Kaiserschnitttrate [7, 39], einer erhöhten Zahl operativer va-

ginaler Entbindungen [7], einer erhöhten Wund- und Genitaltraktinfektionsrate [39], einer mehr als verdoppelten Schulterdystokie, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit postpartaler Hämorrhagien und einer erhöhten Frühgeburtenrate [7]. Neugeborene Kinder adipöser Mütter haben ein erhöhtes Risiko von Apgar-Werten < 7 [7, 39]. Auch die Totgeburtenrate und die frühneonatale Mortalität sind erhöht [7, 39]. Dass es sich hierbei um ein gesundheitspolitisches Problem erheblichen Ausmaßes auch in Deutschland handelt, illustrieren jüngste Daten, die zeigen, dass bereits jede dritte bis vierte Frau im gebärfähigen Alter übergewichtig ist [5].

Ebenso korreliert die Körpergewichtszunahme während der Schwangerschaft, auch unabhängig vom Ausgangsgewicht, positiv mit dem Geburtsgewicht des Kindes [3, 6, 13]. Eine Anzahl epidemiologischer Studien, auch in Deutschland [3], hat gezeigt, dass eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft das Risiko für Makrosomie auf das Zwei- bis Dreifache erhöht (Tab. 1).

Tab. 1: Übermäßige, d.h. über der Empfehlung des Institute of Medicine (IOM) [23] liegende Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und kindliches Makrosomierisiko.

Quelle	Land	Definition der Makrosomie (Geburtsgewicht)	Odds Ratio (95 %-Konfidenzintervall) für Makrosomie
Edwards et al., 1996	USA	> 4000 g	2,4 (1,3–4,7)
Thorsdottir et al., 2002	Island	> 4500 g	3,54 (1,26–9,97)
Bergmann et al., 2003	Deutschland	> 4000 g	3,37 (3,22–3,53)
Hedderson et al., 2006	USA	> 4500 g	2,98 (2,16–4,26)
Helms et al., 2006	USA	> 4000 g	1,9 (1,86–1,93)

Mütterliche Adipositas und Langzeitriskien

Makrosomie, wie sie gehäuft bei mütterlicher Adipositas vorliegt, hat Folgen für das Adipositasrisiko im späteren Leben. Eine Reihe epidemiologischer Studien zeigt, dass das Geburtsgewicht positiv mit dem relativen Körpergewicht im Erwachsenenalter korreliert ist. Ein systematischer Review der bisher publizierten Literatur zum Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Übergewichtsrisiko im späteren Leben ergab, dass in 89% der Studien ein positiv linearer Zusammenhang gefunden wurde. D.h., auf der Basis von 81 Studien aus 28 Ländern auf sechs Kontinenten mit insgesamt 1.184.916 Personen konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Geburtsgewicht mit einem erhöhten Übergewichtsrisiko im späteren Leben assoziiert ist [17] (Abb. 1). Nur in drei Studien fanden sich Hinweise dafür, dass – wie häufig gemäß der „small baby syndrome hypothesis“ fälschlicherweise behauptet – ein vermindertes Geburtsgewicht mit einem erhöhten Übergewichtsrisiko einhergeht. Diese drei

Studien beschrieben allerdings eine gleichartige Risikoerhöhung bei untergewichtigen wie auch makrosomen Neugeborenen, sodass ein U-förmiger Zusammenhang resultierte. In **keiner** Studie wurde jedoch eine linear inverse Beziehung beobachtet.

Da Übergewicht ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung des metabolischen Syndroms und von Typ-2-Diabetes ist, wäre zu erwarten, dass auch ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem späteren Risiko für Typ-2-Diabetes existiert. Tatsächlich zeigt eine kürzlich publizierte Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe, dass dieser Zusammenhang nicht – wie häufig behauptet – linear invers, sondern U-förmig über alle bisher publizierten Studien ist [18]. Damit weisen sowohl Kinder mit niedrigem als auch mit hohem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko auf, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln (Abb. 2). Darüber hinaus ergaben weitere Metaanalysen unserer Arbeitsgruppe, dass Übergewicht bei der Geburt sogar das Risiko für Typ-1-Diabetes sowie das Risiko für die Entwicklung von Hirntumoren im Kindesalter erhöht [19, 20].

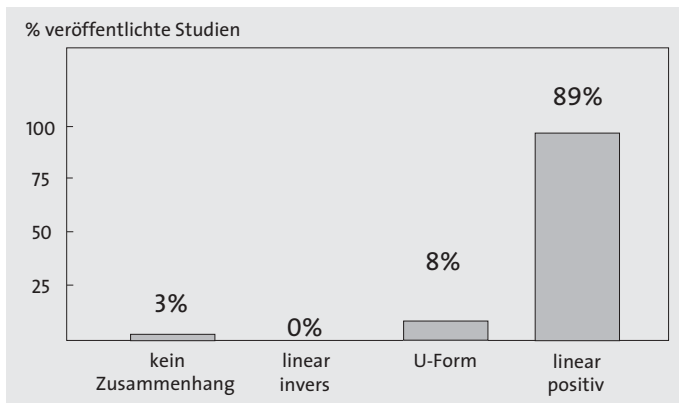


Abb. 1: Systematischer Review zum Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterem Übergewichtsrisiko [17].