

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Göbl C

**Fetale Programmierung: Einflüsse der Fetalperiode  
auf die spätere Entwicklung kardiometabolischer  
Erkrankungen**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015; 33 (3)  
(Ausgabe für Österreich), 10-12*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015; 33 (3)  
(Ausgabe für Schweiz), 12-14*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Fetale Programmierung: Einflüsse der Fetalperiode auf die spätere Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen

C. Göbl

**D**er Begriff „fetale Programmierung“ beschreibt den unmittelbaren Einfluss intrauteriner (oder früher post-nataler) Verhältnisse auf die spätere Entwicklung des Kindes. Speziell werden vom genetischen Profil unabhängige Auswirkungen (z. B. von maternalen Ernährungsfaktoren) auf den heranwachsenden kindlichen Organismus diskutiert [1]. Besonders in der Stoffwechselforschung erlangt das Prinzip einer möglichen intrauterinen Fehlprogrammierung zunehmendes Interesse (ist aber gleichermaßen auf immunologische und onkologische Prozesse anwendbar):

Die Pathogenese von Typ-2-Diabetes umfasst eine Reihe von Veränderungen in Funktion und Interaktion verschiedener Organsysteme, wie Leber, Fett- und Muskelgewebe (Insulinresistenz), Bauchspeicheldrüse (Insulinsekretion), Zentralnervensystem (Sättigungsregulation), Blutgefäßsystem (Endothelfunktion) oder Gastrointestinaltrakt (Nährstoffresorption, Inkretin-Mechanismus). Dabei führen Übergewicht und damit einhergehende Insulinresistenz nicht zwangsläufig zur Diabetesmanifestation, solange subklinische Störungen (z. B. durch gesteigerte Insulinsekretion) entsprechend kompensiert werden können. Das Ausmaß der jeweiligen Kompensationsmechanismen und somit der Grad der metabolischen Belastbarkeit sind dabei individuell unterschiedlich. Allerdings konnte bislang kein eindeutiger Faktor für die beobachtete heterogene Belastbarkeit identifiziert werden. Die Beteiligung genetischer Faktoren gilt als gesichert, erklärt die Pathogenese von metabolischen Erkrankungen aber

nur unvollständig. Demgegenüber erhärtet sich zunehmend der Verdacht, dass Einflüsse während der Fetalperiode an der Festlegung der metabolischen Interaktion zwischen verschiedenen Organen beteiligt sind und somit einen wesentlichen Anteil kardiometabolischer Erkrankungen erklären könnten [2]

## „Thrifty-Phenotype“-Hypothese: Der Einfluss fetaler Unterversorgung

Einer der Vorreiter des Prinzips eines möglichen Einflusses der Fetalperiode auf das spätere Risiko kardiometabolischer Erkrankungen war der britische Mediziner und Epidemiologe David Barker (1938–2013), welcher als Erster den Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und kardiovaskulärer Mortalität im Erwachsenenalter beschrieb [3–5]. Darüber hinaus gelang es ihm und seiner Arbeitsgruppe in weiteren Arbeiten, auch einen möglichen Bezug zu Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel herzustellen [6, 7]. In diesem Zusammenhang zeigten Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht bei oraler Glukosebelastung höhere Glukose- und Insulinwerte, was auf verminderte Insulinsensitivität in jungen Jahren hindeutet [8, 9]. Gestützt werden diese Beobachtungen durch die Folgeuntersuchungen an Betroffenen des niederländischen Hungerwinters während der deutschen Besetzung (1944/1945). Insbesondere konnte gezeigt werden, dass Kinder, deren Mütter von der Mangelversorgung betroffen waren, deutlich niedrigere

Geburtsgewichte zeigten und noch in Nachuntersuchungen Jahrzehnte später glukometabolische Auffälligkeiten wie gestörte Glukosetoleranz und Betazellfunktion aufwiesen [10–12].

Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen entwickelte Barker sein Konzept der „Thrifty-Phenotype“-Hypothese, in welcher davon ausgegangen wird, dass maternale Unterernährung (assoziiert mit fetaler Unterversorgung) die Nachkommen auf eine Umwelt mit spärlichen Ressourcen prägt – was im Weiteren das Risiko für Diabetes und damit assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen negativ beeinflusst, wenn sich die Nährstoffversorgung im Vergleich zu den Verhältnissen in der Schwangerschaft ändert [2, 13]. Der exakte pathophysiologische Mechanismus, über welchen die frühe intrauterine Stoffwechsellage dabei auf die metabolischen Funktionen im späteren Leben des heranwachsenden Kindes einwirkt, ist bislang nicht restlos geklärt. Jedoch lassen tierexperimentelle Untersuchungen und Beobachtungsstudien am Menschen epigenetische Veränderungen vermuten [14–17]: Darunter werden Mechanismen verstanden, welche die Genexpression durch spezifische molekularbiologische Veränderungen (z. B. DNA-Methylierung, Histon-Acetylierung) modifizieren. Des Weiteren spielen MicroRNAs, die in die Proteinsynthese entsprechend eingreifen können, eine potenzielle Rolle. Es bestehen deutliche Hinweise, dass diese Veränderungen besonders in frühen Entwicklungsstadien (mit höherer epigenetischer Plastizität) durch diätologische Faktoren beeinflusst werden [17].

### **Fetale-Insulin-Hypothese: Ein alternatives Erklärungsmodell**

Ein alternatives Konzept, welches den Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und späteren metabolischen Veränderungen erklären könnte, bietet die von Andrew Hattersley geprägte Fetale-Insulin-Hypothese: Zentrales Konzept dieser Hypothese ist eine (durch genetische Faktoren bedingte) gestörte Sekretion oder Wirkung von Insulin, was einerseits die Grundlage für die spätere Manifestation von Diabetes bietet, andererseits mit niedrigerem Geburtsgewicht einhergeht (da Insulin im fetalen Organismus als Wachstumsfaktor fungiert) und so die Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Dia-

betesentstehung erklären könnte [13, 19]. Als Beispiel führt ein Defekt im Glukokinase-Gen [19] zu einer seltenen monogenetischen Diabetesform (Maturity Onset Diabetes of the Young Type 2), bei welcher in Folge von genetisch bedingter Betazell-dysfunktion beim Fetus ein geringeres Geburtsgewicht beschrieben wurde. Durch progrediente Verschlechterung der Insulinsekretion kommt es schließlich zur manifesten Hyperglykämie. Es ist anzunehmen, dass sich die beiden Erklärungsmodelle („Thrifty-Phenotype“- und Fetale-Insulin-Hypothese) nicht zwangsläufig gegenseitig ausschließen, sondern zwei Beispiele vieler möglicher Ätiopathogenesen zur manifesten Diabetesentstehung beschreiben [13].

### **Auswirkung von Makrosomie: Pedersen-Hypothese**

Angesichts der weltweiten Zunahme von Übergewicht und Adipositas soll aber auch der Zusammenhang zwischen fetaler Makrosomie und kardiometabolischem Risiko nicht vergessen werden: Diese findet ihre Ursache in der fetalen Überversorgung mit Nährstoffen (bedingt durch maternale Hyperglykämie und Adipositas) und führt bedingt durch wachstumsfördernde Eigenschaften einer vermehrten Insulinsekretion (vermehrte Ausschüttung durch fetale Inselzellen) zu spezifischen und möglicherweise längerfristigen metabolischen Auswirkungen beim kindlichen Organismus [20, 21]. Auch bestätigen Studien an Geschwisterpaaren (Geburt jeweils vor und nach Manifestation von Typ-2-Diabetes) einen Zusammenhang zwischen intrauteriner Hyperglykämie, Übergewicht und Diabetesrisiko [22]. Neben diesem lang bekannten Aspekt der maternalen Hyperglykämie sollten aber auch die Einflüsse weiterer metabolischer Faktoren, die mit maternalem Übergewicht und Adipositas einhergehen, nicht vergessen werden. So werden aktuell Auswirkungen des maternalen Lipidstoffwechsels auf den kindlichen Organismus diskutiert [23–26]. Die Interaktion zwischen maternaler Adipositas und Dyslipidämie wird gerade unter Mitwirkung der Stoffwechselarbeitsgruppe der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde Wien untersucht. Erste Ergebnisse wurden dieses Jahr am internationalen DIP- (Diabetes in Pregnancy) Symposium in Berlin vorgestellt und geben Hinweis auf deutliche Veränderungen im Lipidprofil adipöser Mütter über die Schwangerschaft [27].

## Ausblick

Zusammenfassend lassen sich verschiedene Hypothesen abgrenzen, die einen möglichen Bezug zwischen Fetalperiode und kardiovaskulärem Risiko oder metabolischen Erkrankungen immer wahrscheinlicher machen. Zur definitiven Klärung und exakten Beschreibung der genetischen und epigenetischen Mechanismen (und möglichen Interventionen) bedarf es groß angelegter longitudinaler Interventions- und Beobachtungsstudien, die auch besondere Aspekte von Spezialkollektiven (z. B. Frauen nach bariatrischer Operation) nicht aussparen sollten.

### LITERATUR:

1. Barker DJP, Lampl M, Roseboom T, et al. Resource allocation in utero and health in later life. *Placenta* 2012; 33: e30–e34.
2. Vaag A, Brons C, Gillberg L, et al. Genetic, nongenetic and epigenetic risk determinants in developmental programming of type 2 diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 1099–108.
3. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577–80.
4. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995; 311: 171–4.
5. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J* 1993; 307: 1519–24.
6. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–22.
7. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–7.
8. Yajnik CS, Fall CH, Vaidya U, et al. Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med* 1995; 12: 330–6.
9. Yajnik CS. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. *Obesity Reviews* 2002; 3: 217–24.
10. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351: 173–7.
11. Roseboom T, DeRooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006; 82: 485–91.
12. DeRooij SR, Painter RC, Phillips DI, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care* 2006; 29: 1897–901.
13. Jones RH, Ozeanne SE. Fetal programming of glucose – insulin metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 4–9.
14. Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 119–24.
15. Liguori A, Puglianiello A, Germani D, et al. Epigenetic changes predisposing to type 2 diabetes in intrauterine growth retardation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2010; 1: 5.
16. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 17046–9.
17. Saffery R, Novakovic N. Epigenetics as the mediator of fetal programming of adult onset disease: what is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 1090–8.
18. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789–92.
19. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998; 19: 268–70.
20. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: problems and management. William & Wilkins, Baltimore, MD, 1967; 128–37.
21. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 479–87.
22. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208–11.
23. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1858–63.
24. Göbl CS, Handisurya A, Klein K, et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010; 33: 2071–3.
25. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, et al. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R711–R722.
26. Barrett HL, Dekker Nitert M, McIntyre HD, et al. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care* 2014; 37: 1484–93.
27. Bozkurt L, Göbl CS, Hörmayer AT, et al. Implications of pregestational overweight and obesity on the lipid and glucometabolic profile during pregnancy. 8<sup>th</sup> International DIP Symposium, Berlin 2015.

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Göbl,  
M.Sc. Ph.D.  
Klinische Abteilung für Geburtshilfe  
und Feto-Maternale Medizin  
Univ.-Klinik für Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger-Gürtel 18–20  
E-Mail: christian.goebel@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)