

»Das intrauterine Milieu hat als prägendes Zeitfenster essenziellen Einfluss auf die spätere Entwicklung von Erkrankungen

© mihaikomilorenovic/Getty Images/ iStock (Symbolbild)
mit Fotomodell

Diabetologie 2023 · 19:727–729
<https://doi.org/10.1007/s11428-023-01092-7>
Angenommen: 27. Juli 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023



Fetale Programmierung und Diabetesprävention

Regina Ensenaer · Jens H. Stupin

Institut für Kinderernährung, Max Rubner-Institut (MRI), Karlsruhe, Deutschland



**Prof. Dr. med.
Regina Ensenaer**



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Das Leitthema *Fetale Programmierung und Diabetesprävention* der aktuellen Ausgabe von *Die Diabetologie* hat zum Ziel, auf der Grundlage wissenschaftlicher Forschung und klinischer Leitlinien in den Bereichen *Adipositas* und *Diabetes* in der Schwangerschaft zu einem tieferen Verständnis dieser speziellen Krankheits-situation, von sowohl epidemiologischen und pathophysiologischen Aspekten als auch praktischen diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen, beizutragen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass die Auswirkungen auf 2 Populationen, Mütter und Nachkommen, sowie gegensteuernde Maßnahmen in den Fokus genommen werden, und die in den Artikeln in dieser Ausgabe behandelten Thematiken damit ein breites Spektrum an medizinischen Fachdisziplinen – Gynäkologie und Geburtshilfe, Pädiatrie, Innere Medizin und andere – ansprechen.

Familiäre Lebensumstände, wie z.B. Lebensstil, Ernährung und sozioökonomischer Status, beeinflussen auch das intrauterine Milieu, das als prägendes Zeitfenster einen essenziellen Einfluss auf

die spätere Entwicklung ernährungsmitbedingter Erkrankungen, wie Übergewicht und Typ-2-Diabetes (T2DM), bei den Nachkommen hat und deren Grundlage determiniert [1, 2]. Diesen frühen und dauerhaften Veränderungen liegen auf molekularer Ebene epigenetische Mechanismen zugrunde, zu denen u.a. Änderungen in der Methylierung von DNA-Cytosinbasen (DNA: Desoxyribonukleinsäure), Modifikation von Histonen und Regulation der Genexpression durch Mikro-RNA-Moleküle (RNA: Ribonukleinsäure) gehören [3].

Fetale Programmierung bedeutet, dass ein Organismus sich pränatal an die herrschenden Umweltbedingungen anpasst, was mit irreversiblen Veränderungen auf morphologischer und funktioneller (u.a. neuroendokriner) Ebene verbunden ist, die den Grundstein für Erkrankungen im späteren Leben legen [4]. Betroffen sind hier u.a. die β -Zellen des fetalen Pankreas, die sich im 3. Trimenon der Schwangerschaft in einer kritischen Phase der Proliferation bzw. Differenzierung befinden [5, 6] und gegenüber einer Hyperglykämie im Rattenmodell u.a. mit

reduzierter IGF-2-Expression (IGF: insulinähnlicher Wachstumsfaktor [„insulinlike growth factor“]) und nachfolgend verminderter Zellmasse reagieren [7]. Die Bedeutung des 3. Trimenons für die langfristige Gesundheit der Nachkommen und die Beeinflussung dysfunktionaler Programmierungsprozesse in der Maturation pankreatischer β -Zellen durch die Ernährungssituation findet sich auch beim Menschen. In der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES lagen bei mehr als 1/3 der Schwangeren mit Adipositas bei der Geburt hohe Werte für das glykierte Hämoglobin ($\text{HbA}_{1c} \geq 5,7\%$) vor, die eine Dysglykämie im 3. Trimenon reflektierten, obwohl zuvor ein Gestationsdiabetes (GDM) ausgeschlossen worden war [8, 9]. Bei den Nachkommen dieser Schwangeren fand sich im Alter von 4 Jahren ein höherer Body-Mass-Index(BMI)-z-Score der Kinder [10].

Auf eine *Fehlprogrammierung* durch mütterliche Risikofaktoren in der Schwangerschaft (z.B. Adipositas, GDM, exzessive Gewichtszunahme, Rauchen) kann eine Vielzahl metabolischer Störungen und chronischer Erkrankungen bei den Nachkommen (z.B. Adipositas, T2DM, kardiovaskuläre und psychiatrische Erkrankungen) folgen [11, 12]. In diesem Kontext wurde vor kurzem ein Tiermodell vorgestellt, laut welchem fettreiche Ernährung der Mutter in der Schwangerschaft eine Endotoxinanreicherung im fetalen Hirngewebe mit nachfolgender perinataler Entzündung bewirkt, die geschlechtsspezifisch bei männlichen Nachkommen zu Verhaltensauffälligkeiten führt [13].

Während sich der Begriff *fetale Programmierung* ursprünglich auf die Fetalentwicklung bezog, wurde mit dem Begriff *perinatale Programmierung* die sog. vulnerable Phase auf die Perinatalperiode, beginnend mit der Konzeption bis zum Abschluss der Stillperiode, erweitert. Auch der Begriff *erste 1000 Tage*, der den Zeitraum zwischen Konzeption und Ende des 2. Lebensjahrs umfasst, hat sich zunehmend etabliert [14]. Generationsübergreifende sog. Programmierungszusammenhänge wurden inzwischen anhand tierexperimenteller Studien und epidemiologischer Datensätze untersucht [10, 13, 15–17].

Die Notwendigkeit eines Themenhefts *Fetale Programmierung und Diabetesprävention* lässt sich aus den Prävalenzen von Übergewicht und Adipositas ableiten, die sich in den vergangenen 40 Jahren in allen Altersklassen weltweit mehr als verdoppelten. In Deutschland sind 43 % der Frauen bei der Erstuntersuchung in der Schwangerschaft übergewichtig oder adipös [18]. Außerdem ist Adipositas vor Beginn der Schwangerschaft gegenüber Normalgewicht mit einem 3- bis 5,5fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines GDM assoziiert [19]. Dementsprechend betrug die Prävalenz des GDM in Deutschland im Jahr 2021 auf Grundlage der Perinatalerhebung 10 % aller Geburten [18]. Dass laut den Schätzungen der NCD Risk Collaboration (NCD: „non-communicable diseases“) im Jahr 2025 global 205,5 Mio. Kinder und Jugendliche von Adipositas betroffen sein werden [20], unterstreicht die in die Zukunft reichende Dimension des Problems, wobei sich die Situation in dieser Population durch die COVID-19-Pandemie (COVID-19: „coronavirus disease 2019“) weiter verschärfte [21]. Im Vergleich von BMI-Werten, die in Routinevorstellungen vor und während der Pandemie in Philadelphia, USA, erhoben worden waren, fand sich ein Anstieg der Adipositasprävalenzen um 2,6 % für Kinder zwischen 5 und 9 Jahren und um 1,0 % für Jugendliche zwischen 13 und 17 Jahren.

In diesem Themenheft sollen durch weiterführende Beiträge zu perinataler Programmierung, Adipositas, GDM, Plazentafunktion, intrauteriner Wachstumsrestriktion, Stillen und Prävention sowie ein praxisrelevantes Fallbeispiel Möglichkeiten aufgezeigt werden, im Sinne der Nachhaltigkeit das einzigartige „window of opportunity“ der *ersten 1000 Tage* für Lebensstilmodifikationen, aber auch eine mögliche postnatale nutritive „Reprogrammierung“ ungünstiger intrauteriner Programmierungsvorgänge [22] und Weichenstellung hin zu einer gesunden Zukunft für Mutter und Kind zu nutzen. Dr. Andrea Schlune, Dr. Jens H. Stupin, Prof. Ute M. Schäfer-Graf und Prof. Regina Ensenaue zeigen die Bedeutung von Adipositas und Diabetes als hochrelevante Faktoren einer Überflusssituation und deren Effekte auf die

fetale metabolische Programmierung anhand von PEACHES auf, einer einzigartigen Mutter-Kind-Kohorte, in deren Fokus Mütter mit Adipositas und deren Nachkommen stehen, um Langzeiteffekte der Adipositas in der Schwangerschaft auf die Entwicklung von Übergewicht und assoziierten metabolischen Erkrankungen beim Kind zu untersuchen und Biomarker zur Früherkennung eines kindlichen Übergewichtsriskos bereits bei der Geburt zu identifizieren. Dr. Kai Nüsken, Dr. Anne Tauscher, Prof. Jörg Dötsch, Prof. Holger Stepan und Dr. Eva Nüsken stellen die andere Seite der fetalen metabolischen Prägung durch eine Mangelsituation infolge intrauteriner Wachstumsrestriktion und deren Prävention vor. Dem durch Diabetes und Adipositas veränderten maternofetalen Nährstoffaustausch über die Plazenta, den beteiligten immunologischen Prozessen und der daraus erwachsenden Prägung im Sinne einer sog. Fehlprogrammierung widmen Dr. Kristin Junge, Prof. Ana Zenclussen und Prof. Gernot Desoye ihren Beitrag. Prof. Sandra Hummel und Dr. Monika Berns beleuchten das Stillen als Präventionsmaßnahme und Möglichkeiten, Mütter mit Adipositas und/oder GDM darin zu unterstützen. Prof. Hans Hauner leitet Möglichkeiten und Grenzen der Prävention des GDM aus Erkenntnissen von Interventionsstudien ab und geht auf individualisierte Präventionskonzepte ein. Abschließend betont Prof. Ute M. Schäfer-Graf die Bedeutung der Stoffwechseleinstellung bei GDM im 3. Trimenon der Schwangerschaft für mütterliches und kindliches Outcome anhand der Vorstellung eines Falls aus der täglichen Praxis einer Sprechstunde für Schwangerere mit Diabetes.

Ihnen als Leserin oder Leser wünschen wir eine interessante Lektüre dieser aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse, die darauf abzielen, Ihr Wissen in diesem neuen Forschungsbereich, der die sehr frühe Entstehung von ernährungsmitbedingten Erkrankungen in den Fokus rückt, zu erweitern. Nur eine konsequente Fortsetzung des Umdenkens in der maternofetal-neonatal-kindlichen Medizin in Richtung (Primär-)Prävention wird die damit verbundenen Möglichkeiten vollständig erkennen lassen und im Sinne einer Salu-

togenese, der Entstehung und Erhaltung von Gesundheit, nutzen können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Regina Ensenaue
Institut für Kinderernährung, Max Rubner-
Institut (MRI)
Haid-und-Neu-Str. 9, 76131 Karlsruhe,
Deutschland
regina.ensenaue@mri.bund.de

Interessenkonflikt. R. Ensenaue und J.H. Stupin geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Andrawus M, Sharvit L, Atzmon G (2022) Epigenetics and pregnancy: conditional snapshot or rolling event. *Int J Mol Sci* 23(20):12698
2. Panera N et al (2022) Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (lausanne)* 13:1006008
3. Salmeri N et al (2022) Epigenetics beyond fetal growth restriction: a comprehensive overview. *Mol Diagn Ther* 26(6):607–626
4. Barker DJ (2004) Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health* 58(2):114–115
5. Fetita LS et al (2006) Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):3718–3724
6. Casasnovas J et al (2019) High glucose alters fetal rat islet transcriptome and induces progeny islet dysfunction. *J Endocrinol* 240(2):309–323
7. Serradas P et al (2002) Fetal insulin-like growth factor-2 production is impaired in the GK rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 51(2):392–397
8. Ensenaue R et al (2012) Increased hemoglobin A(1c) in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clin Chem* 58(7):1152–1154
9. Ensenaue R et al (2015) Obese nondiabetic pregnancies and high maternal glycated hemoglobin at delivery as an indicator of offspring and maternal postpartum risks: the prospective PEACHES mother-child cohort. *Clin Chem* 61(11):1381–1390
10. Gomes D et al (2018) Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study. *PLoS Med* 15(10):e1002681
11. Perschbacher S, Eckel N, Gomes D, Ensenaue R (2022) Mütterliche Adipositas und langfristige Auswirkungen auf die Nachkommen. In: Strauss A, Strauss C (Hrsg) *Praxisbuch Adipositas in der Geburtshilfe*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 277–295
12. Perschbacher S, Eckel N, Gomes D, Nehring I, Ensenaue R (2023) 7: Perinatale Determinanten. In: Hauner H, Wirth A (Hrsg) *Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. Springer, Berlin, Heidelberg
13. Ceasrine AM et al (2022) Maternal diet disrupts the placenta-brain axis in a sex-specific manner. *Nat Metab* 4(12):1732–1745
14. Blake-Lamb TL et al (2016) Interventions for childhood obesity in the first 1,000 days a systematic review. *Am J Prev Med* 50(6):780–789
15. Friedman JE (2018) Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: where are we headed? *Diabetes* 67(11):2137–2151
16. Langley-Evans SC (2022) Early life programming of health and disease: The long-term consequences of obesity in pregnancy. *J Hum Nutr Diet* 35(5):816–832
17. Plagemann A et al (2012) Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26(5):641–653
18. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, I. Länderbericht Perinatalmedizin: Geburtshilfe. Erfassungsjahr 2021. DEQS_PM-GEBH_2021_LAW_ba_2022-06-30.pdf. 2022 14 December 2022.
19. Kim SS et al (2016) Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol* 128(1):104–112
20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390(10113):2627–2642
21. Jenssen BP, Kelly MK, Powell M, Bouchelle Z, Mayne SL, Fiks AG (2021) COVID-19 and changes in child obesity. *Pediatrics* 147(5):e2021050123
22. Marousez L, Lesage J, Eberlé D (2019) Epigenetics: linking early postnatal nutrition to obesity programming? *Nutrients* 11(12):2966

Hier steht eine Anzeige.

 Springer