



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

## Fetale Programmierung

Effekte der maternalen Ernährung auf die Entwicklung des Fetus  
und das Risiko der Entstehung chronischer Erkrankungen

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer.nat.)

Verfasserin	Irene Spielauer
Matrikel-Nummer:	0300514
Studienrichtung	A 474 Ernährungswissenschaften
Betreuerin:	Ass.-Prof. Dr. Petra Rust

Wien, im Mai 2009

## **DANKSAGUNG**

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an Ass. -Prof. Dr. Petra Rust, Vize-Studienprogrammleiterin am Institut für Ernährungswissenschaften, richten. Sie gab mir die Möglichkeit, diese spannende Thematik zu bearbeiten und überließ mir die Freiheit, diese Arbeit nach meinen Vorstellungen zu gestalten.

Ich bedanke mich auch bei meinen Eltern für ihre finanzielle Unterstützung und ihren Rückhalt. Ohne sie wäre dieses Studium nicht möglich gewesen.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>I</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Schwangerschaft</b> .....	<b>3</b>
2.1 Physiologische Veränderungen und fetale Entwicklungsstadien .....	3
2.2 Energie und Nährstoffbedarf .....	4
<b>3 Fetale Programmierung</b> .....	<b>5</b>
3.1 Definition .....	5
3.2 Hypothesen und Kontroversen .....	5
3.2.1 „Thrifty Phenotype“ .....	6
3.3 Effekte der fetalen Programmierung auf chronische Erkrankungen:...	10
3.3.1 Adipositas und metabolisches Syndrom.....	10
3.3.1.1 Adipozytäres Gewebe und Adipozyten .....	11
3.3.1.2 Leptin.....	12
3.3.2 Insulinresistenz und Diabetes Mellitus .....	15
3.3.2.1 Pankreas .....	15
3.3.2.2 Insulin .....	16
3.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen und arterielle Hypertonie .....	19
<b>4 Ursachen der „Fehlprogrammierung“</b> .....	<b>23</b>
4.1 Gestörtes intrauterines Milieu .....	23
4.1.1 Plazentainsuffizienz .....	25
4.1.2 Hypoxämie .....	26
4.1.3 Hormonelle Einwirkungen .....	26
4.1.4 Hypothalamus .....	27
4.2 Ernährung der Schwangeren .....	28
4.2.1 Maternale Unter- bzw. Mangelernährung .....	29
4.2.1.1 Maternale Unterernährung & kardiovaskuläre Risiken .....	31
4.2.1.2 Maternale Unterernährung & das Risiko für Adipositas.....	33
4.2.1.3 Maternale Unterernährung & das Risiko für Diabetes mellitus .	34
4.2.2 Maternale Überernährung.....	35

4.2.3	IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung oder SGA.....	38
4.2.3.1	Niedriges Geburtsgewicht & metabolisches Syndrom .....	42
4.2.3.2	Niedriges Geburtsgewicht & Insulinsensitivität .....	43
4.2.3.3	Niedriges Geburtsgewicht & Nierenerkrankung .....	44
4.2.4	Gestationsdiabetes .....	46
4.2.4.1	Makrosomie .....	49
4.2.4.2	Präeklampsie .....	51
4.3	Postnatale Ernährung/“Überfütterung“ .....	53
4.3.1	Muttermilch & Formula-Nahrung.....	53
4.3.1.1	Postnatale Ernährung & Adipositas .....	53
4.3.1.2	Postnatale Ernährung & Insulinresistenz .....	55
4.3.1.3	Postnatale Ernährung & chronische Erkrankungen .....	56
<b>5</b>	<b>Prävention durch Fehlprogrammierung .....</b>	<b>57</b>
5.1	Lifestyle in der Schwangerschaft .....	57
5.2	Ernährung des Säuglings .....	60
<b>6</b>	<b>SCHLUSSBETRACHTUNG .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>86</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

**Abb. 1:** Skilton, M. R. (2008). "Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis." Pediatrics **121**(3): 570-4.

**Abb. 2:** Painter, R. C., T. J. Roseboom, et al. (2005). "Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview." Reprod Toxicol **20**(3): 345-52.

**Abb. 3:** Yajnik, C. S. (2009). "Nutrient-mediated teratogenesis and fuel-mediated teratogenesis: Two pathways of intrauterine programming of diabetes." Int J Gynaecol Obstet.



## 1 Einleitung und Fragestellung

Ernährung spielt eine wesentliche Rolle für den allgemeinen Gesundheitsstatus. Unter- sowie Überernährung haben längerfristig ernstzunehmende Auswirkungen auf die Gesundheit und die Lebenserwartung. [MIESE-LOOY et al., 2008] Die Auffassung, dass die Gesundheit im Erwachsenenalter durch die pre- und neonatale Entwicklungs- und Wachstumsprozesse beeinflusst werden könnte ist antik – man wusste dies bereits schon in der Zeit Hippokrates. [HANSON und GLUCKMAN, 2008]

Der Aspekt der „fetalen Programmierung“ gilt nicht nur dem intellektuellen Interesse [ROSS und BEALL, 2008]. Es wird zunehmend akzeptiert, dass ein ernährungsbedingtes, metabolisches und hormonelles Milieu intrauterine sowie frühe postnatale Veränderungen verursachen dürfte. Somit stellt es eine Prädisposition für die Entstehung von Erkrankungen im späteren Leben dar. [PLAGEMANN, 2005] Ein metabolisch-abnormes, intrauterines Milieu in Komplikation mit mütterlichem Diabetes, dürfte das Risiko für Adipositas, Diabetes und das metabolische Syndrom erhöhen. [YOGEV und VISSER, 2009]

Die Inzidenz von Adipositas nimmt weltweit epidemische Proportionen an. [DJIANE und ATTIG, 2008] Massives Übergewicht wird mit einem signifikant steigenden Risiko für eine Vielzahl von Pathologien, wie Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. [SRINIVASAN und PATEL, 2008] Gegenwärtig sind 65 % der Erwachsenen in den USA übergewichtig, davon jeder Dritte adipös (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), und repräsentieren somit eine moderne Gesundheitskrise. [ROSS und BEALL, 2008] Aber auch aus dem Österreichischen Ernährungsbericht 2008 geht hervor, dass 19 % der 6 – 15 Jährigen Kinder übergewichtig, davon 8 % adipös sind. Darüber hinaus sind 42 % der Erwachsenen im Alter von 18 – 65 Jahren übergewichtig, und davon sind 11 % als adipös zu bezeichnen. Allerdings zeigt sich auch eine Auffälligkeit von Untergewicht (8 %) bei Frauen vor der Schwangerschaft. [ELMADFA et al., 2009]

Angesichts dessen, dass Adipositas mit einer Vielzahl an Folgeerkrankungen assoziiert ist, weltweit immer stärker Überhand nimmt, mühsam und mit gewissem Widerstand zu therapieren ist, wird die Identifikation von Strategien für die Prävention, besonders in den frühen Lebensstadien, zwingend erforderlich. [OROZCO-SOLIS et al., 2009]

In anderen Regionen der Welt existiert eine gegenteilige Situation, in der Menschen keinen Zugang zu adäquater Ernährung haben. [MIESE-LOOY et al., 2008] Dennoch hat sich auch in Entwicklungsländern die Prävalenz für Adipositas und das metabolische Syndrom stark erhöht. [Misra and Khurana 2008; Raymond et al. 2006]

Erstaunlicherweise hat eine unzureichende Ernährung häufig ähnliche Effekte auf die fetale Entwicklung und der folgenden langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen wie eine Überernährung. Es wird dadurch ein gemeinsam zugrunde liegender Mechanismus vermutet, der sich auf abnorme Ernährungsbedingungen zurückführen lässt. [MIESE-LOOY et al., 2008] Diese Mechanismen sind komplex und multifaktoriell, inkludieren genetische und maternale Determinanten. [ISMAIL-BEIGI et al., 2006]

Die intrauterinen Bedingungen, in denen sich der Fetus entwickelt, stellen eine wichtige Rolle für die physiologischen Entwicklungen im späteren Leben dar. Veränderungen der intrauterinen Verfügbarkeit, bezogen auf die Ernährung, Sauerstoff und Hormone, programmieren das Gewebewachstum und beeinflussen kardiovaskuläre und metabolische Funktionen etlicher Spezies.

Da die intrauterine Programmierung in den Genen, Zellen, Geweben und Organen abläuft, bestimmen der Zeitpunkt, die Dauer und der Schweregrad des Insults während der fetalen Entwicklungsphase das spezifische physiologische Resultat. [FOWDEN et al., 2006] Minimale Änderungen im intrauterinen Entwicklungsstadium können phänotypische Veränderungen induzieren und somit die individuelle Antwort auf das spätere Lebensumfeld beeinträchtigen. [HANSON und GLUCKMAN, 2008]



## **2 Schwangerschaft**

Die Schwangerschaft wird gewöhnlich in das fetale und embryonale Entwicklungsstadium eingeteilt. Während der embryonalen Periode oder der ersten 14 Wochen der Schwangerschaft findet eine enorme Entwicklung der fetalen anatomischen Merkmale und der Plazentabildung statt. Die verbleibenden 26 Wochen sind dann dem fetalen Wachstum und der Entwicklung gewidmet. [KING, 2006]

### **2.1 Physiologische Veränderungen und fetale Entwicklungsstadien**

Metabolische Veränderungen und Adaptierungen in der Schwangerschaft sind essentiell um den physiologischen Anforderungen gerecht zu werden. Aber auch für den Feten wird dadurch ein adäquates Wachstum und eine optimale Entwicklung gesichert, um ihn mit ausreichenden Energiespeichern und Substraten zu versorgen, die er zum Zeitpunkt der Geburt benötigt. [HADDEN und MCLAUGHLIN, 2009]

Im ersten Trimester findet die Organogenese statt, Gewebestrukturen und Organsysteme werden angelegt. Im zweiten Trimester unterzieht sich der Fetus den wichtigsten zellulären Adaptionen und einem gesteigerten Körperwachstum, im dritten Trimester ist das Organsystem „ausgereift“ um extrauterin funktionieren zu können. [MULLIS und TONELLA, 2008]

Die menschliche Niere entwickelt sich ab der 8. Schwangerschaftswoche (SSW.), nach der 36. Woche ist diese Entwicklung abgeschlossen. [LACKLAND, 2004]

Die Entwicklung der Pankreas beginnt circa in der 10. SSW. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005], und Insulin ist bereits im fetalen Pankreas präsent. Die Insulinkonzentrationen und das Insulin-Glukose Verhältnis steigen exponentiell mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft. Die Entwicklung des Pankreas wird durch Transkriptionsfaktoren reguliert und die Proliferation und Differenzierung der Beta - Zellen sind von Wachstumsfaktoren, wie dem IGF

(insuline-like growth factor) abhängig. [BEARDSALL et al., 2008] Dies lässt vermuten, dass das Pankreas besonders während der zweiten Schwangerschaftshälfte auf ein Glukose oder Aminosäuren verändertes Milieu anfällig zu sein scheint. [SIMEONI und BARKER, 2009]

Die Entwicklung des adipösen Gewebes und der Akkumulierung der Fettmasse stellen die Hauptdeterminanten der fetalen und neonatalen Serum Leptinkonzentrationen dar. Im Feten wurden zwischen der 14. und 16. SSW. adipozytäres Gewebe [KIESS et al., 2008] und ab der 18. SSW. Leptinkonzentrationen „entdeckt“. [MULLIS und TONELLA, 2008]

Die früheste Entwicklung, in der eine Immunreaktivität von Neuropeptid Y (NPY), ein Appetit - regulierendes Neuropeptid im ARC (Arcuate Nucleus des Hypothalamus), im menschlichen Feten gefunden wurde, war in der 21. SSW. Auch eine Verbindung vom ARC zum PVN (Paraventricularen Nucleus) war bereits ersichtlich. [MCMILLEN et al. 2005; MCMILLEN und ROBINSON, 2005] Ungefähr ab der 24. Gestationswoche akkumuliert sich Glykogen graduell in der Leber, im Herz, in der Skelettmuskulatur und in weiterem Gewebe. Erhöhte Mengen an Triglyceriden werden im Fettgewebe während der letzten 8 – 10 Wochen der Schwangerschaft gespeichert. [PERSSON, 2009]

## **2.2 Energie und Nährstoffbedarf**

Der wesentliche Energiebedarf für den menschlichen Feten wird durch Glucose als Hauptsubstrat gedeckt. Die fetalen Glucosewerte sind um 15 – 20 % niedriger als jene der Mutter. [HADDEN und MCLAUGHLIN, 2009]

Ein erhöhter Nährstoffbedarf liegt bei Schwangeren und Stillenden vor. Das bedeutet eine erhöhte Energiezufuhr von circa 300 kcal/d und eine Erhöhung im Proteinbedarf (58 g/d) ab dem 4. Monat. Zu den kritischen Nährstoffen zählen Folsäure (Erhöhung auf 0,6 mg/d), Eisen (Erhöhung auf 30 mg/d), sowie Calcium, Jod, Zink und die Vitamine A, D und Vitamin B<sub>6</sub>. [ELMADFA und LEITZMANN, 2004]

## **3 Fetale Programmierung**

### **3.1 Definition**

Der Begriff „Programming“ wurde verwendet um den Prozess zu beschreiben, durch welchen ein bestimmter Stimulus oder Insult in einer sensiblen oder kritischen fetalen Entwicklungsphase langfristige Effekte auf die Strukturen und Funktionen des Körpers manifestiert. Allerdings wird dieser Begriff in der Ethologie und Bereichen der Biologie verschieden aufgefasst und wird daher nicht mehr empfohlen, um damit die fetalen Ursprungsentwicklungen für spätere Erkrankungen zu betiteln. [BARKER, 2004]

Unter anderem definiert der Begriff der „entwicklungsbedingten Formbarkeit“ die Fähigkeit eines Single Genotypes, mehr als nur eine alternative Form von Strukturen, des physiologischen Status oder von Verhaltensweisen als Antwort auf die intrauterinen Bedingungen zu entwickeln. [BARKER, 2004]

Es scheint daher angemessener, den Begriff „developmental origins of adult disease“ – Also die „entwicklungsbedingten Ursprünge von Erkrankungen im Erwachsenenalter“ zu verwenden. [BARKER, 2004; BATESON, 2007]

### **3.2 Hypothesen und Kontroversen**

Aus der Literatur geht hervor, dass weltweit durchgeführte, epidemiologische Humanstudien und experimentelle Tierstudien einen Zusammenhang zwischen dem Einfluss von bestimmten, umweltbedingten Faktoren auf das frühe Leben und den Veränderungen in der individuellen Genexpression feststellten, die zu besonderen Gesundheits- bzw. Krankheitsmustern führt. [ARMITAGE et al., 2004; FERNANDEZ-TWINN und OZANNE, 2006; ISMAIL-BEIGI et al., 2006; FOWDEN, 2006; HANSON und GLUCKMAN, 2007; SILVEIRA et al., 2007; DJIANE und ATTIG, 2008; LANGLEY-EVANS, 2008; MASTORCI et. al, 2009]

Professor David J.P. Barker und Kollegen beschrieben die Hypothese, dass durch umgebungsbedingte Einflussfaktoren, insbesondere der Ernährung im Uterus, früh die Weichen für das Risiko, kardiovaskuläre und metabolische

Erkrankungen im Erwachsenenalter zu entwickeln, gestellt werden. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005; CETIN und ALVINO, 2009]

Er demonstrierte, dass das Geburtsgewicht über dem „normalen“ Bereich hinaus, ein Beurteilungskriterium für die fetale Entwicklung sein könnte, und umgekehrt proportional einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypertension [BAGBY, 2007; KUNZ und KING, 2007], sowie für Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter darstellt. [LEBENTHAL und BIER, 2007]

Ein niedriges Geburtsgewicht oder die rasche postnatale Gewichtszunahme, oder eine Kombination der beiden, dürften die genannten Erkrankungen prädisponieren. [LEBENTHAL und BIER, 2007]

In Bezug auf die Ernährung, ist die erweiterte Version der Hypothese, dass die Schwangere unwissentlich ihrem Ungeborenen signalisiert, dass die Umwelt, in die das Kind geboren wird, „rauh“ ist. Diese Prognose des mütterlichen Organismus resultiert darin, dass sich der Fetus in Form von niedrigerem Körpergewicht und schmalere Körpergröße adaptiert. Dieser modifizierte Metabolismus, soll dem Ungeborenen helfen, mit der Lebensmittelknappheit auszukommen, insofern sich nach der Geburt die gegebenen Körpersignale der Schwangeren bewahrheiten. [BATESON, 2007] Die fetale Entwicklung des Gewebes dürfte durch eine suboptimale Zufuhr von Nährstoffen permanent verändert werden. Möglicherweise um sich einen späteren Überlebensvorteil zu sichern. Außerdem sind schnell wachsende Organe bei reduzierter Verfügbarkeit von Nährstoffen eher vulnerabel. [PAINTER et al., 2005]

### **3.2.1 „Thrifty Phenotype“**

Die „Thrifty Phenotype“ Hypothese beschreibt, dass eine Insulinresistenz und ein Typ 2 Diabetes mellitus durch eine Mangelernährung in utero entstehen, weil der unterernährte Fetus auf „Sparflamme“ schaltet. Er behält im Blut hohe Konzentrationen von Glukose um das Gehirn zu versorgen und dessen Wachstum zu gewährleisten. Dadurch wird weniger Glukose im Muskel gespeichert und das Muskelwachstum dürfte daher verringert sein. [BARKER, 2004]

Ein geringes fetales Wachstum und die daraus folgenden Entwicklungen eines Diabetes mellitus Typ 2 oder des metabolischen Syndroms könnten sich auf die Auswirkungen von mangelhafter Ernährung zurückführen lassen. Diese Effekte dürften durch eine reduzierte Kapazität der Insulinsekretion und einer Insulinresistenz permanente Veränderungen im Glukose-Insulin Metabolismus verursachen. [HALES und BARKER, 2001]

Eine alternative Hypothese ist daher die „fetale Insulin Hypothese“, die eine Verbindung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Diabetes mellitus Typ 2 zu erklären versucht. Genetische Beta-Zell Dysfunktion des Pankreas kann zu Defekten in der Glucose stimulierten Insulinsekretion führen, die zu einem reduzierten Insulin vermittelten fetalen Wachstum, wie niedriges Geburtsgewicht, führen würde. Im Erwachsenenalter würden sich diese Defekte der B-Zellen mit verringerter Insulinsensitivität manifestieren und den gesamten Glukose Metabolismus beeinträchtigen. [JONES und OZANNE, 2009]

Diese „sparsame Phänotyp“ Hypothese von Hales und Barker wurde an die im Gegensatz zu Neel´s „Thrifty Genotype“ Hypothese „platziert“. Denn Neel hatte vermutet, dass diese „sparsamen“ Aspekte des gegenwärtigen Individuums aus jenen Genen entspringen, die über eine lange zeitliche Periode aus den Ahnen der „Jäger und Sammler Existenz“, selektiert wurden. [GLUCKMAN et al., 2007; Neel, 1962]

Ein Fetus, der während der Schwangerschaft mangelhaft ernährt wird, spart das Wachstum seiner Vitalorgane, wie Gehirn, Muskel und endokrines Pankreas, auf Kosten der Gewebsbildung, ein. Er passt sich durch die limitierende Ernährung an die ungünstigen, intrauterinen Bedingungen an. [JONES und OZANNE, 2009] Dies führt zu einem veränderten postnatalen Metabolismus, der intrauterin „programmiert“ wurde, um das postnatale Überleben unter den Bedingungen einer intermittierenden oder ungünstigen Ernährung zu sichern. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005]

---

Obwohl das „Thrifty Phenotype“ Modell die Beziehung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Erkrankungsrisiko zu erläutern versucht, zeigt es Limitationen. Es kann weder die fortlaufende Beziehung zwischen dem Geburtsgewicht und dem Erkrankungsrisiko erklären, die auch bei höherem Geburtsgewicht auftritt. Noch kann es erklären, wie frühe Ereignisse langfristige physiologische Änderungen, ohne Abweichungen in der Geburtsgröße verursachen können. Weiters kann es auch nicht die entwicklungsbedingte Induktion von Mechanismen erläutern, die nicht die Nahrungsregulation, sondern die Regulation des Verhaltens, der Körpertemperatur oder die Flüssigkeitsbilanz betreffen. [GLUCKMAN et al., 2007]

Das „Predictive Adaptive Response“ Modell lässt vermuten, dass ein sich gerade in Entwicklung befindlicher Organismus, über die Kapazität verfügt, die Umwelt in der er aufwachsen wird, zu „prognostizieren“, indem er die maternalen hormonellen Signale „nützt“. Diese Signale erlauben dem Individuum sich an die Physiologie im Einklang mit der (maternalen) „Botschaft“ zu adjustieren. Ist die fetale „Prognose“ korrekt, hält sich das Risiko einer Erkrankung niedrig. Stellt sie sich als inkorrekt dar, dann steigt das Risiko für Erkrankungen, die sich wahrscheinlich nach der reproduktiven Periode manifestieren werden. Weiters gibt es hier keinen „Druck“ mehr von Seiten der natürlichen Selektion gegen die inkorrekten Prognosen während der Evolution. [SILVEIRA et al., 2007]

Dieses Konzept der „Fehlanpassung“ kann erklären, warum immer mehr nachteilige Effekte, wie z.B. Adipositas in entwickelten Ländern schon bei Kindern auftreten, und warum sich diese Auswirkungen zukünftig auch in Entwicklungsländern manifestieren werden. Sogar auch dann, wenn sich die dortigen ökonomischen Umstände nur geringfügig erhöhen. Daher ist es wichtig zu realisieren, dass die „dehnbare Phase“ in der menschlichen Entwicklung nicht einfach bei der Geburt beendet ist, sondern, dass umweltbedingte Einflüsse in der Kindheit langfristige Folgen auf die Gesundheit haben werden. [HANSON und GLUCKMAN, 2008]

Vorliegende Evidenz demonstriert, dass das „prognostizierte, adaptive“ Modell durch epigenetische Veränderungen untermauert wird. Diese Veränderungen dürften sich in einer abgeänderten Genexpression manifestieren und konsequent die regulatorische Kontrolle, oder auch die epigenetischen Mechanismen verändern. Aus der Literatur geht hervor, dass die pränatale Manipulation durch hormonelle und ernährungsbedingte Stimuli die Methylierung der DNA und Veränderungen in der Chromatin - Struktur verursachen und die Expression der Gene beeinträchtigt, die einem abgeänderten Phänotyp unterliegt. [JONES und OZANNE, 2009; GLUCKMAN et al., 2007; MUHLHAUSLER und SMITH, 2008; GICQUEL, 2008]

Der Fetus dürfte fähig sein, sich an ein ungünstiges intrauterines Milieu durch die optimierte Verwendung der reduzierten Energiezufuhr zu adaptieren und dadurch folglich sein Überleben zu garantieren. [SILVEIRA et al. 2007]

Weiters wurde angenommen, dass sich diese intrauterinen Adaptierungen nur dann nachteilig auswirkten, wenn postnatal die Ernährung ausgiebiger ist, als sie in der fetalen Entwicklungsphase war. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005; HALES und OZANNE, 2003]

All diese Erkenntnisse zeigen eine Kausalität der frühen Etablierung metabolischer Anpassungen, die die morbiden Auswirkungen für das restliche Leben festlegen. Diese Kausalitäten versucht man in einem neuen Sektor der wissenschaftlichen Fachkenntnisse unter der Nomenklatur der „Developmental Origins of Health and Disease“ (DOHaD) zusammen zu fassen.

[SILVEIRA et al., 2007]

### **3.3 Effekte der fetalen Programmierung auf chronische Erkrankungen:**

#### **3.3.1 Adipositas und metabolisches Syndrom**

Übergewicht und Adipositas stellen eine weltweit wachsende Bedrohung dar, wobei die Prävalenz innerhalb der letzten Dekade dramatisch angestiegen ist. [CETIN und ALVINO, 2009] Somit steigt auch die Anzahl der übergewichtigen oder adipösen Frauen im reproduktiven Alter.

Dass mütterliches Übergewicht oder Adipositas mit ungünstigen Auswirkungen in der Schwangerschaft einhergehen und zu den unterschiedlichsten Komplikationen (Gestationsdiabetes, Praeklampsie, Hypertension, Geburtsanomalien) führen können, ist allgemein bekannt. [YOGEV und VISSER, 2009; AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2009] Auch ist es sehr wahrscheinlich, dass übergewichtige bzw. adipöse Frauen während der Schwangerschaft mehr an Gewicht zunehmen und es nach der Entbindung beibehalten, und mit höherer Wahrscheinlichkeit mit jeder weiteren Schwangerschaft sukzessiv an Gewicht zunehmen. [SIEGA-RIZ und LARAIA, 2006]

Adipositas wird mit einer Insulinresistenz, sowie mit einer verringerten Glukoseaufnahme im Skelettmuskel und im Fettgewebe, als auch mit einer Erhöhung der hepatischen Glukoseproduktion assoziiert. [RAMACHENDERAN et al., 2008]

Eine Reihe epidemiologischer Studien hat gezeigt, dass eine direkte Beziehung zwischen dem Geburtsgewicht, dem BMI in der Kindheit und im Erwachsenenalter besteht. [PARSON et al., 2001; OKEN und GILLMANN, 2003; YAJNIK, 2003; MCMILLEN et al., 2005; SIMMONS, 2008] Mehrere Untersuchungen haben ein niedriges Geburtsgewicht, eine exzessiv oder reduzierte Nährstoffversorgung während der Schwangerschaft mit der späteren Entwicklung von Adipositas in Verbindung gebracht. [PARSON et al., 2001; MCMILLEN und ROBINSON, 2005; HUANG et al., 2007; SIMMONS, 2008]



Kinder von adipösen Frauen haben eine höhere Prävalenz für kongenitale Anomalien; - wie z.B. aus einer Fall/Kontroll Studie hervorgeht, ist innerhalb adipöser Schwangeren die Prävalenz für Neuralrohrdefekte bei den Nachkommen um das Zweifache höher, verglichen mit normal gewichtigen Frauen. [KING, 2006; WALLER und DAAWSON, 2005]

Erhöhte neonatale Adipositas steigert das Risiko für chronische Erkrankungen im weiteren Leben. [KUNZ und KING, 2007]

Adipöse schwangere Frauen sind deutlich hyperinsulinämisch, haben erhöhte Triglycerid-Konzentrationen und wahrscheinlich auch abnormale Zytokin- und Adiponektin-Konzentrationen. Möglicherweise werden dadurch biochemische Mechanismen in der metabolischen Programmierung beeinflusst. [ISMAIL-BEIGI et al., 2006]

Mögliche Mechanismen inkludieren dauerhafte Veränderungen in den Proportionen der Fett- und Magermasse, der Regulation der Appetit-Kontrolle im zentralen Nervensystem, sowie der Pankreasstruktur und -funktion. [OKEN und GILLMAN, 2003]

#### 3.3.1.1 Adipozytäres Gewebe und Adipozyten

Adipöses Gewebe ist ein hochaktives endokrines Organ, das eine Anzahl von Hormonen sekretiert, die die Zirkulation von Metaboliten, inflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren verändern. [KING, 2006]

Im Gegensatz zum viszeralen (internalen) Fettgewebe, das bei einer Hypertrophie mit einer Insulinresistenz in Verbindung steht, ist das subkutane (periphere) Fettgewebe weniger metabolisch aktiv. Es sekretiert höhere Konzentrationen an Leptin, Adiponektin und freien Fettsäuren. Daher wird die exzessive Akkumulation von subkutanem Fettgewebe eher mit Hyperleptinämie assoziiert. [MUHLHAUSLER und SMITH, 2008] Die Entwicklung des fetalen adipösen Gewebes wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Transkriptionsfaktoren, Nährstoffen und zwei wesentlichen Adipozytokinen (Leptin, Adiponektin) reguliert. [KIESS et al., 2008]

### 3.3.1.2 Leptin

Leptin ist ein vom Adipozyten abgegebenes Hormon, das dem Gehirn die Größe der Fettzelle signalisiert. Es stellt ein regulierendes Hormon des Homöostase-Systems der Energiebalance dar. Es agiert im Hypothalamus (Arcuate Nucleus, ARC), indem es das Hungergefühl reduziert und ein Sättigungssignal herstellt. Dadurch supprimiert es die Nahrungsaufnahme und stimuliert den Energieverbrauch. [STOCKER und CAWTHORNE, 2008; KIESS et al., 2008; KÖRNER et al., 2005]

Unter anderem werden hohe zirkulierende Leptin-Konzentrationen [MCMILLEN und ROBINSON, 2005], die mit der Fettmasse korrelieren [STOCKER und CAWTHORNE, 2008], mit Adipositas und mit einer Tendenz zur Gewichtszunahme in Verbindung gebracht. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005] Diese, generell bei Adipositas zu beobachtende Insuffizienz von Leptin, wird als „Leptinrestistenz“ bezeichnet. Sie entwickelt sich durch eine permanent hochkalorische Ernährungsweise und geht mit progressiver Erhöhung der Serum Leptin-Konzentrationen einher. [DJIANE und ATTIG, 2008]

Im Hunger-Zustand nimmt bei Tieren die Leptin-Produktion ab, bei Insulin- und Glucocorticoid-Substitution steigt sie an, so daß man Leptin als Sättigungsfaktor bezeichnen könnte. Möglicherweise ist die Verbindung zwischen Leptin und der Nahrungszufuhr in der Konzentration von Neuropeptid Y im Hypothalamus zu suchen. Die hypothalamischen Konzentrationen von Neuropeptid Y sind bei den meisten adipösen Tiermodellen erhöht, und die intraventrikuläre Infusion von Neuropeptid Y führt bei normalen Ratten zu Adipositas. Neuropeptid Y führt zu einer gesteigerten Sekretion von Insulin und Glucocorticoiden, die wiederum zu einer vermehrten Fettzellbildung, Adipositas und Insulinresistenz führt. Die intrazerebrale Infusion von Neuropeptid Y hat auch einen Anstieg der Leptin-mRNA-Spiegel im Fettgewebe zur Folge. Ob/ob Mäuse haben keine Leptin-Produktion, jedoch hohe Neuropeptid Y-Konzentrationen und mRNA-Spiegel. Leptin-Substitution führt bei Mäusen zur Nahrungseinschränkung und zu Gewichtsreduktion. Gleichermäßen kommt es zu einem Abfall der hypothalamischen Neuropeptid Y-Konzentration. Bei adipösen Menschen

---

scheint der wesentliche Mechanismus für die Adipositas eine Insensitivität für Leptin im Hypothalamus zu sein. Die genauen Ursachen hierfür sind bis heute nicht bekannt. Möglicherweise liegen Störungen des Leptin-Rezeptors oder der Leptin-Signaltransduktion vor. Die Entdeckung des Leptins hat wesentliche Einblicke in die Regulation zwischen Nahrungszufuhr, Sättigung und Fettgewebsbildung ermöglicht. [DJIANE und ATTIG, 2008]

Während Kinder mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) niedrige Leptin-Konzentrationen bei der Geburt aufwiesen, stiegen innerhalb des ersten Lebensjahres diese Werte über die Leptin-Konzentrationen von normalgewichtigen Kindern an. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005; MCMILLEN, 2005; DJIANE und ATTIG, 2008; JAQUET et al., 1999] Das lässt vermuten, dass diese Kinder eine adaptive Leptinresistenz für ein besseres "catch-up growth" – Aufholwachstum nützen. Eine alternative Hypothese könnte auch sein, dass diese Kinder eine Adipozyten-Dysfunktion aufweisen, die in einer kritischen fetalen Entwicklungsphase entstanden ist. [JAQUET et al., 1999]

Die Mechanismen, durch die das mütterliche und fetale bzw. neonatale Gewicht, während der Schwangerschaft und im frühen postnatalen Leben reguliert wird, sind noch nicht ganz geklärt. Hohe Leptin-Spiegel könnten zum Zeitpunkt der Geburt einen wichtigen „feedback“ Indikator für die Nährstoffzufuhr darstellen. Demnach könnte Leptin den Status des adipozytären Gewebes anzeigen, der in der späten Schwangerschaft und während des frühen neonatalen Lebens vorliegt. [KIESS et al., 2008]

Es wird vermutet, dass ein gestörtes Nährstoffangebot in utero die Adipozytenentwicklung beeinflusst, die funktionellen Eigenschaften verändert und die Akkumulierung von exzessivem Körperfett fördert, das zu Leptin- und Insulinresistenz führen kann. Dadurch könnten diese Individuen auf eine weitere Gewichtszunahme und metabolische Schädigungen anfällig sein. [MUHLHAUSLER und SMITH, 2008]

Werden epigenetische Modifikationen einmal erworben, können diese über etliche Generationen weitervererbt werden. Die Rolle der Epigenetik in der Programmierung von Adipositas und metabolischen Erkrankungen wird in der Arbeit von Muhlhausler und Smith [2008] deutlich:

- Wenn Mäuse mit einer genetischen Tendenz für Adipositas während der Schwangerschaft eine „Standard“ - Diät erhalten, steigt progressiv der Grad der Adipositas in deren Nachkommen mit jeder weiteren Generation.
- Dieser Effekt wird komplett beseitigt, wenn Mäuse während der Schwangerschaft eine Diät mit hohen Anteilen an Methyl-Gruppen (welche die DNA – Methylierung erhöhen) erhalten. In diesen Fällen bleiben deren Nachkommen „mager“.

Die Ergebnisse zeigen, dass in prädispositionierten Mäusen eine reduzierte DNA - Methylierung eine Rolle für die Regulation der Energiebalance und Fettspeicherung spielt und zur Entwicklung einer Adipositas und metabolischer Erkrankungen beitragen dürfte. [MUHLHAUSLER und SMITH, 2008]

Adipositas wird ausgeprägt durch Veränderungen im Appetitzentrum und durch gesteigerte Adipogenese. Hypertension wird verursacht durch Veränderungen in der Entwicklung der Niere und den Blutgefäßen. Wohingegen Diabetes mit Veränderungen der zellulären Insulin-Signalwege und verringerter Beta-Zell Funktion einhergeht. Diese programmierten Veränderungen in ihrer Funktion, induzieren zusammen das metabolische Syndrom im Erwachsenenalter.

[ROSS und BEALL, 2008] Das „Metabolische Syndrom“ ist bekannt unter verschiedenen Bezeichnungen, unter anderem als „tödliches Quartett“, „Syndrome X“, und dem „Insulin Resistenz Syndrom“. Es stellt ein Zusammentreffen unterschiedlicher metabolischer Risikofaktoren dar, die eine Person prädispositionieren einen Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Klinische Manifestationen des metabolischen Syndroms inkludieren Glukoseintoleranz, Insulinresistenz, zentrale Adipositas, Dyslipoproteinämie und Hypertension. [DE ROOIJ et al., 2007; OKEN und GILLMAN, 2003]

### 3.3.2 Insulinresistenz und Diabetes Mellitus

Ein Diabetes mellitus Typ 2 inkludiert enorm ausgeprägte Organdefekte in der Glukose-Homöostase, wie eine Insulinresistenz in den Muskelzellen, eine erhöhte hepatische Glukoseproduktion, Defekte in der Sekretion und des Metabolismus von Insulin, Fettsäuren, Adiponektin und der Hormone der Pankreasinseln. Diabetes mellitus Typ 2 ist ein zentraler Phänotyp innerhalb eines Clusters von kardiovaskulären Risikofaktoren, die am metabolischen Syndrom beteiligt sind. [VAAG, 2009]

Durch eine erhöhte Insulinresistenz kommt es zu einer verringerten peripheren Glukoseaufnahme. Erhöhte Konzentrationen von Insulin führen zu einer verminderten Suppression der Lipolyse und des Aminosäuren Turnovers. [BEARDSALL et al., 2008]

Epidemiologische, klinische und experimentelle Daten der letzten 2 Jahrzehnte zeigen, dass Insulin, wenn es perinatal in erhöhten Konzentrationen vorkommt, bei den Nachkommen die Entwicklung von Diabetes mellitus und Adipositas erhöht. [DABELEA, 2007; PLAGEMANN et al., 2008; SIMEONI und BARKER, 2009] Die fetale Glukosekonzentration variiert zwischen 3,9 und 5 mmol/l, wird direkt auf die maternale Glukosekonzentration bezogen, und stellt 60 – 80 % der maternalen Glukosekonzentrationen dar. [PERSSON, 2009]

#### 3.3.2.1 Pankreas

Die Entwicklung des Pankreas ist ein streng regulierter Prozess, der ein kompliziertes Netzwerk von Transkriptionsfaktoren involviert, die mehr als nur zu einem Zeitpunkt aktiv wirken. [JONES und OZANNE, 2009] Daher können Veränderungen des intrauterinen metabolischen Milieus die Entwicklung des endokrinen Pankreas stören, wobei die  $\beta$ -Zellen besonders betroffen sind. Die Konsequenzen dieser Entwicklung dürften im späteren Leben zu Diabetes führen. Die genauen Mechanismen, die eine intrauterine „Fehlprogrammierung“ der Beta-Zellmasse verursachen, wurden noch nicht geklärt. [REUSEN und REMARCLE, 2006]

---

Im Tiermodell vermindert eine Protein- oder Kalorienrestriktion des Muttertieres die Entwicklung des fetalen Pankreas und zeigt eine beeinträchtigte Insulin - Sekretion im Nachkommen. [ARMITAGE et al., 2004; MCMILLEN und ROBINSON, 2005] Eine IUGR wird mit anatomischen Veränderungen in den Pankreasinseln und in den intrazellulären Insulinsignalwegen assoziiert. Zuletzt resultiert aus diesen Abänderungen eine verringerte individuelle Kapazität um Insulin abzugeben, während der erhöhte Bedarf an Insulin zu einer gesteigerten Glukoseintoleranz führt. [ROSS und BEALL, 2008]

### 3.3.2.2 Insulin

Während die maternale Glucose frei die Plazenta passieren kann, [DABELEA, 2007] kann dies das (maternale) Insulin und Glukagon nicht. [BEARDSALL et al., 2008] Daraus ergibt sich, dass sich das fetale (unreife) Pankreas an die erhöhte Glucosekonzentration, durch zusätzliche Bildung von Insulin, adaptieren muss. [BEARDSALL et al., 2008; DABELEA, 2007] Insulin agiert als fetales Wachstumshormon, das Adipositas fördert. [DABELEA, 2007] Die Sekretion steigt vor allem im letzten Trimester und ist wesentlich für das normale fetale Wachstum in der späten Schwangerschaft. [BEARDSALL et al., 2008] Aminosäuren bestimmen das Wachstum und die Entwicklung der fetalen Pankreasinseln, invers agiert das produzierte Insulin in den Beta-Zellen als fetaler Wachstumsfaktor. [OKEN und GILLMAN, 2003]

Chronisch maternale und fetale Hyperglykämie resultiert in einer fetalen Hyperinsulinämie. Die beschleunigte Sekretion von Insulin und anderen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors 1, und -2) führen zu exzessivem Transfer von maternalen Nährstoffen. Dabei wird das fetale somatische Wachstum vergrößert und das Risiko von chronischer fetaler Hypoxie erhöht. [PERSSON, 2009] Es existiert eine Hypothese, dass eine fetale Hyperinsulinämie während der kritischen fetalen Entwicklungsstadien eine Insulin- und Leptinresistenz, teilweise durch eine abgeschwächte Regulation der Insulin- und Leptinrezeptoren, induzieren kann. [HUANG et al., 2007; PLAGEMANN, 2005]

Die Präsenz von funktionellen Leptinrezeptoren auf den Beta-Zellen des Pankreas und die Beobachtung, dass Leptin direkt die Insulinsekretion hemmt, führen zu dem Konzept einer adipo-insulären Achse. Insulin stimuliert die Adipogenese und Leptin hemmt die Produktion von Insulin in den Beta-Zellen. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005] Programmierte zentrale Insulin- und Leptinresistenz kann zur Hyperphagie führen, während die den Pankreas betreffende Insulin- und Leptinresistenz zur Hyperinsulinämie und übermäßigem Wachstum der Fettzellen führen könnte, wobei beide das Risiko für Adipositas erhöhen dürften. [HUANG et al., 2007, PLAGEMANN, 2005]

Die Leptinresistenz des Pankreas dürfte ein Schlüsselmechanismus sein, der einem Adipositas assoziierten Hyperinsulinismus unterliegt, der möglicherweise zur Pathogenese des adipösen Diabetes beiträgt. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005]

Nach Muhlhausler und Smith [2008] könnten folgende Faktoren durch eine fetale Wachstumsrestriktion zur Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 beitragen:

- Veränderte Expression der Insulin-signalwirkenden-Moleküle durch Down - Regulierung der Insulinrezeptoren
- Beeinträchtigte Insulin-vermittelte Glukose Aufnahme im Muskel
- Erhöhter hepatischer Glukose Output
- Erhöhte Glukose Aufnahme im viszeralen Adipozytengewebe
- Reduzierte Größe und funktionelle Kapazität der  $\beta$ -Zellen im Pankreas, führen zu einer reduzierten Fähigkeit der Insulinsekretion
- Veränderte Funktion der hypothalamischen-pituitären-adrenokortikoiden Achse

[MUHLHAUSLER und SMITH, 2008]

Verschiedene zelluläre und molekulare Mechanismen, die in der modifizierenden Programmierung des endokrinen Pankreas involviert sind, wurden zum Teil im Tiermodell geklärt: z.B. Veränderungen in den Wachstumsfaktoren und Hormonen, wie der Glukokortikoid-Achse, im IGF-

---

System, durch Insulin selbst, oder durch mitochondriale Defekte. Eine einheitliche Hypothese kann dennoch nicht ausgesprochen werden, letztendlich können etliche Mechanismen mitwirken. [REUSENS und REMACLE, 2006]

Ein systematisches Review von Huang et al. [2007] stellt einen Bezug zwischen pränataler Exposition an mütterlichen Diabetes mellitus und dem Übergewicht bzw. Adipositas in der Kindheit her. Vier von sechs Studien mit pränataler Exposition an maternalem Diabetes mellitus fanden eine höhere Prävalenz von kindlichem Übergewicht oder Adipositas innerhalb der Nachkommen von diabetischen Müttern. [HUANG et al., 2007]

In einer Meta-Analyse versuchte man auf einen invers-linearen Zusammenhang von Geburtsgewicht und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 zu schließen. Es wurden Studien inkludiert, die über Odds Ratios und 95 % CI verfügten. Diese 14 Studien involvierten über 132.180 Personen, von denen über 6.901 einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten. Ein niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) wurde verglichen mit einem Geburtsgewicht größer 2500 g mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (OR = 1.32, 95 % CI: 1.06, 1.64) assoziiert. Hohes Geburtsgewicht (> 4000 g) verglichen mit einem Geburtsgewicht < 4000 g wurde mit dem gleichen Umfang (OR = 1.27, 95 % CI: 1.01, 1.59) assoziiert. Die gepoolten Schätzwerte stiegen weiter, wenn man das „normale“ Geburtsgewicht (2500 – 4000 g) als Referenz-Kategorie (niedriges Geburtsgewicht: OR = 1.47, 95 % CI: 1.26, 1.72; hohes Geburtsgewicht: OR = 1.36, 95 % CI: 1.07, 1.73) verwendete. Die Meta - Regression und kategorische Analysen zeigten keinen inversen linearen Zusammenhang, aber eine „U-geteilte“ Relation zwischen Geburtsgewicht und Diabetes Risiko. [HARDER et al., 2007]

Die Entstehung eines erhöhten Risikos für Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern die entweder zu „klein“ oder zu „groß“ entsprechend ihres Gestationsalter sind und die in utero an den unterschiedlichsten „Bedingungen“ ausgesetzt wurden, scheint sehr paradox. Daher ist es wichtig, dass die



zugrunde liegenden komplexen Prozesse und Mechanismen, wie die Entwicklung des Pankreas und der veränderten Insulin IGF-1 Achsen noch besser nachvollziehbar werden. [BEARDSALL et al., 2008]

Die fetale entwicklungsbedingte Programmierung eines Diabetes mellitus im Nachkommen von diabetischen Schwangerschaften stellt einen mitwirkenden Faktor in der weltweiten Epidemie des Diabetes mellitus Typ 2 dar. [SIMENONI und BARKER, 2009]

### **3.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen und arterielle Hypertonie**

Das Herz und das Blutgefäßsystem sind eines der ersten Organsysteme, die sich beim Menschen entwickeln. [MIESE-LOOY et al., 2008]

Nicht invasive Ultraschallmethoden an der neonatalen und fetalen Aorta, aber auch postmortem Studien aus früher Kindheit zeigen Evidenz, dass ein beeinträchtigt fetales Wachstum, eine intrauterine Exposition an maternaler Hypercholesterinämie und eine diabetische Makrosomie wichtige Risikofaktoren von vaskulären Veränderungen darstellen, die mit den frühen Anzeichen einer Atherosklerose übereinstimmen. [SKILTON, 2008]

Niedriges Geburtsgewicht wird mit einer ungünstigen Entwicklung eines Entzündungsprozess in Verbindung gebracht, der mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom assoziiert wird. [BALCI et al., 2009] Auch SGA (small for gestational age) Geborene haben ein erhöhtes Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen (CDV) und Risikofaktoren wie Bluthochdruck zu entwickeln. Inwiefern die intrauterine Ernährung und das Wachstum in der Kindheit diese Effekte beeinflussen könnten, wird kontrovers diskutiert. [SINGHAL et al., 2007]

In der „ARIC“ - Studie mit über 9.800 Individuen mittleren Alters, konnte eine Verbindung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Entzündungsmarkern, und der daraus resultierenden endothelialen Aktivierung im Erwachsenenalter, hergestellt werden. Die Ergebnisse demonstrieren eine neue Perspektive

hinsichtlich der Assoziation zwischen kardiovaskulärem Risiko und niedrigem Geburtsgewicht aufgrund der Überempfindlichkeit des Immunsystems als Konsequenz von Stresseinwirkung während einer kritischen fetalen Entwicklungsphase, die eine ungünstige Genexpression verursacht. [PELLANDA et al., 2008]

In einer Studie von Skilton et al. [2005] wurde die Wanddicke der Aorta, die einen Marker für frühe Atherosklerose darstellt, durch Ultrasonographie in 25 Neugeborenen mit IUGR untersucht. Die maximal dickste Stelle der abdominalen Aortawand war in intrauterinen wachstumsretardierten (IUGR) Neugeborenen signifikant größer als bei den normalgewichtigen Neugeborenen. Das lässt vermuten, dass pränatale Einwirkungen spätere kardiovaskuläre Erkrankungen prädisponieren dürften.

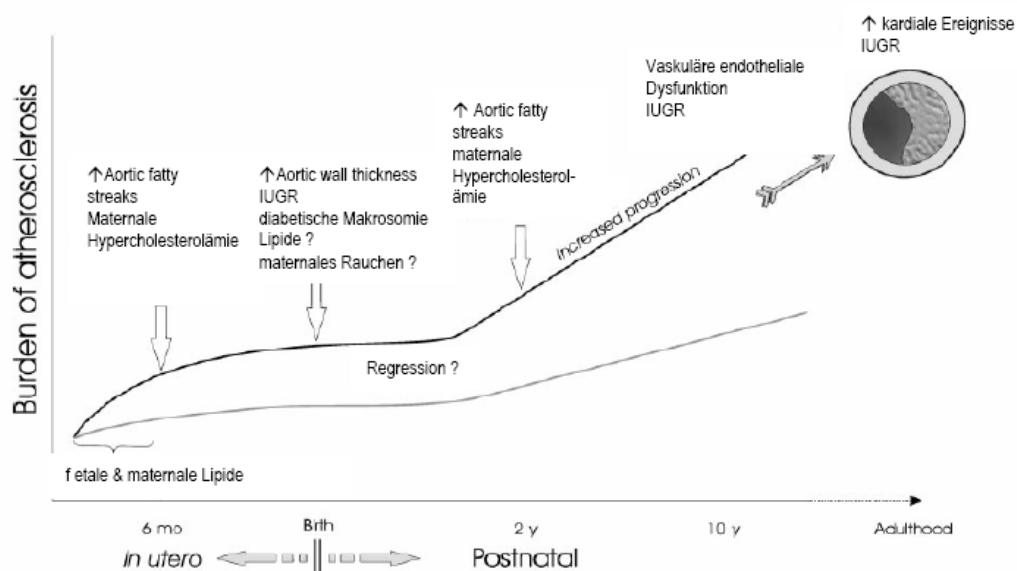


Abb. 1: modifiziert nach [Skilton, (2008)]

Schematische Darstellung der Zeitlinie, die zwischen intrauterinen Faktoren und Atherosklerose assoziiert wird. Die schwarze Linie repräsentiert die Exposition an intrauterinen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter, die graue Linie zeigt den Verlauf ohne jeglicher Exposition von Risikofaktoren. Es scheint im Gegensatz zum Aortenbogen keine Regression von Fettstreifen in der abdominalen Aorta zu geben.

Auch Koklu et al. [2006] untersuchten die Dicke der Aortawand und das Lipidprofil von 80 Neugeborenen. Ergebnisse zeigten, dass in den 40 IGUR-Babies die maximale und durchschnittliche Aorta-Intima Dicke und die Serum-Triglyceride signifikant höher waren als in den Kontrollen. Der durchschnittliche BMI, das Gewicht und die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, sowie die maternalen LDL Konzentrationen waren in den Müttern mit den IGUR Geborenen niedriger als in der Kontrollgruppe.

Aus postmortalen Studien wurde offensichtlich, dass die „Fettstreifen“ der fetalen Aorta natives aber auch schon oxidiertes LDL und Makrophagen enthalten. Es ist daher plausibel, dass intrauterine Faktoren eine Prädisposition für eine Entstehung der Atherosklerose programmieren, die auch unabhängig von den typischen Risikofaktoren, wie der intrauterinen Exposition an maternaler Hypercholesterinämie, sein können. [SKILTON, 2008]

Während es eine überzeugende Evidenz für eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und zukünftigen kardiovaskulären Erkrankungen bei Menschen gibt, sind die Korrelationen zwischen perinatalen Ereignissen, Geburtsgewicht und Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter schwieriger zu erforschen. Aus dem Tiermodell wurde ersichtlich, dass intrauterine Wachstumsrestriktion mit Albuminurie und verringerten renaler Funktionen im Erwachsenenalter assoziiert wird. Allerdings liegen kaum longitudinale Daten aus Humanstudien vor. [INGELFINGER, 2008]

Experimentelle Versuche zeigen, dass eine niedrige Proteinzufuhr oder eine erhöhte Glukoseverabreichung im Muttertier, eine geringe Anzahl von renaler Glomeruli im Nachkommen, aufweisen. Ein geringeres Nierengewicht und auch eine verringerte Anzahl renaler Glomeruli werden proportional zum niedrigeren Körpergewicht ersichtlich. Möglicherweise führen diese Veränderungen zu einer späteren Hypertension. [MIESE-LOOY et al., 2008; MCMILLEN und ROBINSON, 2005; ARMITAGE, 2004]

Eine intrauterine Wachstumsretardierung (intrauterine growth restriction, IUGR) kann zu einer niedrigen Nephronenanzahl führen, die mit einem erhöhten Risiko einer Hypertonie einhergehen könnte. Eine niedrige Nephronenanzahl kann in einer glomerulär-kompensierenden Hypertrophie der übrigen Glomeruli resultieren, die mit einer steigenden Inzidenz für Hypertension assoziiert werden kann. [BASERGA et al., 2009].

Allerdings sind die Mechanismen, die durch ein niedriges Geburtsgewicht das Risiko für Hypertension erhöhen nicht etabliert. Denn eine permanente reduzierte Anzahl der Nephronen ist zwar wesentlich, aber allein um eine ernährungsinduzierte Hypertension auszulösen, nicht ausreichend. Eine fetale programmierte Neigung für einen gesteigerten Appetit und ein beschleunigtes postnatales Wachstum generieren gemeinsam ein unangemessenes erhöhtes Körpergewicht und stellen einen „zweiten Einschlag“ für die Entwicklung einer Hypertension im weiteren Leben dar. [BAGBY, 2007]

## **4 Ursachen der „Fehlprogrammierung“**

Das vorgeburtliche Milieu übt tiefgehende Einflüsse auf den Organismus aus. Stressreiche Ereignisse während der Schwangerschaft können langfristige physiologische Veränderungen bei den Nachkommen mit sich bringen.

[MASTORCI et al., 2009] Diese Mechanismen, die für perinatal erworbene „Fehlprogrammierungen“ verantwortlich zu sein scheinen, sind noch ungeklärt. [PLAGEMANN, 2004]

### **4.1 Gestörtes intrauterines Milieu**

Es existiert die Hypothese, dass ein ungünstiges intrauterines Umfeld permanente Veränderungen in den Strukturen, Metabolismus und der Physiologie der fetalen Organe induzieren dürfte. [BALCI et al., 2009] Das intrauterine Umfeld und das frühe postnatale Leben werden mittlerweile als wichtige Determinanten akzeptiert, die das Risiko der Entstehung von Krankheiten im Erwachsenenalter beeinflussen. [HOFMAN et al., 2004]

Als Schlüsselnährstoff langfristiger metabolischer Effekte gilt Glucose. [SYMONDS et al., 2007] Unter anderem sind Hormone milieu-abhängige Determinanten für das „neuroendokrine immunologische Netzwerk“, die alle fundamentalen Prozesse regulieren. Wenn sie in physiologisch untypischen Konzentrationen während einer kritischen Phase der Ontogenese vorliegen, können sie als „endogene funktionelle Teratogene“ wirken. [PLAGEMANN, 2004, 2006]

Epidemiologische Evidenz deutet auf eine Beziehung zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) bzw. dem Geburtsgewicht und dem Risiko der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter hin. [MASTORCI et al., 2009; EVENSEN et al., 2009] Auch dann, wenn eine extreme Dauer von über 4 Jahrzehnten zwischen Inzidenz und dem kardiovaskulären Ereignis liegt. Für jedes zusätzliche Kilogramm mehr an Geburtsgewicht, reduziert sich das Risiko für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen um ~ 20 %. [SKILTON, 2008]

---

In der experimentellen Forschung wurden verschiedene IUGR-Modelle eingesetzt, u.a. eine unterschiedliche Ernährung der Mutter (z.B. Proteinrestriktion oder hohe Fettzufuhr), erhöhte Exposition an Glucocorticoiden und reduzierte plazentare Perfusion. [ARMITAGE et al., 2004; MCMILLEN und ROBINSON, 2005] All diese Einflüsse können beim Feten Veränderungen der kardiovaskulären Regulation und Stresssensibilität programmieren, wenn sie während einer zeitlich gesehen, sensiblen Phase im fetalen Leben einwirken. [MASTORCI et al., 2009]

Die maternale Ernährung und das metabolische Milieu sind wesentlich ausschlaggebend, nicht nur für die Reproduktionsfähigkeit im Allgemeinen, sondern auch für die langfristige Gesundheit. Langzeitliche Auswirkungen der drei entwicklungsbedingten Fenster, wie die Embryogenese, das maximale Plazenta- oder Fetenwachstum scheinen sehr differenziert zu sein: die Gehirn- und kardiovaskulären Funktionen sind am anfälligsten in der embryonalen Periode, die Nierenentwicklung während der Plazentabildung und das adipositive Gewebe in der fetalen Phase. [SYMONDS, 2007]

Eine Verbindung zwischen Untergewicht bei der Geburt und Erkrankungen im Erwachsenenalter wurde mit der intrauterinen Entwicklung des adipozytären Gewebes hergestellt, ein Prozess der die Entwicklung des PPAR-( $\gamma$ ) und PPAR-( $\beta$ )/( $\alpha$ ) involviert. PPAR und RXR Isotypen spielen eine essentielle Rolle in den homöostatischen Mechanismen, die den Energiemetabolismus bei Erwachsenen aufrechterhalten. Evidenz liegt vor, dass sie an der geregelten Entwicklung des fetalen metabolischen Gewebes, beteiligt sind. Es scheint, dass es zwei PPAR-vermittelte Mechanismen gibt, die im fetalen Ursprung involviert sind. PPAR-( $\gamma$ ) reguliert das Wachstum der Organe und ist an der Entwicklung der Adipozyten beteiligt. PPAR-( $\alpha$ ) kontrolliert epigenetische „Präprogrammierungen“ in der langfristigen Regulation im Energiestoffwechsel. [REES et al., 2008]

Durch Mangelernährung, Hypoxie und Stress können die maternalen und fetalen Konzentrationen von vielen Hormonen, unter anderem von Wachstumshormonen, Insuline-like growth factors (IGFs), Insulin, Glucocorticoiden, Catecholaminen, Leptin, Schilddrüsenhormonen, und Plazentahormonen wie Eicosanoide, Steroide, Plazentalaktogen (human placental lactogen) beeinflusst werden. Einige dieser Hormone sind plazentagängig und das fetale endokrine System reagiert auf diese Hormonkonzentrationen durch deren Reflektion. Im Allgemeinen senken suboptimale intrauterine Bedingungen die anabolen Hormonspiegel und erhöhen die katabolen Hormonkonzentrationen im Feten. Diese endokrinen Veränderungen wirken direkt oder indirekt auf das fetale Wachstum und die Entwicklung. [FOWDEN et al., 2006; FOWDEN et al, 2008]

#### **4.1.1 Plazentainsuffizienz**

Der plazentare Transport ist wesentlich für die fetale Ernährung und den fetalen Stoffwechsels. Allerdings ist der Metabolismus von Nährstoffen innerhalb der Plazenta und deren Transfer über die Nabelschnur noch nicht ganz geklärt. [CETIN und ALVINO, 2009]

Eine Plazentainsuffizienz, möglicherweise durch eine Inflammation induziert, [KANNAN et al., 2006] stellt die häufigste Ursache von intrauteriner Wachstumsrestriktion dar und schränkt die Zufuhr von Substraten, wie Sauerstoff, Glucose und Aminosäuren zum Feten ein. [REUSENS und REMARCLE, 2006]

Weitere mögliche Folgen inkludieren eine reduzierte Nephronen-Anzahl, veränderte vaskuläre Reaktivität, kardiovaskuläres „Remodelling“ und Bluthochdruck im Nachkommen. [OJEDA et al., 2008] Mögliche „Umwelt“ - induzierte Veränderungen im plazentaren Phänotyp [FOWDEN et al., 2008] und Defekte in der Differenzierung der Trophoblasten dürften eine Rolle in der weiteren Plazenta - Entwicklung spielen, die zur Pathogenese in der frühen Entstehung von intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) beitragen. [CHADDHA et al., 2004]

### **4.1.2 Hypoxämie**

Man spekuliert, dass Hypoxie durch die gesteigerte Affinität des glykolisierten Hämoglobins zu Sauerstoff resultiert, weil er dadurch weniger verfügbar für den maternalen - fetalen Transfer und der fetalen zellulären Respiration ist. Hypoxie führt durch die exzessive Anwesenheit von Glukose zu Veränderungen im fetalen Wachstum. [KING, 2006]

### **4.1.3 Hormonelle Einwirkungen**

Glucocorticoide stellen die größte Unterklasse der steroidal Hormone dar, die metabolische, kardiovaskuläre Reaktionen, sowie das Immunsystem regulieren. [SILVEIRA et al., 2007] Exzessive pränatale Exposition an Glucocorticoiden oder Stress dürfte mit der fetalen Reifung und der Physiologie des Erwachsenen in Verbindung stehen. [SECKL und MEANEY, 2004; DRAKE et al., 2007; FOWDEN et al., 2008]

Im Tiermodell wurde gezeigt, dass einerseits die Hemmung der 11 Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11Beta-HSD2), die eine fetal-plazentale „Barriere“ zu den maternalen Glucocorticoid-Konzentrationen darstellt, und andererseits die pränatale Glucocorticoid-Exposition, das Geburtsgewicht reduzieren und eine permanente Hypertension und Hyperglykämie, sowie eine gesteigerte Aktivität der hypothalamischen-pituitären-adrenokortikoiden (HPA) Achse verursachen. [SECKL und MEANEY, 2004; MEANEY et al., 2007]

Langzeitliche Effekte von unterschiedlichen pränatalen Manipulierungen, wie die pränatale Applizierung von Glucocorticoiden im Tierversuch, zeigen, dass pränataler Stress mit wesentlichen Veränderungen im Neurotransmitter-System und den neuroendokrinen Funktionen einhergehen können. Dies dürfte auch zu einem geringen Geburtsgewicht führen, und folgend in Abnormalitäten der kardiovaskulären und metabolischen Physiologie resultieren. [DRAKE et al., 2007; TALGE et al., 2008; MASTORCI et al., 2009]



#### 4.1.4 Hypothalamus

Der Hypothalamus spielt eine essentielle Rolle in der Kontrolle der Energie-Balance, [MUHLHAUSLER, 2007] und der Arcuate Nucleus des Hypothalamus (ARC) nimmt eine Schlüsselfunktion in der Regulierung des Körpergewichts ein. [SIMERLY, 2008]

Aus Tierstudien wurde ersichtlich, dass eine maternale ernährungsbedingte Manipulation, postnatale Über- oder Unterernährung, Gestationsdiabetes, oder eine niedrige Proteinzufuhr Veränderungen in den auf den ARC bezogenen Neuropeptiden, wie Neuropeptid Y (NPY) und Galanin, von „abgestillten“ Rattenjungen verursacht. [PLAGEMANN, 2006; CHANG et al., 2008]

Auch ein unbehandelter Gestationsdiabetes bei Ratten kann zu gesteigerten Konzentrationen von Neuropeptid Y im Nachkommen führen, das in einer Hyperphagie enden könnte. [FRANKE et al., 2005; DABELA, 2007]

Neuropeptid Y im Nucleus arcuatus steigert über nachgeschaltete Neurone Appetit und Hunger, erhöht den Parasympathikotonus und setzt den Energieverbrauch herab. Leptin und Insulin hemmen dessen Freisetzung. [SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 2007]

Suboptimale intrauterine Bedingungen können mit Veränderungen in der hypothalamischen-pituitären-adrenalen (HPA) Achse einhergehen. [GICQUEL, 2008] Viele Tier- und Humanstudien haben gezeigt, dass niedriges Geburtsgewicht und pränataler Stress mit einer veränderten Aktivität der HPA-Achse im späteren Leben assoziiert werden kann. [MCMILLEN und ROBINSON, 2005; FOWDEN et al., 2006]

## 4.2 Ernährung der Schwangeren

Die maternale Gesundheit und die Ernährung stellen Schlüsselmechanismen dar, die das Wachstum des Kindes beeinflussen. Allerdings sind die genauen molekularen Mechanismen, die diesem Zusammenhang unterliegen, unklar. [STOCKER und CAWTHORNE, 2008] Mehrere Studien haben gezeigt, dass der BMI mütterlicherseits, einen überzeugenden, unabhängigen Prädiktor für das Gewicht des Nachkommens darstellt. [CLAUSEN et al., 2005]

Ein niedriger BMI ( $< 19,8 \text{ kg/m}^2$ ) der Schwangeren wird mit einer IUGR assoziiert. [SIEGA-RIZ und LARAIA, 2006] Der maternale Ernährungsstatus während der Schwangerschaft kann Körpergröße und strukturellen Aufbau im Nachkommen durch die Entstehung von langfristigen Defiziten in der fetalen Magermasse beeinträchtigen. [VICTORA et al., 2008]

Auch aus einer Reihe experimentellen Tierstudien ging hervor, dass eine Protein- oder Kalorienrestriktion während der Schwangerschaft oder Stillzeit im Nachkommen eine Hyperphagie induziert, sowie eine Präferenz für fetthaltiges Essen bedingt, [DESAI et al., 2005; BELLINGER et al., 2006; SAMUELSSON et al., 2008; OROZCO-SOLIS et al., 2009] die langfristig gesehen zu erhöhtem Körperfett, Glukoseintoleranz und Hypertension führt. [ARMITAGE et al., 2004; BIESWAL et al., 2006; FERNANDEZ-TWINN und OZANNE, 2006; OROZCO-SOLIS et al., 2009]

Die Nachkommen von Ratten, die mit einer proteinarmen Diät gefüttert wurden, wiesen eine reduzierte Anzahl von Galanin und Neuropeptid Y (NPY) Neuronen im Hypothalamus (Nucleus arcuatus) auf, und gingen mit einer Veränderung in der Expression von verschiedenen Peptid-Neurotransmittern (z.B. Cholecystkinin), die das Essverhalten modulieren, einher. [IKENASIO-THORPE et al., 2007; OROZCO-SOLIS et al., 2009]

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass eine Dysfunktion in der neuroendokrinen Regulation der Nahrungsaufnahme eine Schlüsselfunktion für die Entwicklung von Adipositas darstellt, die mit fetaler Mangelernährung assoziiert wird. [OROZCO-SOLIS et al., 2009]

Es existieren 3 wahrscheinliche Hauptmechanismen, die durch maternale Ernährung und Metabolismus die Gesundheit im Nachkommen beeinträchtigen: (1) Die Effekte der frühen Exposition könnten primär entweder in der Entwicklung des Feten oder der Plazenta liegen, (2) während der Organogenese oder abgeschwächt in der späteren Schwangerschaft. Diese milieubedingten Effekte können die Anzahl und Funktion der Zelltypen des Herzes und des Pankreas für eine Erkrankung prädisponieren. (3) Sogar nach der Ausbildung der Organe könnte die maternale Ernährung eine Auswirkung auf die regulatorischen Funktionen haben. [KUNZ und KING, 2007]

#### **4.2.1 Maternale Unter- bzw. Mangelernährung**

Maternale Unterernährung während der Schwangerschaft wird mit erhöhten metabolischen, kardiovaskulären und chronischen Erkrankungen beim Nachkommen in Verbindung gebracht. [PAINTER et al., 2005; PAINTER et al., 2008] Evidenz aus experimentiellen Tierstudien, aber auch aus retrospektiven und prospektiven epidemiologischen Humanstudien zeigt, dass maternale Malnutrition, besonders die mangelhafte Zufuhr an Protein und Mikronährstoffen mit „small for gestational age“ (SGA) Säuglingen assoziiert ist. Diese scheinbar „kleinen, dünnen“ Kinder haben signifikant höhere abdominale Fettspeicher („dünne-dicke“ Babies) [WORLD DIABETES FOUNDATION, 2009]

Eine verringerte Aufnahme von Kohlenhydraten hat restriktive Auswirkungen auf das fetale Wachstum. Daher ist die Aufrechterhaltung der Glukosekonzentrationen im normalen Bereich wichtig. Der Fetus versucht sich an die verminderte Kalorienaufnahme zu adaptieren, indem er auch seine metabolische Stoffwechselrate reduziert. Durch metabolische Adaptierung wird scheinbar versucht das Gehirn durch Auswirkungen von pränataler Malnutrition

zu schonen. Man vermutet, dass dadurch der verringerte cerebrale Metabolismus auch nach der Geburt beibehalten wird, und es dadurch zu neurologischen Auswirkungen, wie zu einer verringerten Anzahl von dendritischen Zellen kommen kann. [MIESE-LOOY et al., 2008]

Man untersuchte über 700 Frauen aus der Pune Maternal Nutrition Study. Dabei wurden die mütterliche Nahrungsaufnahme und die zirkulierenden Konzentrationen von Folat, Vitamin B<sub>12</sub>, tHcy sowie der Methylmalonyl-Säure (MMA) in der 18. und 28. Schwangerschaftswoche eruiert. Zwei Drittel dieser Schwangeren hatten einen niedrigen Vitamin B<sub>12</sub> (<150 pmol/l) Status, 90 % verfügten über einen hohen Wert an MMA (>0,26 umol/l) und 30 % wiesen erhöhte Konzentrationen von tHcy (>10 umol/l) auf. [YAJNIK et al., 2008]

Diese Werte korrelierten mit den anthropometrischen Messungen der Nachkommen im Alter von 6 Jahren und zeigten, dass Adipositas und Insulinresistenz dieser Kinder sich signifikant auf die maternalen Folat- und Vitamin B<sub>12</sub> Level beziehen lassen. Hohe maternale Folatkonzentrationen bewirkten ein höheres Adipositasrisiko bei den Nachkommen. Die Kinder der Mütter mit niedrigen Vitamin B<sub>12</sub> Konzentrationen, aber hohen Folatkonzentrationen zeigten die höchsten Werte einer Insulinresistenz. [YAJNIK et al., 2008; YAJNIK, 2009]

Die holländische Hungersnot von 1944 – 1945 bietet eine seltene Gelegenheit um die langfristigen Konsequenzen von mütterlicher Mangelernährung in definierten Abschnitten der Schwangerschaft zu erforschen. Die offizielle Tagesration für die allgemeine Erwachsenenpopulation verringerte sich allmählich von 1800 kcal im Dezember 1943 auf 1400 kcal im Oktober 1944 und fiel abrupt unter 1000 kcal Ende November 1944. Erst im Juni 1945 stiegen die Tagesrationen wieder auf über 2000 kcal an. [PAINTER et al., 2005]

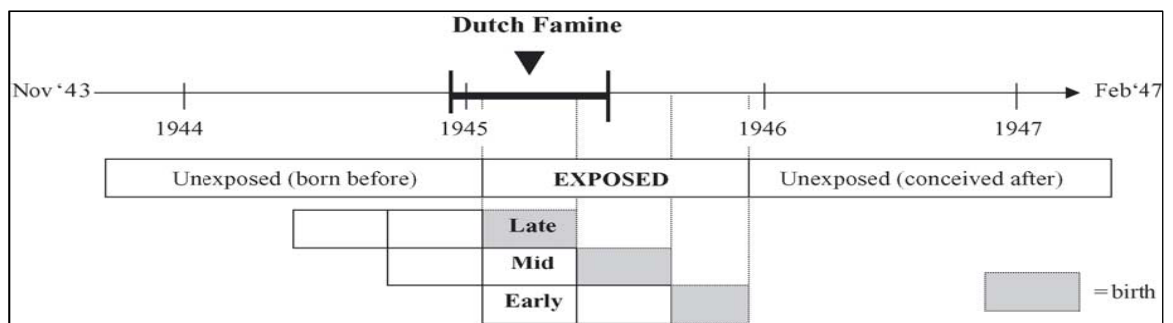


Abb. 2: Die holländische Hungersnot: Exposition des Hungers in der zeitlichen Beziehung zur Geburt [PAINTER et al., 2005]

#### 4.2.1.1 Maternale Unterernährung & kardiovaskuläre Risiken

Aus dem Review von Painter, Roseboom und Bleker [2005] über die holländische Hungerwinter Kohortenstudie werden unterschiedliche Ergebnisse ersichtlich. Die Nachkommen, die in der späten oder mittleren Schwangerschaft dem mütterlichen Hunger ausgesetzt waren, waren leichter, kleiner, dünner und hatten einen geringen Kopfumfang als Babies, die nicht exponiert waren. Die Nachkommen, die in der Frühschwangerschaft maternalem Hunger exponiert waren, waren allerdings nicht leichter oder dünner, als nicht exponierte Babies. Dennoch zeigte diese Gruppe auffällige Effekte, wie eine dreifache Erhöhung der Prävalenz von koronaren Herzerkrankungen, ein verändertes Lipidprofil, mehr Übergewicht, erhöhte Level von Plasma-Fibrinogen und verringerte Spiegel des Gerinnungsfaktors VII konnten eruiert werden.

[PAINTER et al., 2005]

Die Auswertungen von de Rooij et al. [2007] zeigen keine signifikanten Assoziationen von pränataler Mangelernährung oder vermindertem Geburtsgewicht und erhöhter Prävalenz der Entwicklung eines metabolisches Syndroms. Allerdings könnte eine Hungerexposition während der Schwangerschaft zu signifikant höheren Triglyceridkonzentrationen führen. In der Frühschwangerschaft exponierte männliche Feten weisen im späteren Leben signifikant niedrigere HDL-Cholesterin- Konzentrationen verglichen mit unexponierten Männern auf.

---

Limitierende Evidenz besteht hinsichtlich der Assoziation zwischen der maternalen Mangelernährung zur Zeit der Empfängnis und der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter. Man verglich das Alter vom Beginn und der kumulativen Inzidenz von kardiovaskulären arteriellen Erkrankungen (CAD) zwischen 385 exponierten Personen, die in der holländischen Hungersnot (1944 – 1945) während der Schwangerschaft mangelernährt waren, mit 590 unexponierten Personen im Alter von 50 oder 58 Jahren. Das Alter zu Beginn der kardiovaskulären Erkrankung wurde definiert als das Alter in dem Angina Pectoris identifiziert wurde. Resultate zeigten, dass 83 der an kardiovaskulären Erkrankungen identifizierten Fälle, durchschnittlich 3 Jahre jünger waren als die unexponierten Personen zur Zeit der CAD Diagnose. Dieser frühere Beginn von CAD innerhalb der im Uterus mangelernährten Personen, lässt vermuten, dass maternale Mangelernährung in der frühen Schwangerschaft eine Rolle für das Auftreten von CAD spielt. [PAINTER et al., 2006]

In einer finnischen Kohortenstudie wurde der Wachstumsverlauf zwischen den an Mangelernährung exponierten weiblichen und männlichen Nachkommen, die im späteren Leben koronare Herzerkrankungen entwickelten, untersucht. Beide Kohorten hatten ähnliche Verlaufsmuster im Wachstum. Im Vergleich zu den Männern waren die Frauen kleiner, aber nicht dünner bei der Geburt. Sie holten dieses Längenwachstum während der Kindheit aber auf, nahmen an BMI ab und nahmen erst im Alter von 4 Jahren an Gewicht zu. Die männlichen Kohorten waren bei der Geburt dünn, blieben auch während der Kindheit so und hatten eine rapide Gewichtszunahme im Alter von einem Jahr. Bei beiden Geschlechtern wurde das Erkrankungsrisiko eher durch das Tempo der Gewichtszunahme geprägt, als durch die erworbene Körpergröße in bestimmten Altersabschnitten. [FORSEN et al., 2004] Außerdem scheint es, dass die weiblichen Kohorten aus dieser Studie weniger anfällig auf intrauterine Unterernährung waren und postnatales Wachstum unter ungünstigen Umweltbedingungen aufrechterhalten konnten. [FORSEN et al., 2004; MASTORCI et al., 2009]

Es wurden auch die Auswirkungen der holländischen Hungersnot auf die Intima Media Dicke (IMD) im späteren Leben untersucht. Von den 730 58-Jährigen, wiesen 293 Nachkommen, die im Uterus an Hunger exponiert waren, eine reduzierte Karotisarterie (IMD) und eine dünnere Femoralisarterie auf, verglichen mit jenen, die nicht exponiert waren. Intrauterine Hungerexposition dürfte daher die IMD verringern. [PAINTER et al., 2007]

Innerhalb der „holländischen Hungersnot“ Kohortenstudie wurde von Painter et al. auf eine Assoziation zwischen den Effekten von maternaler Unterernährung und erhöhtem kardiovaskulären Risiko bzw. das Auftreten von Microalbuminurie (MA) in 724 Menschen, im Alter von 48 bis 53 Jahren, die zwischen 1944 und 1945 geboren wurden, untersucht. 12 % dieser Nachkommen, die in der mittleren Schwangerschaft exponiert waren, hatten Microalbuminurie (definiert als Albumin/Kreatinin Ratio  $\geq$  2.5) im Vergleich mit 7 % die nicht pränatal exponiert an maternalen Hunger waren. Der Effekt der Mangelernährung war unabhängig vom Geburtsgewicht. Die Zeit der mittleren Schwangerschaft stellt eine Periode des rapiden Wachstums der Nephronenzahl dar. Fetale Unterernährung dürfte daher zu einer niedrigeren „Ausstattung“ an Nephronen in der Niere führen, die als Konsequenz zu Mikroalbuminurie führen dürfte. [PAINTER et al., 2005]

#### 4.2.1.2 Maternale Unterernährung & das Risiko für Adipositas

Painter et. al. [2008] untersuchten in dieser historischen Kohortenstudie die Auswirkungen der maternalen Unterernährung (F0) in der Schwangerschaft auf die nachfolgenden Generationen. Man befragte die Kohorten (F1), die in der Zeit von 1944 – 1945 geboren wurden und in utero an Mangelernährung exponiert oder unexponiert waren, über deren Nachkommen (F2). Man konnte verschiedene Parameter (Körpergewicht, Körperlänge, Ponderal Index, Gesundheitsstatus im späteren Leben) von insgesamt 1496 Nachkommen (F2) eruieren, deren Eltern (855 Teilnehmer, F1) an Mangelernährung litten. Man konnte eine Verbindung zwischen erhöhter neonataler Adipositas und schlechterem Gesundheitsstatus innerhalb der Nachkommen jener Mütter

feststellen, die im Mutterleib mangelernährt waren. Diese Ergebnisse konstituieren die erste Evidenz beim Menschen, dass nachteilige Effekte auf die Gesundheit im späteren Leben, durch mütterliche Unterernährung während der Schwangerschaft, an nachfolgende Generationen weitergegeben werden.

Stein et al. [2007] konnten ebenfalls innerhalb der holländischen Hungerwinter Kohortenstudie eine Assoziation zwischen knapper Nahrungsmittelzufuhr (< 900 kcal/d) und erhöhtem Körpergewicht und Körperfettanteil bei weiblichen Nachkommen, aber nicht bei den männlichen Nachfahren feststellen. Reduzierte Lebensmittelsverfügbarkeit für Schwangere könnte demnach im späteren Leben zu gesteigerter Adipositas von weiblichen Nachkommen führen.

Aus einer untersuchten Population von 300 000 männlichen Nachkommen von Schwangeren aus dieser „Hunger“ - Kohortenstudie, wiesen diese Männer im Erwachsenenalter eine Körperzusammensetzung auf, die von der jeweiligen fetalen Entwicklungsphase abhängig war, in der sie intrauterin der maternalen Mangelernährung ausgesetzt waren. Die Nachkommen der Schwangeren, die im letzten Trimenon an Hunger litten, wiesen eine niedrige Inzidenz für Adipositas auf, wohingegen bei Nachkommen der Schwangeren, die in den ersten 6 Schwangerschaftsmonaten an Hunger litten, das Risiko signifikant höher lag. [SILVEIRA et al., 2007; RAVELLI et al., 1976]

In einer experimentiellen Tierstudie von Bispham et al. [2003, 2005] wurden durch ernährungsbedingte Manipulation an 20 weiblichen Mutterschafen die Effekte auf die fetale adipozytäre Gewebsentwicklung eruiert. Man kam zu dem Ergebnis, dass der Nachwuchs der Muttertiere, die in der Futterzufuhr eingeschränkt wurden mehr Adipozytengewebe aufwiesen.

#### 4.2.1.3 Maternale Unterernährung & das Risiko für Diabetes mellitus

Evidenz von transgenerationalen Effekten zeigen auch Tierstudien. Eine trächtige Ratte, die eine Nachkommenschaft einer „diabetischen“ oder an Protein- bzw. Kalorienzufuhr eingeschränkten Mutterratte, darstellte, brachte



selbst ebenfalls glukoseintolerante oder sogar hyperglykämische Nachkommen hervor. Diese zweite Generation zeigte meist die Merkmale einer diabetischen Tendenz. Dadurch lässt sich eine transgenerationale Entwicklung einer Glukoseintoleranz veranschaulichen. [REUSENS und REMARCLE, 2006]

Man konnte feststellen, dass die Nachkommen der Mütter aus dem holländischen Hungerwinter von 1945, die in utero in der Spätschwangerschaft an Unterernährung litten, bei Untersuchungen mit dem Glucosetoleranztest 2 Stunden nach Glucosebelastung höhere Glucosekonzentrationen aufwiesen, verglichen mit unexponierten Personen. [PAINTER et al., 2005]

Man untersuchte 699 Nachkommen aus der „Dutch Famine“ Kohortenstudie mittels Glucosetoleranztest im Alter von 58 Jahren. Basierend auf den Ergebnissen wurden randomisierte normoglykämische (definierte Glucosekonzentration  $< 7,8$  mmol/l 120 min nach Belastung) Individuen ausgewählt, um an dem intravenösen Glukosetoleranztest teilzunehmen. Die Auswertung zeigte, dass eine Mangelernährung in der Pränatalphase, eine Beeinträchtigung in der Glukosetoleranz bedingt. [DE ROOIJ et al., 2006]

#### **4.2.2 Maternale Überernährung**

Mütterliches Übergewicht zum Zeitpunkt der Konzeption verändert die metabolischen Adaptierungen in der Schwangerschaft und beeinträchtigt das plazentare, embryonale und fetale Wachstum und die Entwicklung. Im Allgemeinen sind Neuralrohrdefekte und andere entwicklungsbedingten Anomalien bei Neugeborenen von übergewichtigen Frauen häufiger anzutreffen. Diese Defekte wurden mit schlechter glykämischer Kontrolle in Verbindung gebracht. Eine verstärkte Insulinresistenz bei adipösen Schwangeren erhöht die fetale Exposition für die wichtigsten Energiequellen, wie Glucose, freie Fettsäuren, Ketone und Aminosäuren. Aus diesem Grund, gebären auch häufiger adipöse schwangeren Frauen einen makrosomischen Säugling. [KING, 2006]

---

Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft stellt auch den stärksten Faktor, für die „Gewichtsbeibehaltung“ nach der Geburt dar. [YOGEV und VISSER, 2009]

Maternale Adipositas wird meist durch exzessive fett- oder kohlenhydratreicher Ernährungsweise erworben. Der Fetus, der als LGA (large for gestational age) aufgrund maternaler Adipositas mit erhöhten Fettspeichern geboren wird, bekommt wahrscheinlich in seiner Kindheit eine ähnlich energiereiche und nährstoffarme Ernährung vorgesetzt. [KUNZ und KING, 2007]

Erhöhte mütterliche Cholesterinkonzentrationen werden mit gesteigerter „Fettstreifen“ – Formation in fetalen Aorten assoziiert. Möglicherweise kann diese Assoziation zwischen den fetalen und mütterlichen Cholesterinspiegel auf die ersten 6 Monate der Schwangerschaft bezogen werden. [SKILTON, 2008]

In einer Kohortenstudie mit über 2050 Schwangerschaften wurde untersucht, ob die maternalen, metabolischen Parameter (Blut wurde in der 18. SSW. entnommen), assoziiert mit mütterlichem Übergewicht, als unabhängige Determinanten für makrosomische Geburten (Geburtsgewicht > 4500 g, oder über der 95. Perzentile des z-Scores für Standardgeburten) wirken. Es wurden 2050 Mütter untersucht, davon gebaren 88 Mütter Neugeborene über 4500 g und 1962 Mütter Säuglinge unter 4500 g. Im Vergleich mit den Müttern, die „leichtere“ Säuglinge entbanden, hatten jene Mütter der makrosomischen Neugeborenen schon im ersten Trimester der Schwangerschaft ein höheres Körpergewicht, einen höheren BMI, aber auch eine beträchtlichere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und eine höhere Zunahme des Plazentagewichts. Zudem waren höhere Konzentrationen an Insulin, Glucose, Triglyceriden, LDL-Cholesterin- und niedrige HDL-Cholesterinspiegel zu verzeichnen. Auch unter den „dünnen“ Schwangeren (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>) die makrosomische Kinder gebaren, stellte man höhere Insulin- und Glucosekonzentrationen fest, verglichen mit jenen Frauen, die keine makrosomischen Geburten hatten. [CLAUSEN et al., 2005]

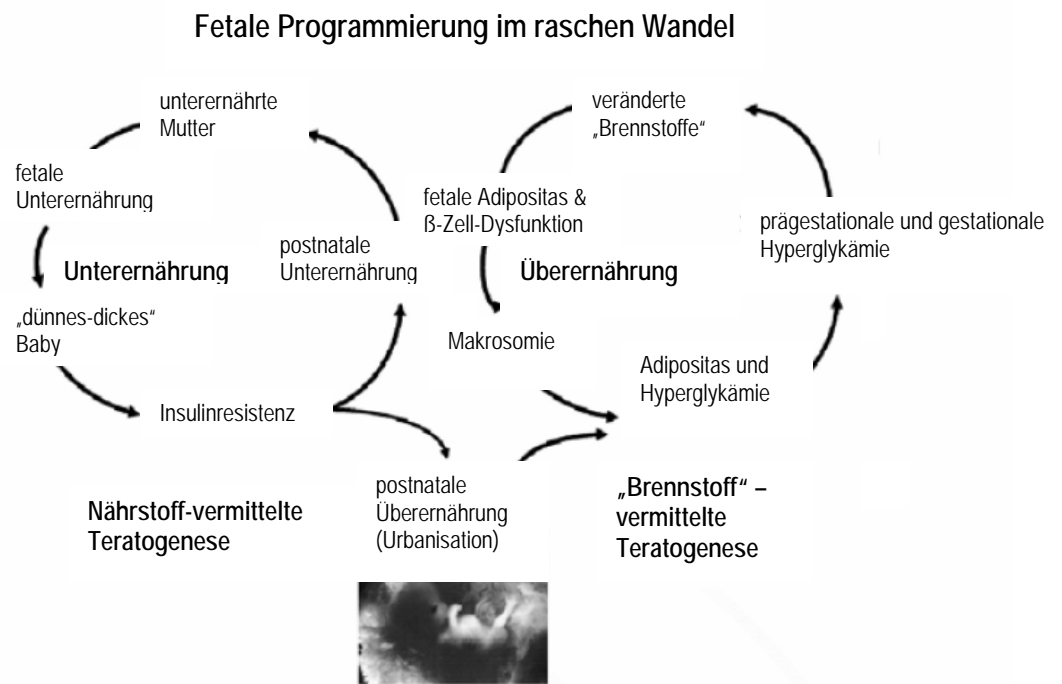


Abb. 3: modifiziert nach YAJNIK [2009]

Interagierende Beziehung von zwei vorwiegend maternalen Faktoren (Unterernährung und Überernährung) in der fetalen Programmierung. Eine unterernährte Mutter bringt ein kleines („dünn-dickes“) insulinresistentes Kind hervor. Bleibt das Kind im postnatalen Leben unterernährt, wird der Zyklus fortgesetzt. Wird dieses dünne, aber „dicke“ insulinresistente Kind überernährt, wird es adipös und hyperglykämisch. Eine adipöse und hyperglykämische Mutter bringt ein „makrosomisches“ Kind hervor, das ein erhöhtes Risiko für Adipositas und Hyperglykämie hat. Der intergenerationale Insulinresistenz – Diabetes – Zyklus wird durch einen weiblichen Nachkommen fortgesetzt. Rapider Wandel verschiebt die Balance von Unterernährung zu Überernährung und trägt zur Eskalation der Diabetes Epidemie bei. [YAJNIK, 2009]

### 4.2.3 IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung oder SGA

Beeinträchtigt fetales Wachstum stellt eine indirekte Reflektion eines gestörten fetalen Milieus dar. [GLUCKMAN et al., 2007] Die perinatale Mortalität und Morbidität in IUGR Feten ist merklich erhöht, daher ist die pränatale Identifikation einer IUGR der erste Schritt für das klinische Management, wobei die Ätiologie der IGUR multifaktoriell ist. [MANDRUZZATO et al. 2008]

Der IUGR – Fetus wird anscheinend so programmiert, dass er sich an jeder zugeführten Kalorie „festklammert“ und seine Stoffwechselrate herunterfährt. [KUNZ und KING, 2007] Dies führt zu Abänderungen in zahlreichen fetalen Organen. [ROSS und BEALL, 2008] Auch die Leptin-Konzentrationen scheinen bei IUGR Geborene niedriger zu sein, als bei normalgewichtigen Neugeborenen. [DJIANE und ATTIG, 2008]

Eine annehmbare Definition der „Intrauterine Growth Restriction“ (IUGR) wurde durch das „amerikanische College für Gynäkologen und Geburtshelfer“ gestellt. Der IUGR - Fetus wird als „ein Fetus der ungenügend sein potentielles Wachstum erlangt“ beschrieben. Wobei „SGA“ - small for gestational age - eine abweichende Entität darstellt, wenn auch sie mit ungünstigen perinatalen Resultaten assoziiert wird. SGA wird definiert als das Geburtsgewicht unter der (gewöhnlich) verwendeten 10. Perzentile [nach Kromeyer-Hauschild, 2001] für das Reifealter, [MANDRUZZATTO et al., 2008] oder mit einer Geburtslänge bzw. -gewicht unter der -2 Standardabweichung (SD) gemäß den relevanten Referenzdaten für das Gestationsalter. [MULLIS und TONELLA, 2008]

Obwohl SGA und IUGR oft abwechselnd verwendet werden, sind diese zwei Begriffe nicht synonym. [MULLIS und TONELLA, 2008] Der Begriff der IGUR sollte nur in Betracht auf den Feten verwendet werden, [MANDRUZZATTO et al., 2008] denn er bezieht sich auf die Verzögerung oder Verlangsamung des Wachstums in utero. [MULLIS und TONELLA, 2008] Der Begriff der SGA soll verwendet werden, um Neugeborene zu beschreiben, die zu klein oder unreif für ihr Gestationsalter sind. [MANDRUZZATTO et al., 2008] Eine IUGR muss nicht zwangsläufig in einer SGA enden. [MULLIS und TONELLA, 2008]

---

Nach einer Schwangerschaft mit normaler Dauer, gilt ein abnormales (niedriges) Geburtsgewicht als eine SGA Geburt. Tritt die Geburt zu früh ein, handelt es sich um eine Frühgeburt mit ebenfalls niedrigem Geburtsgewicht, wird aber dennoch als eine AGA Geburt angesehen, weil ein angemessenes Gewicht für das Reifealter vorliegt. [LEBENTHAL und BIER, 2007]

Einige sehr fundamentale Aspekte bezogen auf die „Low Birthweight“ Phänotypen, die ungünstige gesundheitliche Folgen signalisieren, konnten noch nicht eindeutig geklärt werden. Zum Beispiel würden SGA Kinder in entwickelten Ländern, wenn man sie mit den Neugeborenen aus Entwicklungsländern vergleicht, als „groß“ im Geburtenskalenvergleich gelten. Diese Kinder mit ähnlichem Geburtsgewicht weisen aber unterschiedliche Konsequenzen im Erwachsenenalter auf, [LEBENTHAL und BIER, 2007] weil metabolisch „programmierte“ Effekte durch die unterschiedliche Ernährung in der postnatalen Periode ebenfalls langfristig in den gesundheitlichen Folgen mit einfließen. [SRINIVASAN und PATEL, 2008]

Niedriges Geburtsgewicht umfasst zwei überlappende Ätiologien: Frühgeburten und intrauterine Wachstumsretardierung. Diese Ursachen werden alle signifikant mit Kindersterblichkeit und einer Reihe von Erkrankungen assoziiert, die von pulmonalen bis neurologischen Erkrankungen reichen. Perinatale Auswirkungen werden durch eine Vielzahl von Faktoren, wie Ernährung und Gesundheit, der Genetik, physiologischen Stressoren, und umweltbedingte Toxine, wie umgebende Luftverschmutzung (Feinstaub), beeinflusst. Es ist allerdings nicht immer möglich die Ätiologien der IUGR in den SGA Geborenen zu erkennen oder zu differenzieren. Folgende mögliche Ursachen spielen eine Rolle:

- Mangelnde Zufuhr von Substrat zum Feten im Allgemeinen, führt hauptsächlich zu Wachstumseinschränkung in den späteren Stadien der Schwangerschaft.
- Toxische Läsionen: Exposition des Feten zu chemischen Agens, wie Tabakrauch, Drogen oder Infektionen, betreffen vor allem das erste Trimester der Schwangerschaft.
- Genetische oder chromosomale Abnormitäten (Down Syndrome, genetische Veränderungen der IGF)
- Unbekannte, idiopathische IUGR – möglicherweise der häufigste Grund, der noch immer ein enormes Feld der heutigen Forschung betrifft. [KANNAN et al., 2006]

Neugeborene, die in ihrem Wachstum eingeschränkt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie wegen der reduzierten oder nicht vorhandenen Glykogen- oder Fettspeicher, da diese vorwiegend im dritten Trimester erworben werden. Allerdings sind SGA Geborene auch einem erhöhten Risiko für neonatale Hyperglykämie ausgesetzt, das einen Marker für einen relativen Insulinmangel darstellt. Ursachen sind möglicherweise die signifikante Reduktion der  $\beta$ -Zellmasse und ebenso durch die reduzierte Insulinausschüttung. [BEARDSALL et al., 2008]

Intrauterine Wachstumsrestriktion korreliert mit einem spezifischen plazentaren Phänotyp, der mit plazentaren Defekten in der Transportfunktion assoziiert wird. Bei IUGR ist die plazentare Versorgung mit Aminosäuren, unabhängig vom Schweregrad der IUGR und der Anwesenheit von Hypoxie, signifikant reduziert. [CETIN und ALVINO, 2009] Beim Menschen verursacht eine 11 Beta-HSD2 Genmutation ein niedriges Geburtsgewicht. Eine reduzierte plazentale 11 Beta-HSD2 Aktivität, wird mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung assoziiert. [SECKL und MEANEY, 2004]

Beobachtungen in Human- und Tierstudien lassen keinen Zweifel, dass eine fetale Wachstumsrestriktion in frühen Stadien der Entwicklung ernstzunehmende Konsequenzen, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2 und das metabolische Syndrom im Erwachsenenleben mit sich bringt. [HALES und OZANNE, 2003] Aber auch für Adipositas scheint eine Anfälligkeit vorhanden, vor allem dann, wenn sich im Erwachsenenalter hochkalorisch ernährt wird. [DJIANE und ATTIG, 2008]

Durch geringes Geburtsgewicht könnten sich eine Glucoseintoleranz, Typ 2 Diabetes, Hyperlipidämie, Hyperkortisolämie, Adipositas, obstruktive Lungenerkrankungen und Reproduktionsstörungen, sowie Hypertension, verringerte Baroreflex-Sensibilität, als auch eine arterielle Verdickung der Intima im Erwachsenenalter manifestieren. [FOWDEN et al., 2006; BALCI et al., 2009]

Frauen, die selbst ein geringes Geburtsgewicht aufwiesen, hatten eine erhöhte Prävalenz für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes. [PETTIT und JOVANOVIC, 2007]

Innerhalb 976 Frauen (aus einer prospektiven Kohortenstudie mit 38033 Schwangerschaften von 1999 – 2003), die durch Reproduktionstechnologie schwanger wurden, untersuchte man, inwiefern das fetale Wachstum im ersten Trimester mit dem Geburtsgewicht in Verbindung steht. Bei diesen Schwangeren wurde die fetale Kopf-Rumpf-Länge durch Ultraschallmessungen eruiert. Man kam zu dem Schluss, dass je größer der Fetus im ersten Trimester ist, desto eher das Risiko sinkt, ein SGA Kind zu gebären. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass sich die Dauer und eventuelle Komplikationen in der (späten) Schwangerschaft als die endgültigen Konsequenzen aus den Konditionen früher Schwangerschaftsstadien entwickeln dürften. [BUKOWSKI et al., 2007]

In einer longitudinalen Studie mit heute 18 Jährigen wurde eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und dem Körpergewicht, Blutdruck, Lungen- und endothelialen Funktionen, sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  max.) hergestellt. Daran nahmen 37 sehr früh Geborene (<

1501 g), 47 SGA Geborene (< 10. Perzentile) und 63 Kontrollgeburten mit normalen Geburtsgewicht teil. Man konnte in der sehr früh geborenen Geburtengruppe, nicht aber in der SGA Gruppe, Assoziationen für höheren Blutdruck und einer weniger vorteilhaften Fettverteilung, sowie ein niedrigeres  $VO_{2max}$  feststellen. Die als SGA Geborenen 18 Jährigen wiesen keine erhöhte Prävalenz für kardiovaskulären Risikofaktoren auf. [EVENSEN et al., 2009]

#### 4.2.3.1 Niedriges Geburtsgewicht & metabolisches Syndrom

Bei Studienteilnehmern im Alter von 22 Jahren, die als SGA Kinder geboren wurden, stellte man fest, dass in dieser Population ein Metabolisches Syndrom siebenfach häufiger auftritt, als dies bei AGA Kindern der Fall ist. [JAQUET et al., 2005]

SGA Kinder weisen im Alter von 6 - 8 Jahren höhere Insulinwerte und HOMA-IR auf, als AGA Kinder. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Serum Leptin zwischen den SGA und AGA Kindern gefunden. Allerdings war bei SGA Kindern der Adiponektin Level etwas höher als bei AGA Geborenen. Die SGA Kinder mit einem „catch-up“ Wachstum hatten höhere Adiponektin Konzentrationen als AGA Kinder. Innerhalb der SGA Subgruppe mit IUGR < 3. Perzentile wiesen diese Kinder höhere Lipoprotein (a) Werte auf, als die Subgruppe mit einer IUGR zwischen der 3. und 10. Perzentile. Eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und Lipoprotein (a) wurde in SGA-Kindern beobachtet. [EVAGELIDOU et al., 2007]

Ibanéz et al. [2006] konnten beobachten, dass die durchschnittliche Körpergröße und der BMI im Alter von 2, 3 und 4 Jahren kaum zwischen SGA und AGA (appropriate for gestational age) Geborenen differieren. Allerdings hatten die SGA Kinder im Alter von 2 Jahren eine höhere Insulinsensitivität, niedrigere IGF-1 Werte und Neutrophilenzahl. Abgesehen vom ähnlichen Gewichtsverlauf, nahmen die SGA Kinder zwischen dem 2 und 4 Lebensjahr mehr an abdominaler Fettmasse und Körperfett, aber weniger an Magermasse zu, verglichen mit den AGA Kindern. Im Alter von 4 Jahren hatten die SGA Kinder eine höhere Adipositasneigung, eine Insulinresistenz und eine höhere Neutrophileanzahl als AGA Kinder. Außerdem ließ sich die totale und



abdominale Fettmasse im Alter von 4 Jahren eher auf die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme innerhalb ersten beiden Lebensjahre beziehen. Daraus wird ersichtlich, dass SGA Kindern, die zwischen der Geburt und dem 2. Lebensjahr ein „Catch-up“ – Wachstum haben, einen dramatischen Wandel in Richtung Adipositas und Insulinresistenz zeigen.

Es wurden über 400 Kinder aus der Pune Children`s Study untersucht. Im Alter von 4 Jahren konnte man feststellen, dass sich ihre Plasmaglukose- und Insulin - Konzentrationen nach 30 minütiger „Belastung“ mit Glukose invers auf das Geburtsgewicht beziehen lassen. Im Alter von 8 Jahren untersuchte man diese Kinder nochmals, und bestätigte die Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einer Insulinresistenz. Außerdem wurde beobachtet, dass die Konzentrationen der Risikofaktoren von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen (Glukose, Insulinrestistenz, Lipide, Blutdruck, Leptin) am höchsten bei den Kindern waren, die das niedrigste Geburtsgewicht aufwiesen, aber im Alter von 8 Jahren ein besonders hohes Körpergewicht hatten. [YAJNIK, 2009]

#### 4.2.3.2 Niedriges Geburtsgewicht & Insulinsensitivität

Die Beobachtungen von Singhal et al. [2003] unterstützen die Vermutung, dass fetales Wachstum, quantifiziert durch das Geburtsgewicht, den Anteil an Magermasse am Körpergewicht im späteren Leben mitbestimmt. Ein erhöhtes Geburtsgewicht von 1 Standardabweichung (SD) war signifikant mit 0,9 – 1,4 kg (2 – 3 %) höherer fettfreier Masse im Erwachsenenalter, aber nicht mit einer gesteigerten Fettmasse assoziiert. Demzufolge geht ein niedriges Geburtsgewicht mit einem geringeren Anteil an Magermasse einher. Da aber Muskelmasse für die Glucoseaufnahme von Bedeutung ist, könnte sich eine niedrigere Magermasse nachteilig auf die spätere Insulinsensitivität auswirken.

Kinder, die „in der Zeit“, entsprechend ihrem Reifealter geboren wurden, aber zu klein bzw. untergewichtig für ihr Gestationsalter sind, scheinen während der Kindheit anfällig für die Entwicklung einer Insulinresistenz zu sein. Hofman et al.

[2004] stellten die Hypothese auf, dass eine Insulinresistenz prävalent bei jenen Kindern auftritt, die zu früh geboren wurden, ungeachtet, ob diese ein angemessenes oder zu niedriges Geburtsgewicht für ihr Alter aufwiesen. Man untersuchte 72 gesunde präpubertäre Kinder im Alter zwischen 4 und 10 Jahren: 50 wurden zu früh geboren (32. Schwangerschaftswoche (SSW) oder darunter), innerhalb dieser Frühgeburten wurden 38 mit einem angemessenen Körpergewicht geboren (über der 10. Perzentile) und 12 waren untergewichtig für das entsprechende Alter. In der Kontrollstudie fanden sich 22 Kinder die nach der 37. SSW mit einem angemessenen Geburtsgewicht (über 10. Perzentile) geboren wurden. Die Insulinsensitivität wurde mit Insulin und Glukose Daten verglichen, die man durch Messungen mit dem intravenösen Glukose-Toleranz-Test erhielt. Daten über die Glukosewerte von Kindern die nach der 37. SSW geboren wurden, aber zu klein für ihr Reifealter waren, wurden von einer vorangegangenen Studien miteinbezogen. Die Resultate zeigten, dass die Frühgeburten (< 32. SSW), egal ob ihr Geburtsgewicht angemessen oder zu niedrig für ihr Gestationsalter war, eine reduzierte Insulinempfindlichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Wie Kinder, die in der angemessenen Zeit geboren wurden, aber zu klein und untergewichtig für ihr Alter waren, so haben auch zu früh geborene Kinder eine reduzierte Insulinsensitivität, die einen Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 darstellt.

#### 4.2.3.3 Niedriges Geburtsgewicht & Nierenerkrankung

Ein niedriges Geburtsgewicht wurde mit renaler Nephrozirrhose in Verbindung gebracht. Das Geburtsgewicht von Patienten, die sich von 1991 bis 1996 wegen einer renalen Dysfunktion einer Dialyse unterzogen, wurde mit dem Geburtsgewicht einer ab 1950 Geborenen-Kontrollgruppe verglichen. (Vergleich von 1230 Fälle mit 2460 Kontrollpatienten). Innerhalb jener Kinder, deren Geburtsgewicht unter 2500 g lag, war das Odds Ratio für renale Nephrozirrhose 1,4 (95 % CI) verglichen mit Jenen, die 3000 – 3500 g wogen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass vermindertes fetales Wachstum mit Defekten in der Nierenentwicklung einhergeht, die sie für pathologische Prozesse vulnerabel macht. [LACKLAND et al., 2000]

Widersprüchliche Ergebnisse stellten Matsuoka et al. [2007] in einer prospektiven Studie fest, in der 35 Neugeborene mit IUGR und 35 Neugeborene ohne IUGR, bezüglich ihres systolischen Blutdrucks, dem Ratio von Nierengewicht zu Geburtsgewicht und der Plasma-Renin-Aktivität, verglichen wurden. Es waren keine Assoziationen zwischen IUGR und den untersuchten Parametern während der ersten Lebensmonate der Neugeborenen ersichtlich.

Eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und chronischer Nierenerkrankungen wurde innerhalb von 12 364 Teilnehmern über 18 Jahren durch die Nationale Nieren Foundation (Kidney Early Evaluation Program) untersucht. Man kategorisierte das Geburtsgewicht und definierte eine Nierenerkrankung durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), bzw. die urinale Albumin/Kreatinin Ratio  $>$  oder  $= 30 \text{ mg/g}$ ). Nach Adaptierung an demographische Charakteristika und Gesundheitsbedingungen konnten nur innerhalb der männlichen Teilnehmer signifikante Unterschiede entsprechend der OR für chronische Nierenerkrankungen bedingt durch niedriges Geburtsgewicht beobachtet werden. Innerhalb der Gruppe der weiblichen Teilnehmerinnen mit niedrigem Geburtsgewicht konnte keine Assoziation gefunden werden. [LI et al., 2008]

In einer prospektiven Kohortenstudie mit über 7457 norwegischen Erwachsenen im Alter zwischen 20 bis 30 Jahren, die in der „HUNT 2“ Studie (1995-1997) teilnahmen, wurden die Daten über Geburtsgewicht, Gestationsalter, sowie maternale und perinatale Risikofaktoren untersucht. Werte für die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), die unter die 10. Perzentile fielen, wurden als „niedrig-normale“ Nierenfunktion definiert. Obwohl die Effekte in diesen jungen Erwachsenen gering waren, konnte eine signifikante Assoziation zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung mit „niedrig-normaler“ Nierenfunktion beobachtet werden. Der Effekt war im Vergleich zu den Männern, bei Frauen schwächer ausgeprägt. [HALLAN et al., 2008]

#### 4.2.4 Gestationsdiabetes

Gestationaler Diabetes Mellitus (GDM) stellt eine der häufigsten medizinischen Komplikationen in der Schwangerschaft dar. [YOGEV et al., 2009] GDM wird definiert als Glukoseintoleranz mit Ausbruch bzw. erstmaliger Identifikation während der Schwangerschaft. [PERSSON, 2009] Die Definition von GDM schließt aber nicht die Möglichkeit aus, dass eine unerkannte Glukoseintoleranz schon vor der Schwangerschaft existiert haben könnte. Eine Definition trifft auch zu, wenn Insulin, orale Antidiabetika oder eine modifizierte Ernährungsweise als Behandlung angewendet werden. Gestationsdiabetes wird oft als Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, der durch die Schwangerschaft demaskiert wird. [BOTTALICO, 2007]

Frauen mit GDM haben höhere Nüchterninsulin-Konzentrationen und eine reduzierte Suppression der hepatischen Glukoseproduktion während einer Insulingabe. Diese erhöhte fetale Verfügbarkeit von Glukose, Aminosäuren und freien Fettsäuren durch den maternalen Diabetes stimuliert die fetalen  $\beta$ -Zellen und steigert die Insulinsekretion. [BEARDSALL et al., 2008] Gestationsdiabetes scheint ebenfalls mit einem übermäßig exprimierten angeborenen Immunsystem assoziiert zu sein, wobei dies mit einer vaskulären Dysfunktion und vaskulären Erkrankungen einhergehen könnte. [CARPENTER, 2007]

Die steigende Prävalenz von Adipositas, Diabetes und verschlechterter Glukosetoleranz betrifft auch junge Erwachsene im reproduktiven Alter. Das bedeutet, dass immer mehr Schwangerschaften mit Diabetes assoziiert werden, weil immer mehr Frauen an „Prädiabetes“ leiden. Schätzungsweise gehen 10 % der weltweiten Schwangerschaften mit Diabetes einher. [WDF, 2009] In industrialisierten Ländern sind 8 % der Schwangerschaften von Gestationsdiabetes betroffen und circa 20 % aller makrosomisch geborenen Kinder sind das „Resultat“ eines Gestationsdiabetes. [KUNZ und KING, 2007] Ungefähr zwischen 3 und 15 % der Schwangeren entwickeln einen Gestationsdiabetes. Frauen mit diagnostiziertem Gestationsdiabetes haben ein

erheblich höheres Risiko für die Entwicklung es Diabetes mellitus Typ 2 im weiteren Leben. [YOGEV und VISSER, 2009]

Longitudinale Studien zeigen, dass Frauen mit einem vorangegangenen Gestationsdiabetes und Adipositas, einem signifikant höherem Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, ausgesetzt sind, als Mütter ohne Vergangenheit mit Gestationsdiabetes. [VOHR und BONEY, 2008; SIMEONI und BARKER, 2009]

Undiagnostizierter oder schlecht behandelter Diabetes oder Hyperglykämie in der Schwangerschaft wird mit einem signifikant höheren Risiko für maternale und perinatale Morbidität und Mortalität assoziiert. Auswirkungen wie spontane Aborten, Totgeburten, kongenitale Anomalien, Makrosomie, oder die Notwendigkeit eines Sectio caesarea, können auf Gestationsdiabetes zurückzuführen sein. [YOGEV und VISSER, 2009; WDF, 2009]

Neugeborene von Müttern mit leichter Glukoseintoleranz wiesen, ungeachtet vom Geburtsgewicht, ein um 20 % höheres Körperfett auf, als Kinder von Frauen mit normaler Glucosetoleranz. [DABELEA, 2007]

Ein systematisches Review fasst die langzeitlichen Effekte von Diabetes mellitus in der Schwangerschaft zusammen, die zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei den Nachkommen führen können: maternaler Gestationsdiabetes, maternale Hyperglykämie im dritten Trimester, mütterliche Adipositas, neonatale Makrosomie und Adipositas in der Kindheit. [VOHR und BONEY, 2008; SIMEONI und BARKER, 2009]

Glukoseintoleranz und Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft, wurden traditionell, unabhängig vom mütterlichen Körpergewicht als Determinanten für beschleunigtes fetales Wachstum betrachtet. [CLAUSEN et al., 2005] Mütterliche Hyperglykämie in der Schwangerschaft führt zu einem erhöhten Insulinspiegel im Feten, das in einer fetalen und neonatalen Makrosomie resultiert, [HARDER et al., 2007] bzw. stellt fetaler und neonataler

---

Hyperinsulinismus ein typisches Erkrankungsbild der Nachkommen von diabetischen Müttern dar. [PLAGEMANN, 2004]

Hillier et al. [2007] untersuchten die Effekte von mütterlicher Hyperglykämie auf deren Nachkommen. Dabei wurde festgestellt, dass die Kinder im Alter von 5 - 7 Jahren beinahe ein doppelt so hohes Adipositasrisiko hatten, deren Mütter eine erhöhte Nüchternblutglucose  $> 5,3$  mmol/l (95 mg/dl) beim oralen Glucosetoleranztest (OGTT) aufwiesen. Erhöhte mütterliche glykämische Konzentrationen gingen mit höherer Prävalenz für Makrosomie ( $> 4000$  kg) einher. Allerdings war die Assoziation zwischen einer erhöhten maternalen Hyperglykämie und der kindlichen Adipositas nur innerhalb jener Kinder signifikant höher, die bei der Geburt nicht makrosomisch waren. Im Gegenteil dazu hatten aber die makrosomischen Geburten eine höhere Prävalenz für Adipositas in der Kindheit, ungeachtet von den mütterlichen glykämischen Konzentrationen.

Clausen et al. [2005] versuchten zwischen den Effekten von intrauteriner hyperglykämischer Exposition und der genetischen Anfälligkeit für DM zu differenzieren. Es konnte ein OR für Diabetes mellitus Typ 2 oder Prädiabetes von 7.76 (95 % CI) in den Nachkommen mit diätetisch behandeltem Gestationsdiabetes festgestellt werden, in den Nachkommen der Mütter mit Diabetes mellitus Typ 1 ein OR von 4.02 (95 % CI). Außerdem war bei den Nachkommen der Mütter mit Diabetes mellitus Typ 1 das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und Prädiabetes signifikant mit erhöhter maternaler Blutglucose in der späten Schwangerschaft assoziiert. [Clausen et al., 2005; SIMEONI und BARKER, 2009] Ein intrauterines, hyperglykämisches Milieu scheint eher für die Pathogenese eines Diabetes mellitus Typ 2 oder Prädiabetes bei den Nachkommen verantwortlich zu sein, als ein diätetisch-behandelter Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus Typ 1.

Buzinaro et al. [2008] überprüften, ob unterschiedliche Hyperglykämie-Konzentrationen während der Schwangerschaft Unterschiede im Auftreten von Adipositas bzw. Erkrankungen im jugendlichen Nachkommen verursachen könnten. Die Resultate zeigen, dass die Nachkommen der Mütter, die an abnormen Nüchternblutzuckerwerten und täglicher Hyperglykämie litten, eine erhöhte Inzidenz für Adipositas im Jugendalter aufweisen, als jene Nachkommen der Mütter, die nur erhöhte Blutzuckerwerte hatten.

Eine maternale Hyperglykämie und Insulinresistenz während der Schwangerschaft kann mit erhöhten Markern des metabolischen Syndroms ihrer Nachkommen assoziiert werden. [KEELY et al., 2008]

Eine strikte glykämische Kontrolle durch intensive Insulintherapie während der Schwangerschaft dürfte die fetale Versorgung normalisieren. [PERSSON, 2009]

#### 4.2.4.1 Makrosomie

Größere und schwerere Neugeborene, werden in Wohlstandsgesellschaften immer häufiger geboren. Schwangerschaften mit makrosomen Säuglingen werden mit erhöhten Komplikationen assoziiert, wie unter anderem Adipositas, Diabetes mellitus oder Krebs. [CLAUSEN et al., 2005] Makrosome Kinder von diabetischen Müttern sind einem höherem Risiko für Geburtstraumen ausgesetzt. [KUNZ und KING, 2007] Viele Variable werden mit fetaler „Übergröße“ oder Makrosomie assoziiert. Das maternale prägravid Körpergewicht und eine verringerte prägravid Insulinsensitivität zeigen eine enge Korrelation mit dem fetalen Wachstum und mit der Fettmasse des Neugeborenen bei der Geburt. [YOGEV und VISSER, 2009]

Frauen, die vor der Schwangerschaft adipös sind, haben eine 1,5 bis 4 Mal höhere Wahrscheinlichkeit ein makrosomes Kind zu gebären. [RAMACHENDERAN et al., 2008]

Insulin hat eine indirekte Wirkung auf das Wachstum. Einerseits durch eine positive Regulation der IGF-1 Konzentrationen, andererseits durch die gesteigerte zelluläre Verfügbarkeit der Glukose. In Kombination führen diese

Umstände zu einer asymmetrischen Makrosomie oder zu Kindern, die höhere Proportionen von Körperfett entwickeln als ihrer Körperlänge entspricht. [BEARDSALL et al., 2008]

Im Gegensatz zu IUGR Kindern weisen makrosome Neugeborene ein vermehrtes endokrines Pankreasgewebe auf, das mit einer  $\beta$ -Zellen Hyperplasie und Gefäßneubildung einhergeht. [REUSENS und REMACLE, 2006] Mütter mit erhöhten BMI und höheren Triglyceriden vor der Schwangerschaft, tendieren Kinder mit erhöhtem Geburtsgewicht zu gebären, als Frauen mit ausschließlich erhöhten Triglyceridkonzentrationen. [KUNZ und KING, 2007]

In einer Meta-Analyse mit über 20 Nordischen Kohortenstudien und insgesamt 197 954 Teilnehmern, konnte man, ungeachtet von der Adjustierung des momentanen BMI, eine inverse Assoziation zwischen Geburtsgewicht und dem systolischen Blutdruck herstellen. Diese Assoziation war linear innerhalb der männlichen Teilnehmer. Allerdings stieg der Blutdruck innerhalb der weiblichen Kohorten mit erhöhtem Geburtsgewicht (> 4000 g) an. [GAMBORG et al., 2007]

Eine Assoziation zwischen abdominaler Aorta Intima Dicke (aIMT) und dem Lipidprofil in makrosomen Neugeborenen konnte in einer Studie von Akcakus et al. [2007] festgestellt werden. Die aIMT war in den Gruppen A (30 makrosome Neugeborene von diabetischen Müttern) und B (30 makrosome Neugeborene von Müttern ohne Diabetes) signifikant höher (0,489 und 0,466 mm) als in Gruppe C (30 gesunde Neugeborene) mit 0,375 mm aIMT. Makrosomie wird daher mit erhöhten Lipid - Konzentrationen assoziiert.

Im Vergleich mit LGA Kindern von Müttern ohne Diabeteserkrankung weisen die LGA Kinder von Müttern, die an Gestationsdiabetes litten, eine erhöhte Fettmasse und eine verringerte Magermasse auf. [DURNWALD et al., 2004] LGA Kinder haben höhere Proportionen an Körperfett und eine relativ niedrige Magermasse, im Vergleich mit AGA Kindern. [OKEN und GILLMAN, 2003]



Makrosome Nachkommen haben eine erhöhte Prävalenz für eine beeinträchtigte Glucosetoleranz im Alter von 10 – 16 Jahren, sind eher adipös und haben ein höheres Risiko für eine Entwicklung eines Diabetes Typ 2 im späteren Leben. [JONES und OZANNE, 2009]

#### 4.2.4.2 Präeklampsie

Präeklampsie stellt eine schwangerschaftsbedingte Erkrankung dar, die sich in Form eines mütterliches Syndroms mit endothelialer Dysfunktion, Hypertension und Proteinurie, zusammen mit einem fetalen Syndrom (Wachstumsrestriktion, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht), präsentieren kann. Weltweit betrifft Präeklampsie 7-9 % aller Schwangerschaften. [GARRATT, 2008] Sie tritt häufiger bei übergewichtigen Schwangeren auf, und dürfte wegen eines subklinischen Entzündungsstatus, zu einer verschlechterten Plazentaentwicklung und Blutversorgung führen. [KING, 2006]

Eine endotheliale Dysfunktion, die zentral in der Pathogenese der Präeklampsie auftritt, reduziert die Sekretion von Prostazyklin und erhöht die Peroxidase-Produktion, die zu einer Vasokonstriktion und Aggregation der Thrombozyten führt. [RAMACHENDERAN et al., 2008] Präeklampsie in der späten Schwangerschaft wird mit erhöhtem Body-Mass-Index (BMI), Bluthochdruck, hoher Nüchternblutglukose- und Insulinspiegel, erhöhter Konzentrationen an Harnsäure und reaktiven C-Protein, suggestiv metabolischer und immuner Dysfunktion assoziiert. [CARPENTER, 2007]

Das Risiko für eine Präeklampsie ist bei Schwangeren mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> um das 2 - 3 fache erhöht. [YOGEV und VISSER, 2009]

Es gibt zwei Kategorien der Entstehung von Präeklampsie:

- a) Eine plazentare Präeklampsie entsteht aus einem hypoxischen Zustand und der schlechten Entwicklung der Plazenta und ihrer Blutversorgung.
- b) Eine maternale Präeklampsie entsteht aus der Interaktion zwischen normaler Plazenta und einer maternal geringfügigen inflammatorischen Reaktion, wie etwa Adipositas, Hypertonie oder Diabetes. Klinisch ist es aber unmöglich die 2

Formen zu differenzieren, weil beide einen Entzündungszustand darstellen. [KING, 2006]

Zukünftige Forschung ist notwendig, wie eine bessere Glukosekontrolle durch die Schwangerschaft hindurch erreicht werden kann, um die langfristigen Konsequenzen im Nachkommen zu verhindern. Dadurch wird sich wahrscheinlich die Prävalenz für Diabetes in der nächsten Generation reduzieren. [DABELEA, 2007]

Die Behandlung von Adipositas oder Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft mit pharmakologischen oder chirurgischen Mitteln sind kontraindiziert. Studien sind notwendig um die Sicherheit für eine Diät während der Schwangerschaft abzuklären. [YOGEV und VISSER, 2009] Das vorwiegende Ziel ist, die Glukosekonzentrationen zu normalisieren und den postprandialen Peak zu reduzieren. Dennoch soll eine Hypoglykämie vermieden werden. [BEARDSALL et al., 2008]

### **4.3 Postnatale Ernährung/“Überfütterung“**

Die frühen postnatalen Wechselwirkungen zwischen Ernährung und Wachstumsverlauf, sowie die metabolischen als auch die epigenetischen „Phänomene“ sind in der Entwicklung des künftigen Gesundheitsstatus von Bedeutung. [NEU et al., 2007] Denn beispielsweise ist ein geringes Geburtsgewicht während des fetalen Wachstums nicht als alleiniger Faktor für die Entstehung von späteren Erkrankungen verantwortlich. Mehrere milieubedingte Einflüsse können physiologische und anatomische Veränderungen mit langfristigen Konsequenzen hervorrufen. [GLUCKMANN et al., 2007] Unter anderem stellt auch die frühe postnatale Ernährung einen wichtigen Einflussfaktor auf die weitere gesundheitliche Entwicklung dar. [DEMMELMAIR et al., 2006]

#### **4.3.1 Muttermilch & Formula-Nahrung**

##### 4.3.1.1 Postnatale Ernährung & Adipositas

Die Schwangerschaft, sowie die Zeit von der Geburt bis zum 3 Lebensmonat, und die Dauer vom 3. bis zum 12. Lebensmonat scheinen wichtige Prädiktoren von Körpergewicht und Körpergröße im jungen Erwachsenenalter von sehr frühgeborenen Kindern (< 32. SSW) zu sein. Höhere Zunahmen an Körpergewicht während dieser Perioden werden mit größerer Körperlänge, höherem Körpergewicht, BMI und höherem Anteil an fettfreier Masse im Alter von 19 Jahren assoziiert. Frühe postnatale Gewichtszunahme und Gewichtszunahme in der späteren Kindheit sind in der Studie von Euser et. al zwar unabhängig von Geburtsgewicht und momentaner Körpergröße, werden aber mit einer höheren abdominalen Fettmasse und höherem Körperfettanteil assoziiert. Es scheint aber, dass sich eine relative Wirkung der Gewichtszunahme eher in der frühen postnatalen Phase (von der Geburt bis zum 3. Monat) auf die spätere Körperfettverteilung im Erwachsenen auswirkt. [EUSER et al., 2005]

Außerdem lässt sich in SGA Kindern die totale und abdominale Fettmasse im Alter von 4 Jahren eher auf die Gewichtszunahme zwischen der Geburt und dem 2. Lebensjahr beziehen als im Alter von 2 - 4 Jahren. [IBANEZ et al., 2006]

Anhand eines Rattenmodells konnte demonstriert werden, dass jene Jungen, die in der zweiten Hälfte der Tragezeit einer um 50 % reduzierten Futterzufuhr des Muttertieres ausgesetzt waren, mit niedrigerem Gewicht und verringerten Plasma Leptin-Konzentrationen geboren wurden. Als man diese IUGR Nachkommen ad libitum fütterte, zeigte sich binnen 3 Wochen ein „catch-up growth“ und ein fortgesetztes rasches Wachstum, das in erhöhtem Gewicht, Körperfett und Plasma Leptin-Spiegel im ausgewachsenen Nachkommen resultierte. [ROSS und BEALL, 2008]

Werden vor allem SGA Geborene in der frühen Kindheit „überfüttert“, entwickeln diese typische anthropometrische und biochemische Marker, die auf ein metabolisches Syndrom hinweisen [WDF, 2009] Es wird aber auch mit einem erhöhten Adipositas Risiko assoziiert. Langsame Gewichtszunahme durch Stillen soll vor Formula induzierter Adipositas schützen. [FERNANDEZ-TWINN und OZANNE, 2006]

Auch aus der „Donald“ Studie geht hervor, dass möglicherweise die höheren Wachstumsraten, die in den Populationen mit Formula gefütterten Kindern eruiert wurden, auf die unterschiedliche Aufnahme der metabolisierbaren Substrate zurückzuführen sind. Durchschnittlich enthält Kinder Formula-Nahrung eine höhere Energiedichte als Muttermilch, d.h. die Energiezufuhr ist bei Formula ernährten Kindern um 10 - 18 % höher als jene von Kindern, die zwischen 3 und 12 Monaten gestillt wurden. Auch besteht ein Unterschied in der Proteinaufnahme. Diese ist um 50 - 80 % höher bei Formulanahrung verglichen mit Muttermilch, [DEMMELMAIR et al., 2006]

Arenz et al. [2004] vermuten, dass eine höhere Proteinaufnahme das Risiko für spätere Adipositas erhöht.

Mögliche Erklärungen, warum Stillen die Prävalenz für die Entwicklung einer Adipositas reduziert, könnte in der Makronährstoffaufnahme liegen. Die höheren Insulin Konzentrationen bei Flaschenkindern verglichen mit gestillten Kindern könnten eine Anlagerung von Körperfett stimulieren und zu früher Entwicklung der Adipocyten führen. [ARENZ et al., 2004]

#### 4.3.1.2 Postnatale Ernährung & Insulinresistenz

Innerhalb einer finnischen Geburtenkohorte wurden das Geburtsgewicht und das frühe, postnatale Wachstum von über 290 Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes untersucht. Man konnte feststellen, dass 66 % der Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2 bei der Geburt kleiner waren als der Durchschnitt und dass diese eine rasche Gewichtszunahme binnen der ersten 2 Lebensjahre zeigten. Darüber hinaus wiesen 34 % der Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ein relativ hohes Geburtsgewicht auf. Möglicherweise als Resultat eines Gestationsdiabetes der Mütter. Diese zeigten zwar anfangs eine Abnahme des Körpergewichts und der Längenpercentile, allerdings legten sie im Alter von 2 Jahren an Gewicht zu und wurden progressiv übergewichtig. [ERIKSSON et al., 2003; DUNGER et. al., 2007]

Daten aus der Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood zeigen, dass eine rasche postnatale Gewichtszunahme („catch-up weight gain“) zu einer Entwicklung von Insulinresistenz innerhalb des ersten Lebensjahres führen kann. Außerdem wird die rasche Gewichtszunahme mit einer steigenden Kumulation der abdominalen Fettmasse assoziiert. [DUNGER et al., 2007]

Eine Aufnahme einer hohen Energiedichte, die nicht aus Proteinen stammt, fördert die Gewichtszunahme und den Zuwachs an Körperfett. Dadurch haben diese Kinder ein erhöhtes Risiko für langfristige gesundheitliche Auswirkungen. Hohe Kohlenhydrataufnahmen, besonders jene mit hohem glykämischem Index steigern die Insulin Ausschüttung und fördern Hyperinsulinämie. [NEU et al., 2007]

#### 4.3.1.3 Postnatale Ernährung & chronische Erkrankungen

Die größten Risiken für eine Hypertension wurden in Individuen identifiziert, die mit niedrigem Geburtsgewicht geboren wurden und dann einer exzessiven beschleunigten Nahrungszufuhr ausgesetzt waren. [LACKLAND, 2004]

Förderung von schnellem Wachstum in SGA Geborenen durch nährstoffangereicherte Formula Nahrung erhöht das Risiko für Hypertension und dem metabolischen Syndrom. [WDF, 2009]

In einer randomisierten Studie verglichen Singhal et al. [2007] mit 147 Kinder, die mit Standard-Formula Nahrung gefüttert wurden und 152 Kinder, die 9 Monate Nährstoff angereicherte (28 % mehr an Protein plus zusätzliche Mineralstoffe und Vitamine) Formula-Nahrung erhielten. Als Referenzgruppe dienten 175 gestillte Säuglinge. Man konnte feststellen, dass die Säuglinge, die Nährstoff angereicherte Formula-Nahrung erhielten, einen um 3 mm Hg höheren Blutdruck im Alter von 6 - 8 Jahren aufwiesen. Diese Ergebnisse stützen den Verdacht, dass eine „Überfütterung“ in der Kindheit sich langfristig auf das spätere Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auswirkt.

Victora et al. [2008] kamen durch eine Analyse von langjährigen, prospektiven Kohortenstudien aus 5 großen Schwellenländern (Brasilien, Guatemala, Indien, Philippinen, Südafrika) zu folgenden Ergebnissen:

Mangelhaftes fetales Wachstum oder Unterentwicklung innerhalb der ersten zwei Lebensjahre führen zu irreversiblen Beeinträchtigungen, unter anderem zu kleiner Körperlänge als Erwachsener und verringertem Geburtsgewicht der Nachkommen. Kinder, die in den ersten 2 Lebensjahren unterernährt sind und anschließend im weiteren Kindes- und Jugendalter rasch an Gewicht zunehmen, haben ein erhöhtes Risiko für chronische Erkrankungen.

## **5 Prävention durch Fehlprogrammierung**

Einer der unmittelbarsten und intuitivsten Maßnahmen ist die Sicherung einer adäquaten maternalen Ernährung durch die Schwangerschaft hindurch. Es ist wichtig, dass eine diätetische Verbesserung bei Schwangeren die Mager- und nicht die Fettmasse begünstigt. [FERNANDEZ-TWINN und OZANNE, 2006] Es scheint auch wahrscheinlich, dass langfristig gesundheitliche Vorteile, nicht nur durch ausreichende Zufuhr von Mikronährstoffen (z.B. Folsäure), sondern auch durch die Vermeidung von Makronährstoff - Imbalancen während der Schwangerschaft erzielt werden können. [MIESE-LOOY et al., 2008]

Allerdings ist es die Aufgabe von Ärzten, Ernährungsexperten und Wissenschaftlern den Begriff „adäquat“ besser zu definieren. Mit weiterer Forschung für die Belegung von Hypothesen, kann die Gesundheit der Schwangeren und deren Nachkommen verbessert werden. [KUNZ und KING, 2007] Die vielen gesundheitsschädigenden Effekte eines programmierten „Thrifty Phenotype“ führen in der Situation einer postnatalen reichlichen Kalorienzufuhr zu der Frage, wie die fetale Programmierung aufgehoben oder verbessert werden könnte. [ROSS und BEALL, 2008]

### **5.1 Lifestyle in der Schwangerschaft**

Die Ernährung der schwangeren Frau ist ausschlaggebend für den Ablauf der Schwangerschaft und für die Gesundheit der Mutter und des Feten. Auch ein verbesserter Ernährungsstatus schon vor der Konzeption und während der Schwangerschaft kann dazu beitragen, dass maternale Komplikationen verhindert werden. [ORTEGA, 2001]

Evidenz liegt nahe, dass einfach die Vermeidung von Hungern, sowie eine Eliminierung von Überernährung in der Schwangerschaft ausreichen, um eine angemessene fetale Entwicklung zu ermöglichen. Idealerweise sollten die zugeführten Kalorien der Mutter einen adäquaten Proteinanteil, Kohlenhydrate mit niedrigen glykämischen Index, eine angemessene Mengenzufuhr an

---

Polyenfettsäuren, sowie Mikronährstoffen und Antioxidantien beinhalten. [KUNZ und KING, 2007]

Folgende ernährungsbedingte Richtlinien werden Schwangeren vorgeschlagen: Es sollten täglich 3 – 4 Portionen an Milchprodukten, 2 – 3 Portionen an Fleisch, Fisch oder Eiern, 3 Portionen an Früchten, 4 – 5 Portionen an (grünen) Gemüse und 7 – 8 Portionen an Getreide und Hülsenfrüchten konsumiert werden. [ORTEGA, 2001]

Frauen mit einer beeinträchtigten Glukosetoleranz können durch den Verzehr von komplexen Kohlenhydraten bzw. Kohlenhydraten mit niedrigem glykämischem Index, sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren wesentlich besser eine metabolische Homöostase in der Schwangerschaft erzielen. [KING, 2006] Das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie könnte durch den Verzehr höherer Anteile an n-3 Fettsäuren, wie EPA und DHA in der Ernährung, reduziert werden. Daher empfiehlt sich eine bevorzugte Verwendung von Pflanzenölen, wie Raps-, Leinsamen-, Walnuss- oder Sojaöl. [ELMADFA et al., 2009]

#### Ernährungsempfehlungen für Frauen, die schon vor der Schwangerschaft an Diabetes mellitus leiden:

Schwangere Frauen mit Diabetes mellitus sollen eine individuelle medizinische Ernährungstherapie erhalten, um die Behandlungsziele zu erreichen. Der Ernährungsplan soll auf den individuellen Präferenzen basieren, der die 1) angemessenen Kalorienmenge, den 2) adäquaten Bedarf an Protein(1,1 g/kg/d), Fett und Mikronährstoffen, 3) die Aufnahme von 175 g/Tag an verdaulichen Kohlenhydraten und 4) die Aufteilung der Kohlenhydratzufuhr, die eine optimale glykämische Kontrolle fördert, und Hypoglykämie und Ketonämie vermeidet. [KITZMILLER et al., 2008]

Wichtig ist auch eine verbesserte präkonzeptionale Behandlung, z.B. Beratung der Diabetikerin vor der Schwangerschaft, sowie eine verbesserte präkonzeptionelle glykämische Kontrolle und eine verbesserter Aufnahme von



Folsäure. Außerdem soll auch die diabetische Mutter zum Stillen aufgefordert werden. [WEINDLING, 2009]

Frühe Diagnose eines Gestationsdiabetes resultiert in einer signifikanten Verbesserung der perinatalen Auswirkungen. [YOGEV et al., 2009; BOTTALICO, 2007] Die am häufigsten akzeptierte Methode für die Diagnose eines GDM ist der 100 g OGTT, entweder nach den Carpenter&Coustan oder den National Diabetes Data Group (NDDG) Kriterien. [YOGEV et al., 2009] Aus klinischer Sichtweise werden ein Screening und die Therapie aller Typen von Diabetes mellitus während der Schwangerschaft empfohlen. [PLAGEMANN et al., 2008] Alle Schwangeren sollten generell in der 24. – 28. SSW auf Gestationsdiabetes untersucht werden. [ELMADFA und LEITZMANN, 2004]

Prägravid sportliche Aktivität wird mit einem reduzierten Risiko der Glukoseintoleranz in der Schwangerschaft assoziiert. Ein Effekt der wahrscheinlich durch eine verbesserte Insulinsensitivität vermittelt wird. [RETNAKARAN et al., 2008]

Frauen mit einem BMI  $> 26 \text{ kg/m}^2$  vor der Schwangerschaft, sollten circa 7 bis 11,5 kg an Gewicht in der Schwangerschaft zunehmen. Wohingegen bei Frauen mit einem gesunden Körpergewicht die Zunahme zwischen 11,5 und 16 kg ausmachen kann. Allerdings bleibt die optimale Vorgehensweise zur Minimierung von Risiken der adipösen schwangeren Frau ungewiss. [RAMACHENDERAN et al., 2008] Daher wird die Gewichtsreduzierung der adipösen Frau schon vor der Schwangerschaft empfohlen. [AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2009]

## 5.2 Ernährung des Säuglings

Das frühe postnatale Leben bietet ein „kritisches Fenster“, indem zu viel oder zu wenig Ernährung den künftigen Gesundheitszustand „programmieren“ kann, der sich auch auf folgende Generationen auswirkt. [NEU et al., 2007]

Muttermilch ist praktisch das einzige Lebensmittel das voll gestillte Säuglinge in den ersten Lebensmonaten erhalten, und die den Ernährungsbedarf des Säuglings deckt. Epidemiologische Studien zeigen, dass Stillen im Vergleich zu Formula-Ernährung einen Schutz vor diversen chronischen Erkrankungen im späteren Leben, insbesondere vor Übergewicht und daraus resultierenden medizinischen Komplikationen gewähren kann. [OROZCO-SOLIS et al., 2009, DEMMELMAIR et al., 2006; ARENZ et al., 2004] Muttermilch stellt eine komplexe Mischung aus Nährstoffen, Hormonen und Wachstumsfaktoren dar, die dem Säugling die ideale Ernährung bietet. [SRINIVASAN und PATEL, 2008]

Aus retrospektiven Studien wurde ersichtlich, dass eine Verbindung zwischen Stillen und gesenkten Blutdruck (1 mm Hg), Risiko für Adipositas (OR 0.8), Gesamtcholesterin (0,18 mM) und Insulinresistenz in der Kindheit besteht. Eine Stilldauer von 3 – 6 Monaten wird mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz [VAAG, 2009; ARENZ et al., 2004], eines metabolischen Syndroms bei AGA, aber auch bei SGA Geborene [WORLD DIABETES FOUNDATION, 2009] assoziiert.

Auf Evidenz basierende Humanstudien zeigen, dass Leptin in der Muttermilch dem Säugling einen moderaten Schutz vor exzessiver Gewichtszunahme zu bieten scheint. [PALOU und PICO, 2009; MIRALLES et al., 2006]

Bei Säuglingen, die mit IUGR geboren werden, sind das subkutane Fettgewebe und die Glykogenspeicher beinahe aufgebraucht. Empfohlen wird ein frühzeitiges Füttern mit 110 – 165 kcal/kg/Tag, wenn möglich durch Stillen. [MANDRUZZATO et al., 2008] Auch Frauen, die an einem Gestationsdiabetes litten, besonderes jene, die auch noch dazu adipös sind, sollten ermutigt werden für mindestes 3 Monate zu stillen. [SCHAEFER-GRAF et al., 2006]

In einer deutschen Querschnittsstudie untersuchte man bei Schulanfänger die Auswirkungen von Stillen auf das Risiko Übergewicht oder Adipositas zu entwickeln. Von über 13345 Kindern erhielt man die Daten über die frühe Ernährung und Lebensstilfaktoren durch eine Fragenbogenmethode. In die endgültige Analyse wurden 9357 Kinder mit deutscher Nationalität zwischen 5 und 6 Jahren inkludiert. Übergewicht definierte man mit einem BMI über der 90. Perzentile und Adipositas über der 97. Perzentile [nach Kromeyer-Hauschild, (2001)]. Die Prävalenz für Adipositas bei Kindern, die niemals gestillt wurden, lag bei 4,5 % verglichen mit 2,8 % bei den gestillten Kindern. Eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung wurde hinsichtlich der Stilldauer identifiziert: die Prävalenz von Adipositas lag bei ausschließlichem Stillen für 2 Monate bei 3,8 %, bei 2,3 % bei einer Stilldauer von 3 – 5 Monaten, bei 1,7 % bei Stillen für 6 – 12 Monaten und bei 0,8 % bei Stillen über 12 Monaten. Ähnliche Beziehungen wurden mit einer Prävalenz für Übergewicht gefunden. Stillen scheint ein signifikant protektiver Faktor in der Entwicklung von Adipositas (Odds Ratio 0.75, 95 % CI 0.57 zu 0.98) und Übergewicht (Odds Ratio 0.79, 95 % CI 0.68 zu 0.93) zu sein. Man vermutet daher, dass die Förderung von Stillen dazu beitragen dürfte, eine Prävalenz für spätere Adipositas zu reduzieren. [VON KRIES et al., 1999]

Aus einer Meta-Analyse von neun epidemiologischen Studien mit insgesamt 69 000 Teilnehmern geht hervor, dass die gestillten Kinder ein signifikant reduziertes Risiko für Adipositas in der Kindheit aufwiesen. Stillen scheint einen kleinen aber konsistenten Schutzeffekt gegen Adipositas bei Kindern zu haben. [ARENZ et al., 2004]

Stillen soll wann immer es möglich ist, natürlich unter Beachtung des Gesundheits- und Ernährungsstatus der Mutter, empfohlen werden. Weiters ist die Förderung der schnellen Gewichtszunahme von SGA Geborenen durch angereicherte Formula-Nahrung mit Vorsicht zu genießen. [VAAG, 2009] Zu vermeiden ist allerdings die Einschränkung von Ernährung für SGA Geborene unter den allgemeinen Empfehlungen. Dieser Bereich der Säuglingsernährung benötigt weitere Nachforschungen. [WORLD DIABETES FOUNDATION, 2009]

## 6 SCHLUSSBETRACHTUNG

Die Ernährung hat sich innerhalb der letzten 50 Jahre in den industrialisierten und den meisten Entwicklungsländern progressiv verbessert. Daher dürften viele Menschen in utero einen Phänotyp entwickelt haben, der eigentlich für eine signifikant niedrigere Zufuhr an Nahrung programmiert ist als dann innerhalb der letzten Jahrzehnte verfügbar geworden ist. Dies dürfte zum Teil den weltweiten epidemischen Anstieg von Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypertension in der Bevölkerung erklären.

Das bedeutet, dass eine westliche Ernährungsweise (hohe Energie- und Fettzufuhr) während der Schwangerschaft im Nachkommen zu einem Phänotyp führt, der nicht mehr so gut zu den vorherrschenden Lebensbedingungen der nächsten Generationen passen wird, wie auch jener Phänotyp, der durch Mangelernährung vorangehender Generationen programmiert wurde, nicht mehr zur heutigen Ernährungsweise „passt“. [FOWDEN et al., 2006]

Mütterliches Übergewicht und Adipositas kann mit ungünstigen Auswirkungen in der Schwangerschaft einhergehen und zu verschiedenen Komplikationen führen. Adipöse Schwangere sind deutlich häufiger hyperinsulinämisch und haben erhöhte Triglycerid-Konzentrationen. Außerdem sekretiert peripheres Fettgewebe höhere Konzentrationen von Leptin, Adiponektin und freien Fettsäuren. Hohe Konzentrationen dieser Metaboliten können den Fetus in seiner Programmierung der Körperzusammensetzung (Fett- und Magermasse), der Regulation der Appetit-Kontrolle, der Pankreasstruktur und -funktion verändern.

Da maternale Glucose frei die Plazenta passieren kann, muss sich das fetale Pankreas an die erhöhten Glucosekonzentrationen durch Bildung von Insulin, das als Wachstumshormon agiert und die Adipogenese stimuliert, adaptieren. Chronische maternale und fetale Hyperglykämie führen zu einer fetalen Hyperinsulinämie. Dadurch könnte die Entwicklung des fetalen Pankreas und der Beta-Zellen beeinträchtigt werden. Die möglicherweise dadurch

programmierte Insulin- und Leptinresistenz könnte zur Hyperphagie, Hyperinsulinämie und übermäßigem Wachstum der Adipozyten führen, wodurch das Risiko für Adipositas erhöht wird.

Überernährung und unkontrollierter Diabetes mellitus in der Schwangerschaft können das Risiko für Adipositas und Diabetes mellitus bei den Kindern erhöhen. Adipöse und diabetische Mütter gebären häufiger makrosomische Säuglinge. Diese weisen meist ein vermehrtes endokrines Pankreasgewebe auf, das mit einer Beta-Zellen Hyperplasie einhergeht, haben höhere Proportionen an Körperfett und eine niedrigere Magermasse.

Andererseits kann inadäquate Ernährung aufgrund mangelhafter maternaler Proteinaufnahme oder wegen unzureichender Zufuhr von Mikronährstoffen zu fetaler Wachstumsretardierung führen. Dies kann das Risiko für Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen im Nachkommen erhöhen. Allerdings ist ein geringes Geburtsgewicht nicht als alleiniger Faktor für die Entstehung von Erkrankungen verantwortlich, auch die frühe postnatale Ernährung, vor allem die „Überfütterung“ von SGA Geborenen, stellt einen wichtigen Einflussfaktor dar.

Damit eine angemessene fetale Programmierung erzielt wird, muss Hungern und Überernährung der Schwangeren vermieden werden. Die maternale Ernährung sollte einen adäquaten Proteinanteil, Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index, eine angemessene Mengenzufuhr an Polyenfettsäuren, Mikronährstoffen und Antioxidantien beinhalten. Auch die gestationale Gewichtszunahme sollte in Abhängigkeit vom Ausgangsgewicht der Schwangeren adäquat sein.

Für die Ernährung des Säuglings wird ausschließlich Stillen für mindestens 3 bis 6 Monate empfohlen, da Muttermilch einen moderaten Schutz vor exzessiver Gewichtszunahme bietet.

Das Konzept der fetalen Programmierung und seine Konsequenzen für Erkrankungen im Erwachsenenalter stellen einen Paradigmenwechsel dar. Es soll illustrieren, dass die Schwangerschaft ein enormes Fenster von Gelegenheiten bietet, um maternale Betreuung nicht nur im herkömmlichen Sinn anzubieten, sondern auch um eine intergenerationelle Prävention von chronischen Erkrankungen zu ermöglichen. In Anbetracht der Wichtigkeit des Aspekts der fetalen Programmierung lautet der Slogan von vielen Experten:

„Women`s health is a Nation`s wealth”

[WORLD DIABETES FOUNDATION, 2009]

All diese Erkenntnisse, gewonnen durch eine Vielzahl von Forschungen betonen, dass das was wir sind, nicht nur durch unsere Gene bestimmt wird, sondern auch durch umweltbedingte Einflüsse und Konditionen, die wir während unseren frühen Lebens erfahren. [PLAGEMANN, 2005]

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Weltweit ist ein rascher Anstieg der Prävalenz von Erkrankungen wie Adipositas und Übergewicht, aber auch Bluthochdruck und Diabetes Mellitus Typ 2 zu verzeichnen.

Mittlerweile zeigen viele belegte Hypothesen, dass sich die möglichen Ursachen für Erkrankungen, die sich im Erwachsenenalter manifestieren, auf die fetalen Ursprungsentwicklungen zurückführen lassen.

Viele verschiedenen Mechanismen, die per se noch nicht ganz geklärt sind, beeinflussen den Feten in einer Form, die ihm zwar das Überleben ermöglichen, aber die durch „Fehlprogrammierung“ in utero sein Risiko für Erkrankungen im späteren Leben erhöhen.

Wesentliche Ursachen, die zu „Fehlprogrammierungen“ führen können, stellen diverse Lebensstilfaktoren, insbesondere die Ernährungsweise der Mutter dar. Nicht nur ein Mangel an Nährstoffen, sondern auch Überernährung, die möglicherweise die Entwicklung einer Adipositas und eines Diabetes Mellitus Typ 2 fördert, beeinflussen den Fetus in seiner Entwicklung. Neben der maternalen Überernährung bzw. Mangelernährung spielt die postnatale Ernährung des Neugeborenen eine wesentliche Rolle in der Entstehung des metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter.

Da es noch ungeklärt ist, wie eine „fetale Fehlprogrammierung“ umkehrbar ist, liegt die einzige Möglichkeit der Verhinderung bzw. Minimierung von Spätfolgen in der Primärprävention. Das bedeutet eine permanente Aufklärung und Information über die spezifischen Bedürfnisse von Frauen vor, während, und nach der Schwangerschaft.

## 8 SUMMARY

Worldwide western diseases like overweight and obesity, but also hypertension and diabetes mellitus type 2 are rising rapidly.

By now there are many hypothesis on disease prevention in fetal life available.

On one hand many different mechanisms, which are per se mostly unknown, enable the survival of the fetus in a way but on the other hand fetal programming may increase its risks for diseases in adult life.

Crucial reasons leading to defects in fetal programming are induced by different lifestyle factors, especially by maternal nutrition.

Not only micronutrient deficiency but also overnutrition may promote obesity and diabetes mellitus type 2 due to the influence on fetal development.

On the other hand the neonates' postnatal nutrition play a decisive role in increasing the risk in developing metabolic syndrome.

It is still not understood how defects in fetal programming are reversible. The only feasible way for prevention and minimizing the consequences of diseases is through primary prevention.

Therefore, a permanent information about the specific needs of women before, during and after pregnancy is very important.



## 9 LITERATURVERZEICHNIS

AKCAKUS M, KOKLU E, BAYKAN A, YIKILMAZ A, COSKUN A, GUNES T, KURTUGLU S, NARIN N. "Macrosomic newborns of diabetic mothers are associated with increased aortic intima-media thickness and lipid concentrations." Horm Res 2007; 67(6): 277-83.

AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION "Position of the American Dietetic Association and American Society for Nutrition: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes." J Am Diet Assoc 2009; 109(5): 918-927.

ARENZ S, RUCKERL R, KOLETZKO B, VON KRIES R. "Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review." Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28(10): 1247-56.

ARMITAGE J.A, KHAN I.Y, TAYLOR P.D, NATHANIELSZ P.W, POSTON L. "Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals?" J Physiol 2004; 561(Pt 2): 355-77.

BAGBY S. P. "Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming." J Nutr 2007; 137(4): 1066-72.

BALCI M, ACIKEL S, AKDEMIRLICI M. "Low birth weight and increased cardiovascular risk: Fetal programming." Int J Cardiol. 2009

BARKER D. J. "Developmental origins of adult health and disease." J Epidemiol Community Health 2004; 58(2): 114-5.

---

BASERGA M, BARES A.L, HALE M.A, CALLAWAY C.W, MCKNIGHT R.A, LANE P.H, LANE R.H. "Uteroplacental insufficiency affects kidney VEGF expression in a model of IUGR with compensatory glomerular hypertrophy and hypertension." *Early Hum Dev.* 2009

BATESON P. "Developmental plasticity and evolutionary biology." *J Nutr* 2007; 137(4): 1060-2.

BEARDSALL K, DIDERHOLM B.M, DUNGER D.B. "Insulin and carbohydrate metabolism." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(1): 41-55.

BELLINGER L, SCULLEY D. V, LANGLEY-EVANS S. C. "Exposure to undernutrition in fetal life determines fat distribution, locomotor activity and food intake in ageing rats." *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(5): 729-38.

BIESWAL F, AHN M.T, REUSENS B, HOLVOET P, RAES M, REES W. D, REMACLE C. "The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat." *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(8): 1330-43.

BISPHAM J. GARDNER D.S, GNANALINGHAM M.G, STEPHENSON T, SYMONDS M.E, BUDGE H. "Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated and prolactin receptors." *Endocrinology* 2005; 146(9): 3943-9.

BISPHAM J, GOPALAKRISHNAN G.S, DANDREA J, WILSON V, BUDGE H, KEISLER D.H, BROUGHTON PIPKIN F, STEPHENSON T, SYMONDS M.E. "Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development." *Endocrinology* 2003; 144(8): 3575-85.

---

BOTTALICO J. N. "Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications." Semin Perinatol 2007; **31**(3): 176-84.

BUKOWSKI R, SMITH G. C, MALONE F. D, BALL R. H, NYBERG D. A, COMSTOCK C. H, HANKINS G. D, BERKOWITZ R. L, GROSS S. J, DUGOFF L, CRAIGO S. D, TIMOR-TRITSCH I. E, CARR S. R, WOLFE H. M, D`ALTON M. E. "Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study." BMJ 2007; 334(7598): 836.

BUZINARO E. F, BERCHIERI C. B, HADDAD A. L, PADOVANI C. R, PIMENTA P. "Overweight in adolescent offspring of women with hyperglycemia during pregnancy." Arq Bras Endocrinol Metabol 2008; 52(1): 85-92.

CARPENTER M. W. "Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease." Diabetes Care 2007; 30 Suppl 2: S246-50.

CETIN I, ALVINO G. "Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review." Placenta 2009; 30 Suppl A: S77-82.

CHADDHA V, VIERO S, HUPPERTZ B, KINGDOM J. "Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency." Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9(5): 357-69.

CHANG G.Q, GAYSINSKAYA V, KARATAYEV O, LEIBOWITZ S. F. "Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity." J Neurosci 2008; 28(46): 12107-19.

T. Clausen, T. K. Burski, N. Oyen, K. Godang, J. Bollerslev and T. Henriksen  
CLAUSEN T, BURSKI T. K, OYEN N, GODANG K, BOLLERSLEV J, HENRIKSEN T. "Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half

---

of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study." Eur J Endocrinol 2005; (6): 887-94.

DABELEA D. "The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers." Diabetes Care 2007; 30 Suppl 2: S169-74.

DEMMELMAIR H, VON ROSEN J, KOLETZKO B. "Long-term consequences of early nutrition." Early Hum Dev 2006; 82(8): 567-74.

DE ROOIJ S. R, PAINTER R. C, PHILLIPS D. I, OSMOND C, MICHELS R. P, GODSLAND I. F, BOSSUYT P. M, BLEKER O. P, ROSEBOOM T. J. "Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine." Diabetes Care 2006; 29(8): 1897-901.

DE ROOIJ S. R, PAINTER R. C, HOLLEMAN F, BOSSUYT P. M, ROSEBOOM T. J. "The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine." Am J Clin Nutr 2007; 86(4): 1219-24.

DESAI M, GAYLE D, BABU J, ROSS G. "Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005 288(1): R91-6.

DJIANE, J, ATTIG L. "Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity." J Physiol Pharmacol 2008; 59 Suppl 1: 55-63.

DRAKE A. J, TANG J. I, NYIRENDA M. J. "Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease." Clin Sci (Lond) 2007; 113(5): 219-32.

DUNGER D. B, SALGIN B, ONG K. K. "Session 7: Early nutrition and later health early developmental pathways of obesity and diabetes risk." Proc Nutr Soc 2007; 66(3): 451-7.

---

DURNWALD C, HUSTON-PRESLEY L, AMINI S, CATALANO P. "Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels." Am J Obstet Gynecol 2004; 191(3): 804-8.

ELMADFA I, FREISLING H, NOWAK V, HOFSTÄDTER D, HASENEGGER V, FERGE M, FRÖHLER M, FRITZ K, MEYER A. L, PUTZ P, RUST P, GROSSGUT R, MISCHEK D, KIEFER I, SCHÄTZER M, SPANBLÖCHEL J, STURZEL B, WAGNER K. H, ZILBERSZAC A, VOJIR F, PLSEK K. Österreichischer Ernährungsbericht 2008. 1. Auflage, Wien, März 2009.

ELMADFA I, LEITZMANN C. Ernährung des Menschen. Ulmer Verlag, Stuttgart, 2004, 480-484.

ERIKSSON J. G, FORSEN T. J, OSMOND C, BARKER D. J. "Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes." Diabetes Care 2003; 26(11): 3006-10.

EUSER A. M, FINKEN M. J, KEIJZER M. G, HILLE E. T, WIT J. M, DEKKER F. W. "Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm." Am J Clin Nutr 2005 81(2): 480-7.

EVAGELIDOU E. N, GIAPROS V. I, CHALLA A. S, KIORTSIS D. N, TSATSOULIS A. A, ANDRONIKOU S. K. "Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth." Eur J Endocrinol 2007; 156(2): 271-7.

EVENSEN K. A, STEINSHAMN S, TJONNA A. E, STOLEN T, HOYDAL M. A, WISLOFF U, BRUBAKK A. M, VIK T. "Effects of preterm birth and fetal growth

---

retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood." Early Hum Dev 2009; 85(4): 239-45.

FERNANDEZ-TWINN D. S, OZANNE S. E. "Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome." Physiol Behav 2006; 88(3): 234-43.

FORSEN T, OSMOND C, ERIKSSON J. G, BARKER D. J. "Growth of girls who later develop coronary heart disease." Heart 2004; 90(1): 20-4.

FOWDEN A. L, GIUSSANI D. A, FORHEAD A. J. "Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences." Physiology (Bethesda) 2006; 21: 29-37.

FOWDEN A. L, FORHEAD A. J, COAN P. M, BURTON G. J.. "The placenta and intrauterine programming." J Neuroendocrinol 2008; 20(4): 439-50.

FRANKE K, HARDER T, AERTS L, MELCHIOR K, FAHRENKROG S, RODEKAMP E, ZISKA T, VAN ASSCHE F. A, DUDENHAUSEN J. W, PLAGEMANN A. "'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats." Brain Res 2005; 1031(2): 276-83.

GAMBORG M, BYBERG L, RASMUSSEN F, ANDERSEN P. K, BAKER J. L, BENGTSSON C, CANOY D, DROYVOLD W, ERIKSSON J. G, FORSEN T, GUNNARSDOTTIR I, JARVELIN M. R, KOUPII I, LAPIDUS L, NILSEN T. I, OLSEN S. F, SCHACK-NIELSEN L, THORSODOTTIR I, TUOMAINEN T. P, SORENSEN T. I. "Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies." Am J Epidemiol 2007; 166(6): 634-45.

---

GARRATT F. N. "Pre-eclampsia: A challenge to public health teams worldwide to ensure that maternal diets contain adequate levels of folic acid, n3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D at conception" Public Health 2009; 95 – 96

GICQUEL C, EL-OSTA A, LE BOUC Y. "Epigenetic regulation and fetal programming." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(1): 1-16.

GLUCKMAN P. D, HANSON M. A, BEEDLE A. S. "Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective." Am J Hum Biol 2007; 19(1): 1-19.

HADDEN D. R, MCLAUGHLIN C. "Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy." Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(2): 66-71.

HALES C. N, BARKER D. J. "The thrifty phenotype hypothesis." Br Med Bull 2001; 60: 5-20.

HALES C. N, OZANNE S. E. "The dangerous road of catch-up growth." J Physiol 2003; 547(Pt 1): 5-10.

HALLAN S, EUSER A. M, IRGENS L. M, FINKEN M. J, HOLMEN J, DEKKER F. W. "Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study." Am J Kidney Dis 2008; 51(1): 10-20.

HANSON M. A, GLUCKMAN P. D. "Developmental origins of health and disease: new insights." Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102(2): 90-3.

HARDER T, RODEKAMP E, SCHELLONG K; DUDENHAUSEN J. W, PLAGEMANN A. "Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis." Am J Epidemiol 2007; 165(8): 849-57.

---

HILLIER T. A, PEDULA K. L, SCHMIDT M. M, MULLEN J. A, CHARLES M. A, PETTITT D. J. "Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia." Diabetes Care 2007; 30(9): 2287-92.

HOFMAN P. L, REGAN F, JACKSON W. E, JEFFERIES C, KNIGHT D. B, ROBINSON E. M, CUTFIELD W. S. "Premature birth and later insulin resistance." N Engl J Med 2004; 351(21): 2179-86.

HUANG J. S, LEE T. A, LU M. C. "Prenatal programming of childhood overweight and obesity." Matern Child Health J 2007; 11(5): 461-73.

IBANEZ L, ONG K, DUNGER D. B, DE ZEGHER F. "Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children." J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6): 2153-8.

IKENASIO-THORPE B. A, BREIER B. H, VICKERS M. H, FRASER M. "Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression." J Endocrinol 2007; 193(1): 31-7.

INGELFINGER J. R. "Weight for gestational age as a baseline predictor of kidney function in adulthood." Am J Kidney Dis 2008; 51(1): 1-4.

ISMAIL-BEIGI F, CATALANO P. M, HANSON R. W. "Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult." Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291(3): E439-40.

JAQUET D, DEGHMOUN S, CHEVENNE D, COLLIN D, CZERNICHOW P, LEVY-MARCHAL C. "Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth." Diabetologia 2005; 48(5): 849-55.



---

JAQUET D, LEGER J, TABONE M. D, CZERNICHOW P, LEVY-MARCHAL C. "High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation." J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(6): 1949-53.

JONES R. H, OZANNE S. E. "Fetal programming of glucose-insulin metabolism." Mol Cell Endocrinol 2009; 297(1-2): 4-9.

KANNAN S, MISRA D. P, DVONCH J. T, KRISHNAKUMAR A. "Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition." Environ Health Perspect 2006; 114(11): 1636-42.

KEELY E. J, MALCOLM J. C, HADJIYANNAKIS S, GABOURY I, LOUGH G, LAWSON M. L. "Prevalence of metabolic markers of insulin resistance in offspring of gestational diabetes pregnancies." Pediatr Diabetes 2008; 9(1): 53-9.

KIESS W, PETZOLD S, TOPFER M, GARTEN A, BLUHER S, KAPPELLN T, KORNER A, KRATZSCH J. "Adipocytes and adipose tissue." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(1): 135-53.

KING J. C. "Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes." Annu Rev Nutr 2006; 26: 271-91.

KITZMILLER L, BLOCK J. M, BROWN F. M, CATALANO P. M, CONWAY D. L, COUSTAN D. R, GUNDERSON E. P, HERMAN W. H, HOFFMAN L. D, INTURRISI M, JOVANOVIC L. B, KJOS S. I, KNOPP R. H, MONTORO M. N, OGATA E. S, PARAMSOTHY P, READER D. M, ROSENN B. M, THOMAS A. M, KIRKMAN M. S. "Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care." Diabetes Care 2008; 31(5): 1060-79.

KOKLU E, KURTOGLU S, AKCAKUS M, KOKLU S, BUYUKKAYHAN D, GUMUS H, YIKILMAZ A. "Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction." Horm Res 2006; 65(6): 269-75.

KOERNER A, KRATZSCH J, KIESS W. "Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19(4): 525-46.

KUNZ L. H, KING J. C. "Impact of maternal nutrition and metabolism on health of the offspring." Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12(1): 71-7.

LACKLAND D. T, BENDALL H. E, OSMOND C, EGAN B. M, BARKER D. J. "Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States." Arch Intern Med 2000; 160(10): 1472-6.

LACKLAND D. T. "Fetal and early life determinants of hypertension in adults: implications for study." Hypertension 2004; 44(6): 811-2.

LANGLEY-EVANS S. C. "Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism." J Anat. 2008

LEBENTHAL E. D, BIER M. "Novel concepts in the developmental origins of adult health and disease." J Nutr 2007; 137(4): 1073-5.

LI S, CHEN S. C, SHLIPAK M, BAKRIS G, MCCULLOUGH P. A, SOWERS J, STEVENS L, JURKOVITZ C, MCFARLANE S, NORRIS K, VASSALOTTI J, KLAG M.J, BROWN W. W, NARVA A, CALHOUN D, JOHNSON B, OBIALO C, WHALEY-CONNELL A, BECKER B, COLLNS A. J. "Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men." Kidney Int 2008; 73(5): 637-42.

---

MANDRUZZATO G, ANTSAKLIS A, BOTET F, CHERVENAK F. A, FIGUERAS F, GRUNEBAUM A, PUERTO B, SKUPSKI D, STANOJEVIC M. "Intrauterine restriction (IUGR)." J Perinat Med 2008; 36(4): 277-81.

MASTORCI F, VICENTINI M, VILTART O, MANGHI M, GRAIANI G, QUAINI F, MEERLO P, NALIVAICO E, MACCARI S, SGOIFO A. "Long-term effects of prenatal stress: changes in adult cardiovascular regulation and sensitivity to stress." Neurosci Biobehav Rev 2009; 33(2): 191-203.

MATSUOKA O. T, SHIBAO S, LEONE C. R. "Blood pressure and kidney size in term newborns with intrauterine growth restriction." Sao Paulo Med J 2007; 125(2): 85-90.

MCMILLEN I. C, ADAM C. L, MUHLHAUSLER B. S. "Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system." J Physiol 2005; 565(Pt 1): 9-17.

MCMILLEN I. C, MACLAUGHLIN S. M, MUHLHAUSLER B. S, GENTILI S, DUFFIELD J. L, MORRISON J. L. "Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition." Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102(2): 82-9.

MCMILLEN I. C, ROBINSON J. S. "Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming." Physiol Rev 2005; 85(2): 571-633.

MEANEY M. J, SZYF M, SECKL J. R. "Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health." Trends Mol Med 2007; 13(7): 269-77.

Miese-Looy G, Rollings-Scattergood J, YEUNG A. "Long-term health consequences of poor nutrition during pregnancy." SURG 2008; 1(2): 73-81

---

MIRALLES O, SANCHEZ J, PALOU A, PICO C. "A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants." Obesity (Silver Spring) 2006; 14(8): 1371-7.

MISRA A, KHURANA L. "Obesity and the metabolic syndrome in developing countries." J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S9-30.

MUHLHAUSLER B, SMITH S. R. "Early-life origins of metabolic dysfunction: role of the adipocyte." Trends Endocrinol Metab. 2008

MUHLHAUSLER B. S. "Programming of the appetite-regulating neural network: a link between maternal overnutrition and the programming of obesity?" J Neuroendocrinol 2007; 19(1): 67-72.

MULLIS P. E, TONELLA P. "Regulation of fetal growth: consequences and impact of being born small." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(1): 173-90.

NEEL J. V. "Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?" Am J Hum Genet 1962; 14: 353-62.

NEU J, HAUSER N, DOUGLAS-ESCOBAR M. "Postnatal nutrition and adult health programming." Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12(1): 78-86.

OJEDA N. B, GRIGORE D, ALEXANDER B. T. "Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease." Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15(2): 101-6.

OKEN E, GILLMAN M. W. "Fetal origins of obesity." Obes Res 2003; 11(4): 496-506.

---

OROZCO-SOLIS R, LOPES DE SOUZA S, BARBOSA MATOS R. J, GRIT I, LE BLOCH J, NGUYEN P, MANHAES DE CASTROS R, BOLANOS-JIMENEZ F. "Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding." Physiol Behav 2009; 96(3): 481-92.

ORTEGA R. M. "Dietary guidelines for pregnant women." Public Health Nutr 2001; 4(6A): 1343-6.

PAINTER R. C, ROSEBOOM T. J, VAN MONTFRANS G. A, BOSSUYT P. M, KREDIET R. T, OSMOND C, BARKER D. J, BLEKER O. P. "Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine." J Am Soc Nephrol 2005; 16(1): 189-94.

PAINTER R. C, DE ROOIJ S. R, BOSSUYT P. M, SIMMERS T. A, OSMOND C, BARKER D. J, BLEKER O. P, ROSEBOOM T. J. "Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine." Am J Clin Nutr 2006; 84(2): 322-7; quiz 466-7.

PAINTER R. C, DE ROOIJ S. R, HUTTEN B. A, BOSSUYT P. M, DE GROOT E, OSMOND C, BARKER D. J, BLEKER O. P, ROSEBOOM T. J. "Reduced intima media thickness in adults after prenatal exposure to the Dutch famine." Atherosclerosis 2007; 193(2): 421-7.

PAINTER R. C, OSMOND C, GLUCKMAN P, HANSON M, PHILLIPS D. I, ROSEBOOM T. J. "Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life." BJOG 2008; 115(10): 1243-9.

PAINTER R. C, ROSEBOOM T. J, BLEKER O. P. "Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview." Reprod Toxicol 2005; 20(3): 345-52.

---

PALOU A, PICO C. "Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life." Appetite 2009; 52(1): 249-52.

PARSON T. J, POWER C, MANOR O. "Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study." BMJ 2001; 323(7325): 1331-5.

PELLANDA L. C, DUNCAN B. B, VIGO A, ROSE K, FOLSOM A. R, ERLINGER T. P, FOR THE ARIC I. "Low birth weight and markers of inflammation and endothelial activation in adulthood: The ARIC study." Int J Cardiol. 2008

PERSSON P. "Neonatal glucose metabolism in offspring of mothers with varying degrees of hyperglycemia during pregnancy." Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(2): 106-10.

PETTITT D. J, JOVANOVIC L. "Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy." Diabetes Care 2007; 30 Suppl 2: S147-9.

PLAGEMANN A. "'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks." J Perinat Med 2004; 32(4): 297-305.

PLAGEMANN A. "Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity." Physiol Behav 2005; 86(5): 661-8.

PLAGEMANN A. "Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake." Horm Res 2006; 65 Suppl 3: 83-9.

PLAGEMANN A, HARDER T, DUDENHAUSEN J. W. "The diabetic pregnancy, macrosomia, and perinatal nutritional programming." Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2008; 61: 91-102.

---

RAMACHENDERAN J, BRADFORD J, MCLEAN M. "Maternal obesity and pregnancy complications: a review." Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008; 48(3): 228-35.

RAVELLI G. P, STEIN Z. A, SUSSER M. W. "Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy." N Engl J Med 1976; 295(7): 349-53.

RAYMOND S. U, LEEDER S, GREENBERG H. M. "Obesity and cardiovascular disease in developing countries: a growing problem and an economic threat." Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006 Mar;9(2):111-6.

REES W. D, MCNEIL C. J, MALONEY C. A. "The Roles of PPARs in the Fetal Origins of Metabolic Health and Disease." PPAR Res 2008; 2008: 459030.

RETNAKARAN R, QI Y, SERMER M, CONNELLY P. W, ZINMAN B, HANLEY A. J. "Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity." Clin Endocrinol (Oxf). 2008

REUSENS B, REMACLE C. "Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment." Int J Biochem Cell Biol 2006; 38(5-6): 913-22.

ROSS M. G, BEALL M. "Adult sequelae of intrauterine growth restriction." Semin Perinatol 2008; 32(3): 213-8.

SAMUELSSON A. M, MATTHEWS P. A, ARGENTON M, CHRISTIE M, R, MCCONNELL J. M, JANSEN E. H, PIERSMA A. H, OZANNE S. E, TWINN D. F, REMACLE C, ROWLERSON A, POSTON L, TAYLOR P. D. "Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming." Hypertension 2008; 51(2): 383-92.

---

SCHAEFER-GRAF U. M, HARTMANN R, PAWLICZAK J, PASSOW D, ABOUDAKN M, VETTER K, KORDONOURI O. "Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus." Diabetes Care 2006; 29(5): 1105-7.

SECKL J. R, MEANEY M. J. "Glucocorticoid programming." Ann N Y Acad Sci 2004; 1032: 63-84.

SIEGA-RIZ A. M, LARAIA B. "The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes." Matern Child Health J 2006; 10(5 Suppl): S153-6.

SILBERNAGEL S, DESPOPOULOS A. Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag, Stuttgart 2007, 232

SILVEIRA P. P, PORTELLA A. K, GOLDANI M. Z, BARBIERI M. A. "Developmental origins of health and disease (DOHaD)." J Pediatr (Rio J) 2007; 83(6): 494-504.

SIMEONI U, BARKER D. J. "Offspring of diabetic pregnancy: Long-term outcomes." Semin Fetal Neonatal Med 2009, 14(2): 119-24.

SIMMONS R. "Perinatal programming of obesity." Semin Perinatol 2008; 32(5): 371-4.

SIMERLY R. B.. "Hypothalamic substrates of metabolic imprinting." Physiol Behav 2008; 94(1): 79-89.

SINGHAL A, COLE T. J, FEWTRELL M, KENNEDY K, STEPHENSON T, ELIAS-JONES A, LUCAS A. "Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure?" Circulation 2007; 115(2): 213-20.



---

SINGHAL A, WELLS J, COLE T. J, FEWTRELL M, LUCAS A. "Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease?" Am J Clin Nutr 2003; 77(3): 726-30.

SKILTON M. R, EVANS N, GRIFFITHS K. A, HARMER J. A, CELEMAJER D. S. "Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction." Lancet 2005; 365(9469): 1484-6.

SKILTON M. R. "Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis." Pediatrics 2008; 121(3): 570-4.

SRINIVASAN M, PATEL M. S. "Metabolic programming in the immediate postnatal period." Trends Endocrinol Metab 2008; 19(4): 146-52.

STEIN A. D, KAHN H. S, RUNDLE A, ZYBERT P. A, VAN DER PAL-DE BRUIN K, LUMEY L. H. "Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine." Am J Clin Nutr 2007; 85(3): 869-76.

STOCKER C. J, CAWTHORNE M. A. "The influence of leptin on early life programming of obesity." Trends Biotechnol 2008; 26(10): 545-51.

SYMONDA M. E, STEPHENSON T, GARDNER D. S, BUDGE H. "Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows." Reprod Fertil Dev 2007; 19(1): 53-63.

TALGE N. M, NEAL C, GLOVER V. "Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?" J Child Psychol Psychiatry 2007; 48(3-4): 245-61.

---

VAAG A. "Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition." Int J Gynaecol Obstet 2009; 104 Suppl 1: S32-4.

VICTORA C. G, ADAIR L, FALL C, HALLAL P. C, MARTORELL R, RICHTER L, SACHDEV H. S. "Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital." Lancet 2008; 371(9609): 340-57

VOHR B. R, BONEY C. M. "Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome?" J Matern Fetal Neonatal Med 2008; 21(3): 149-57.

VON KRIES R, KOLETZKO B, SAUERWALD T, VON MUTIUS E, BANERT D, GRUNERT V, VON VOSS H. "Breast feeding and obesity: cross sectional study." BMJ 1999; 319(7203): 147-50.

WALLER D. K, DAWSON T. E. "Relationship between maternal obesity and adverse pregnancy outcomes." Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2005; 55: 197-207; discussion 207-11.

WEINDLING M. "Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes." Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(2): 111-8.

World Diabetes Foundation "Diabetes, Women, and Development: meeting summary, expert recommendations for policy action, conclusions, and follow-up actions." Int J Gynaecol Obstet 2009; 104 Suppl 1: S46-50.

YAJNIK C. S. "Nutrition, growth, and body size in relation to insulin resistance and type 2 diabetes." Curr Diab Rep 2003; 3(2): 108-14.

YAJNIK C. S. "Nutrient-mediated teratogenesis and fuel-mediated teratogenesis: Two pathways of intrauterine programming of diabetes." Int J Gynaecol Obstet. 2009

YAJNIK C. S, DESHPANDE S. S, JACKSON A. A, REFSUM H, RAO S, FISHER D. J, BHAT D. S, NAIK S. S, COYAJI K. J, JOGLEKAR C. V, JOSHI N, LUBREE H. G, DESHPANDE V. U, REGE S. S, FALL C. H . "Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study." Diabetologia 2008; 51(1): 29-38.

YOGEV Y, METZGER B. E, HOD M. "Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study." Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(2): 94-100.

YOGEV Y, VISSER G. H. "Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome." Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(2): 77-84.

## LEBENS LAUF

### **Persönliche Daten:**

Name: Irene Spielauer  
Geburtsdatum, -ort: 16.03.1983, Linz  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Familienstand: ledig

### **Ausbildung:**

2003 – 2009 Universität Wien, Studium der  
Ernährungswissenschaften  
1997 – 2002 Höhere Bundeslehranstalt für wirtschaftliche  
Berufe, Linz  
1993 – 1997 Hauptschule Ottensheim  
1989 – 1993 Volksschule Ottensheim

### **Studiumsspezifische Berufserfahrung/Praktika/Nebenjobs:**

Mai – August 2000 Restaurant „Donauhof“  
schulisches Pflichtpraktikum, Mitarbeit in allen  
Bereichen der Gastronomieküche  
Okt. 02 – Dez.02 Konditorei Leo Jindrak  
Haushilfskraft für die Verpackung der  
hauseigenen Produkte (Linzertorte,  
Weihnachtsgebäck)  
Feb. 03 – April 03 Rémy Martin Austria  
Mitarbeit im Sekretariat, administrative Tätigkeiten  
Mai 03 – Sept. 03 Bio-Restaurant Mangolds

---

	Buffet- und Thekenkraft, Versorgung und Verkauf der frischen Speisen, Kassaverwaltung
Aug./Sept. 2006	Biobauernhof in St. Lorenzen/Stmk., Mitarbeit in allen landwirtschaftlichen Tätigkeitsbereichen
Okt. 06 – April 07	Gastronomiebetrieb „fresh soup&salad“, Vorbereitung, Lagerung und Verkauf der Speisen, Kassaverwaltung
Mai/Juni 2007	Online Portal „Schlanker-Leben“, Erstellung & Nährwertberechnung von Rezepten, Erstellung von ernährungsspezifischen Artikeln zum Thema Abnehmen
Mai 2008	ÖGE – österreichische Gesellschaft für Ernährung, Recherche und Erfassung von ernährungsspezifischen Themen & Artikel für die ÖGE - Homepage, Buchrezensionen, Mitarbeit an Schulprojekt,
August/Sep. 2008	Praktikum bei Diaetologin Edburg Edlinger, Vorbereitung und Mitarbeit für ein internationales Projekt im Hotel Novi in Kroatien, Gestaltung von Seminarunterlagen, Beratung und Präsentation in Englisch, Mitarbeit bei der BIA (Bioelektrische Impedanz Analyse)
Okt. 08 – Mai 09:	ESPRIT – Shop Milleniumcity geringfügige Verkaufsmitarbeiterin

**Sprachen:**

Englisch: gute verbale und schriftliche Kommunikation

Französisch: Maturaniveau

**Sonstige Kenntnisse:**

EDV: MS-Office Anwendungen,

Ernährungssoftware DGE-PC

Gastronomie: Ausbildung zur Koch- und Restaurantfachfrau