

Metabolic Programming

Ein Blick auf das Neugeborene (und darüber hinaus)

A. Malzacher, Neonatologie KSSG

*... Wir leben nicht, um zu essen,
sondern wir essen, um zu leben ...*

Sokrates um 469 v.Chr - 399 v.Chr



Metabolic programming

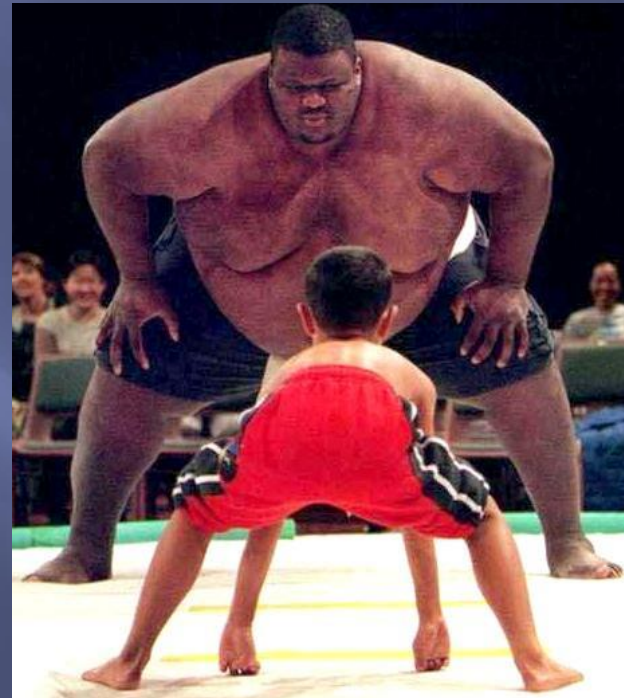
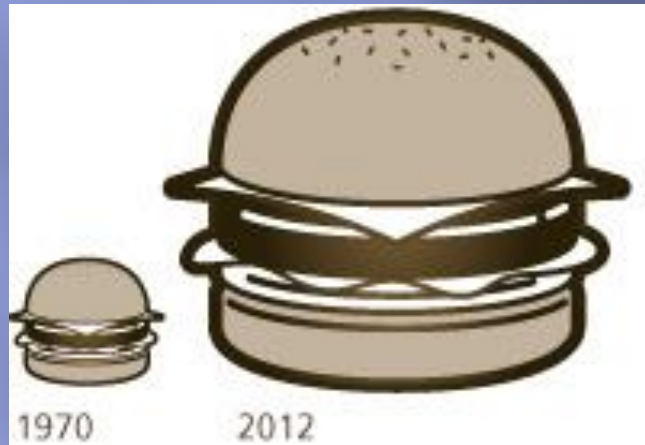
Diabetes und
Schwangerschaft

Genom - Epigenetik

Ausblick und mögliche
Prävention

Hätten sie's gewusst ...?

Die Anzahl der Kinder mit Adipositas hat sich in den letzten zwanzig Jahren in Grossbritannien verdreifacht



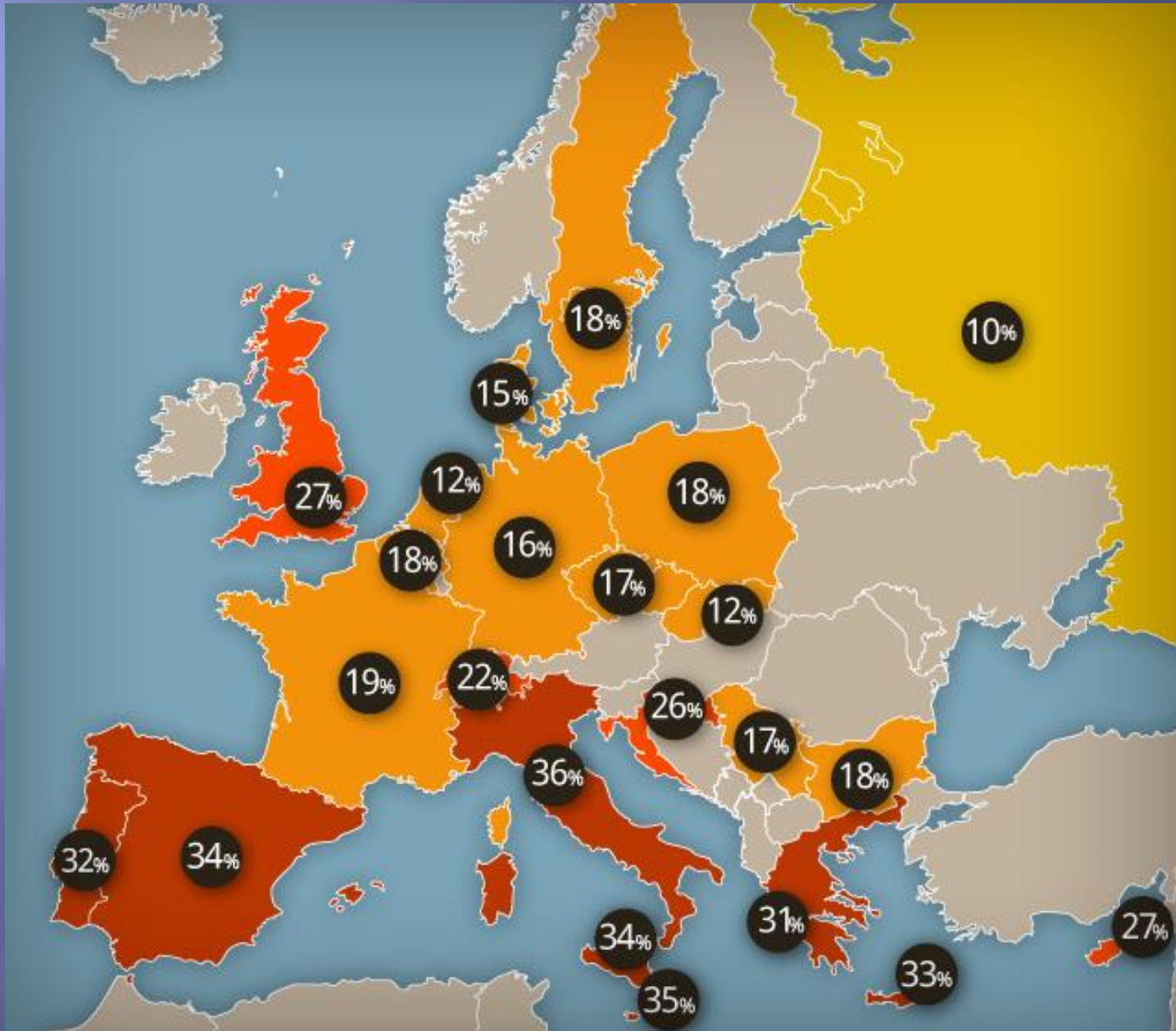
Hätten sie's gewusst ...?

Die durchschnittliche Portion einer Fastfood- Mahlzeit ist dreimal so gross als im Jahre 1970



Prevalence (%) of overweight among children aged 7-11 years across Europe

drawn from IOFT data 2004



Hilfe unsere Babys werden immer schwerer ! Gene oder Umwelt ?

Zunahme des mittleren Geburtsgewichtes:

Catalano et al 2005
Hesse et al 2003

USA + 116 g
Deutschland +151g

Geburtsjahre 1975 – 2003
Geburtsjahre 1985 – 1997



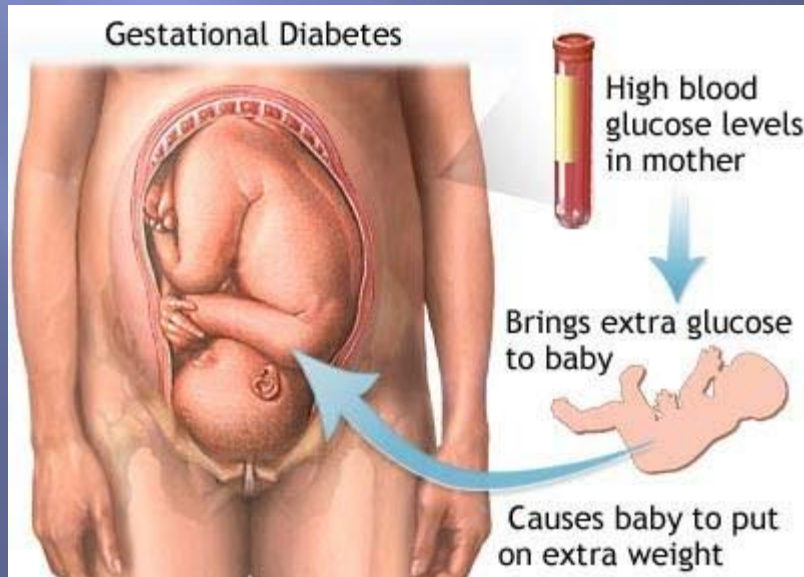
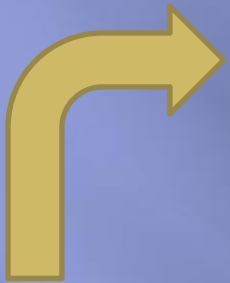
Not only a big problem for one generation !



An den Genen kann das nicht liegen, denn sie können sich nicht in einer so kurzen Zeit ändern.

Die wichtigste Ursache liegt offenbar bei der Ernährung der Mütter: Viele junge Frauen sind bereits übergewichtig, wenn sie schwanger werden und viele von ihnen nehmen auch während der Schwangerschaft übermäßig zu.

Fetal Programming - Was ist das ?



Barker Hypothesis: The fetal origins of adult disease

Reduced birthweight
and infant weight



Coronary
heart disease



Study population:

- 5654 men , **born in East Herfordshire**
- between 1911 and 1930

D.J.P. Barker; British Medical Journal, 1992

D.J.P. Barker; The Lancet 1989

Early growth and death from cardiovascular disease in women

C Osmond, D J Barker et al BMJ 1993;307:1519-1524

Untersuchung an 16 000 Menschen aus Hertfordshire,
Geburtsjahre 1911- 1930

Risiko 2x höher für Tod durch KHK
bei GG < 2.5 kg versus GG 3.8 – 4.3 kg



Fetal Programming oder funktionelle Teratologie

nach Barker / Dörner

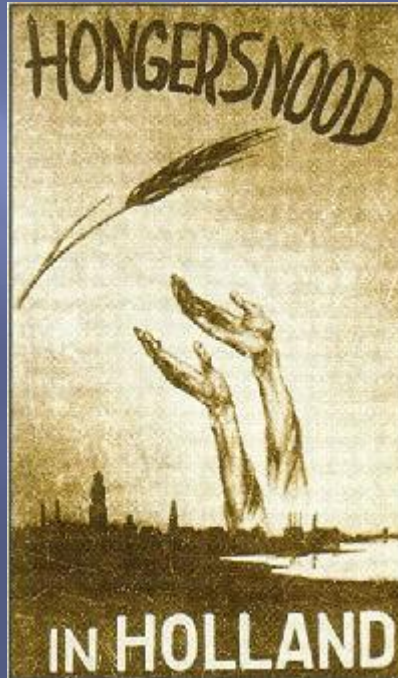
Nicht nur der individuelle genetische Hintergrund und äussere Einflüsse in der Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter bestimmen das Auftreten von Erkrankungen,

sondern bereits Ereignisse während der Fetalzeit und um die Zeit der Geburt.

Gestörtes intrauterines Milieu und Erkrankungen :

- ▣ Mammakarzinom
- ▣ Schizophrenie
- ▣ Depression
- ▣ Arterielle Hypertension
- ▣ KHK
- ▣ Übergewicht
- ▣ diabetogene Erkrankungen/ metabol. Syndrom

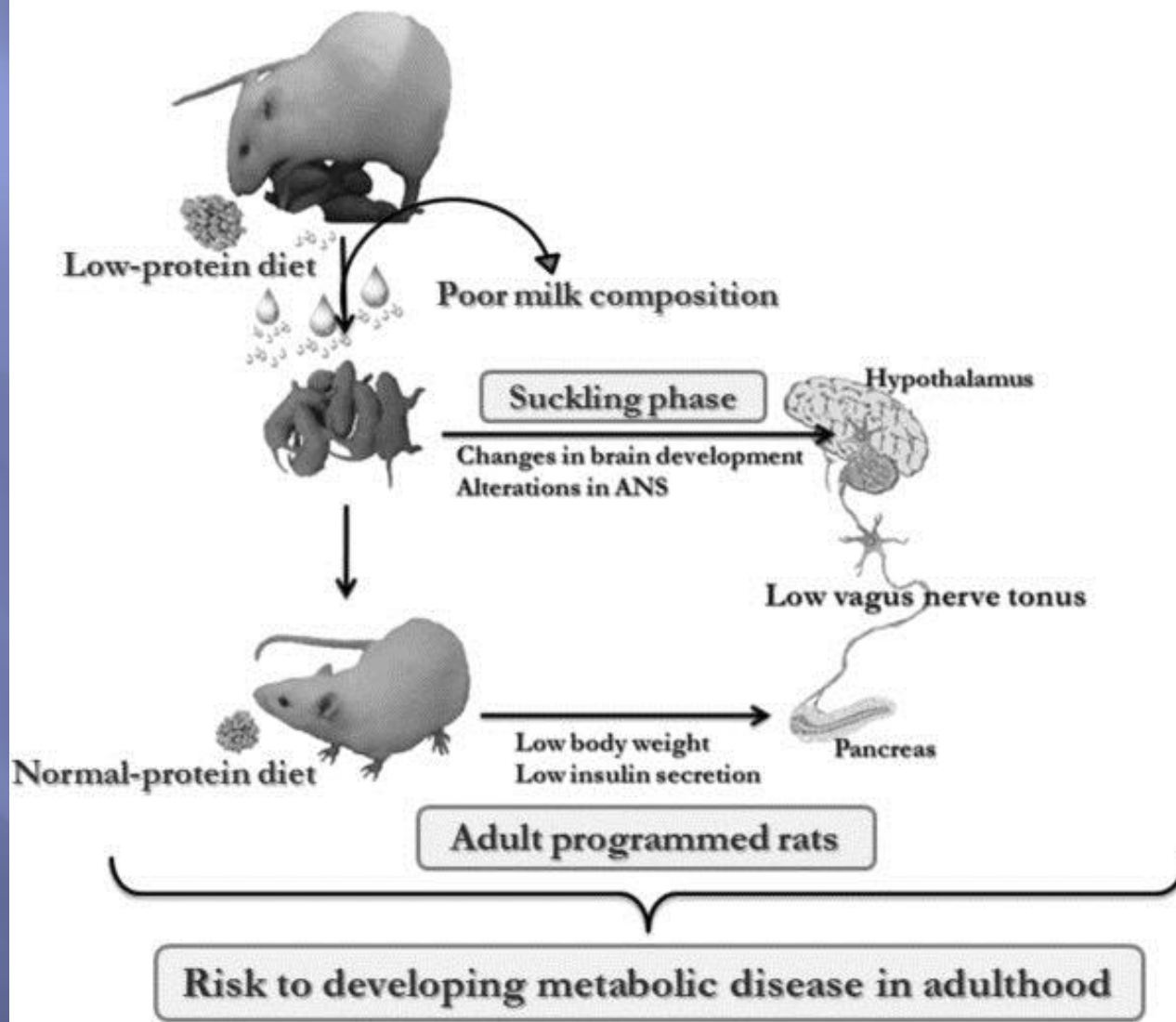
Holländischer Hungerwinter 1944/45



Niedriges Geburtsgewicht und hohe Diabetesrate
kleine Babys der zweiten Generation – Lungen- und Nierenkrankheiten, Fettleibigkeit,
Herz-Kreislaufkrankheiten, Bauch-Fettsucht, Schizophrenie

nach Ravelli et al.. Lancet 351, (1998) 173–177

“Thrifty phenotype hypothesis”



Nutrition & Metabolism 2012, 9:80

Tierexperimentelle Untersuchungen

- ▣ Modell der maternofetalen Malnutrition infolge Proteinrestriktion des Muttertiers
- ▣ Wenn die pränatale Mangelernährung von einer neonatalen Überernährung gefolgt war zeigen sich stärkere Effekte auf **ÜBERGEWICHT** und **DIABETOGENE STÖRUNGEN**
„Rapid early weight gain“



Kritische Entwicklungsphasen in denen Organe/ Organsysteme und deren Funktionsweise dauerhaft geprägt werden.



Kybernetische Regelkreise werden fehlprogrammiert

Hormone entscheidende Effektoren



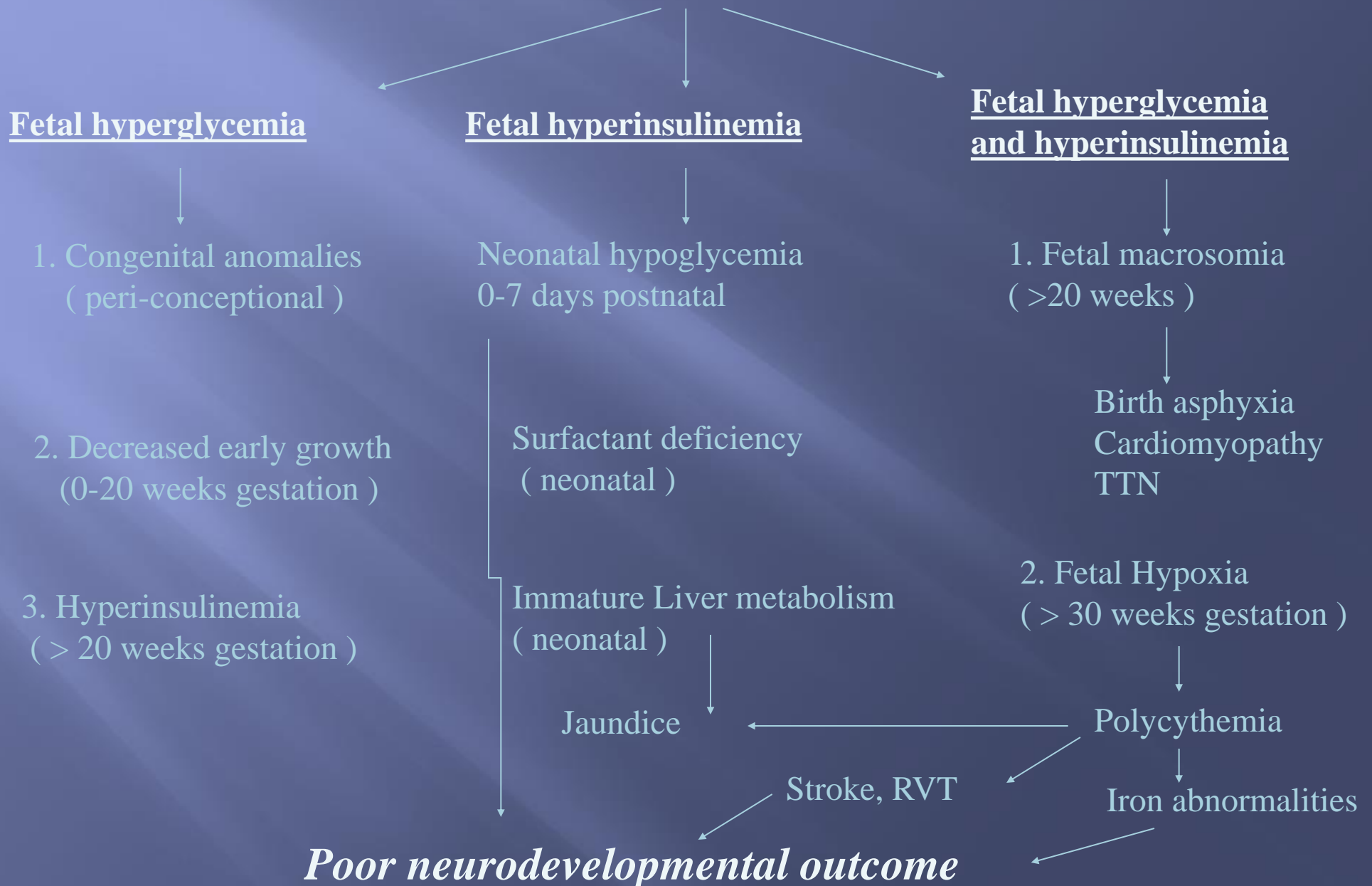
Birth weight : nature or nurture ?

Brooks et al, Early Hum Dev 1995;42:29-35

Untersuchungen an Schwangerschaften nach Eizellspende in England zeigten, dass das Geburtsgewicht der Kinder nur mit dem Gewicht und der Länge der Schwangeren, aber nicht mit dem der genetischen Mutter korreliert.



Maternal Hyperglycemia



Fehlbildungsrisiko steigt linear mit dem Ausmass perikonzeptioneller Hyperglykaemien

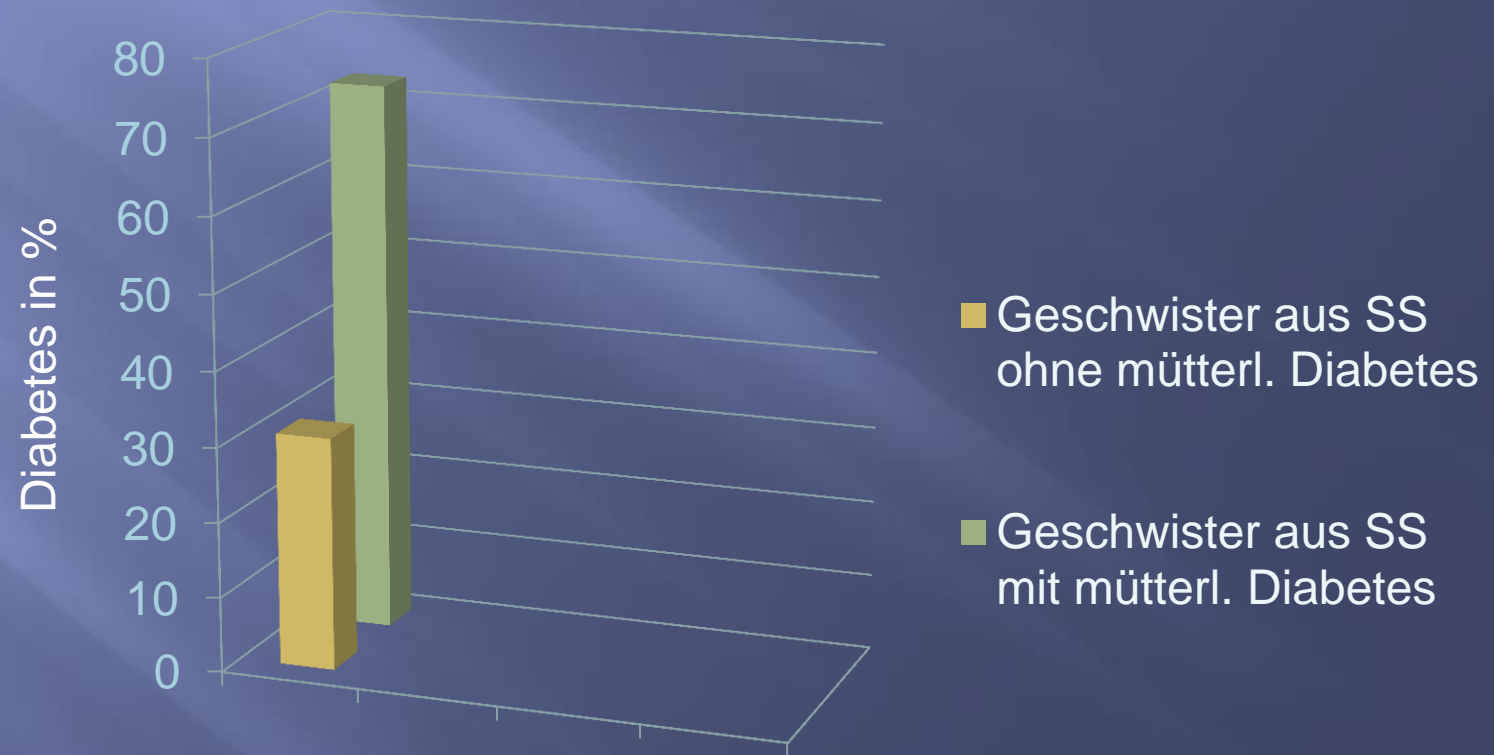
Jensen et al, 2009 Diabetes Care.2009; 32:1046-1048

A1C (%)	z score (SD > mean)	Number of patients	Congenital malformations (%)	RR (95% CI) vs. background population	Perinatal mortality (%)	RR (95% CI) vs. background population	Serious adverse outcome (%)	RR (95% CI) vs. background population
≥10.4	≥10	55	10.9	3.9 (1.8–7.8) [‡]	5.5	7.3 (2.5–19.8) [‡]	16.3	4.7 (2.5–8.1) [‡]
8.9–10.3	7.0–9.9	128	3.9	1.4 (0.6–3.1)	6.3	8.3 (4.2–15.9) [‡]	7.8	2.2 (1.2–3.9) [‡]
7.9–8.8	5.0–6.9	182	5.0	1.8 (0.9–3.3)	3.3	4.4 (2.0–9.4) [‡]	7.7	2.2 (1.3–3.6) [‡]
6.9–7.8	3.0–4.9	284	4.9	1.8 (1.0–2.9)	2.8	3.8 (1.9–7.3) [‡]	7.7	2.2 (1.5–3.3) [‡]
<6.9	<3.0	284	3.9	1.4 (0.8–2.4)	2.1	2.8 (1.3–6.1) [‡]	5.6	1.6 (1.0–2.6)
Background population (n = 70,089)			2.8	1.0	0.75	1.0	3.5	1.0

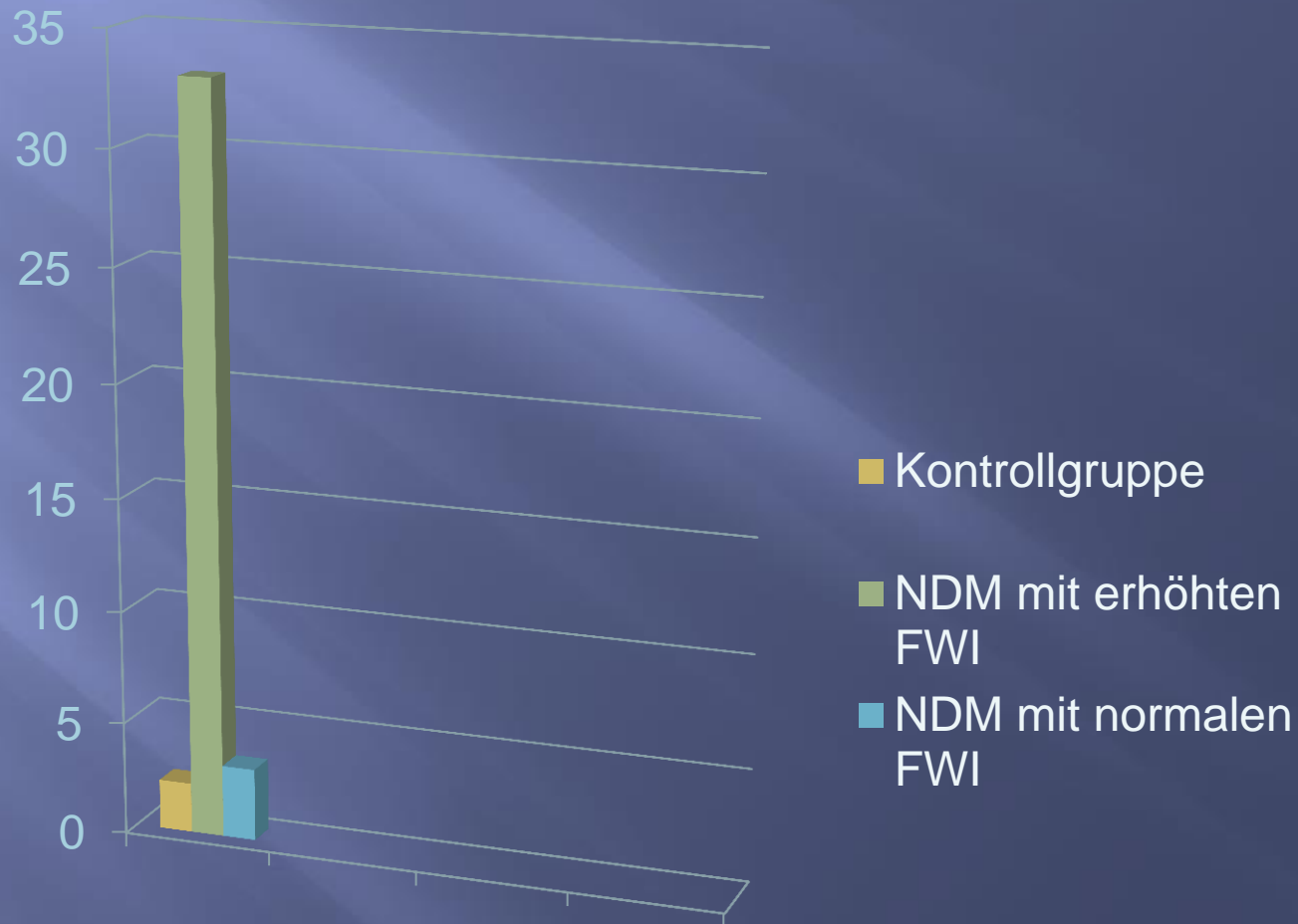
Prävalenz von gestörter Glucosetoleranz bei Nachkommen diabetischer Mütter



Gestationsdiabetes und Prävalenz von Typ 2 Diabetes im Erwachsenenalter

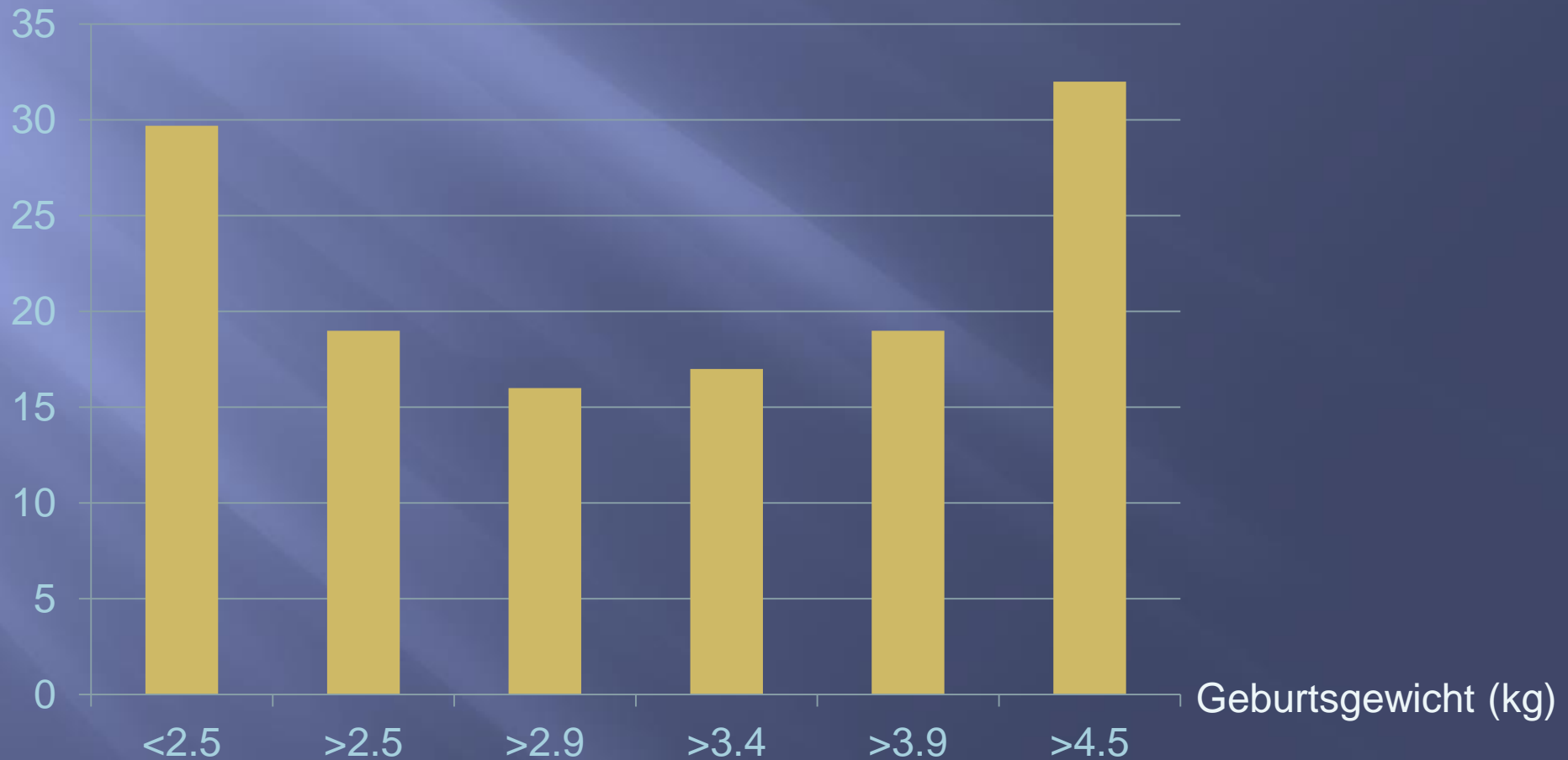


Prävalenz von gestörter Glucosetoleranz bei Nachkommen diabetischer Mütter



Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Pima-Indianern (n = 1179) im Alter von 20 bis 39 Jahren in Abhängigkeit von ihrem Geburtsgewicht (modifiziert nach McCance et al. 1994)

Typ2 Diabetes (%)





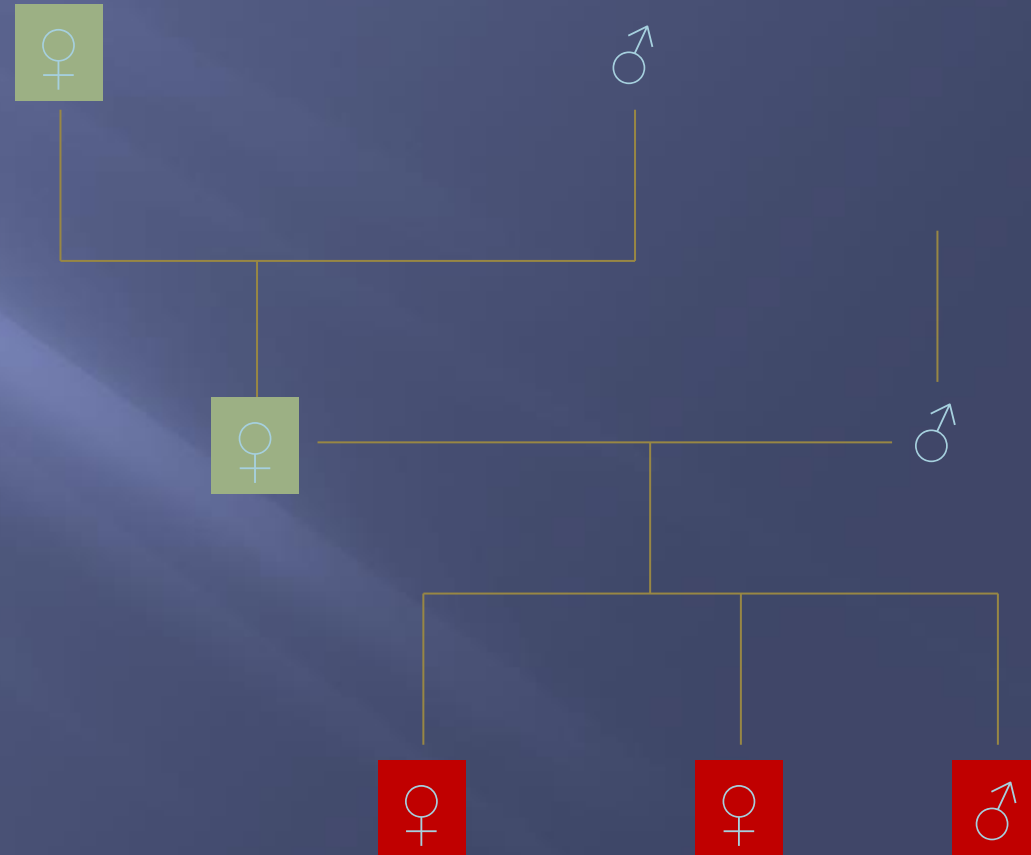
Maternal as well as grandmaternal smoking increases asthma risk in early childhood



OR 1.0 *

asthma risk

* Adjusted for race/ethnicity, gestational age and second hand smoke



Li et al, Chest, 2005

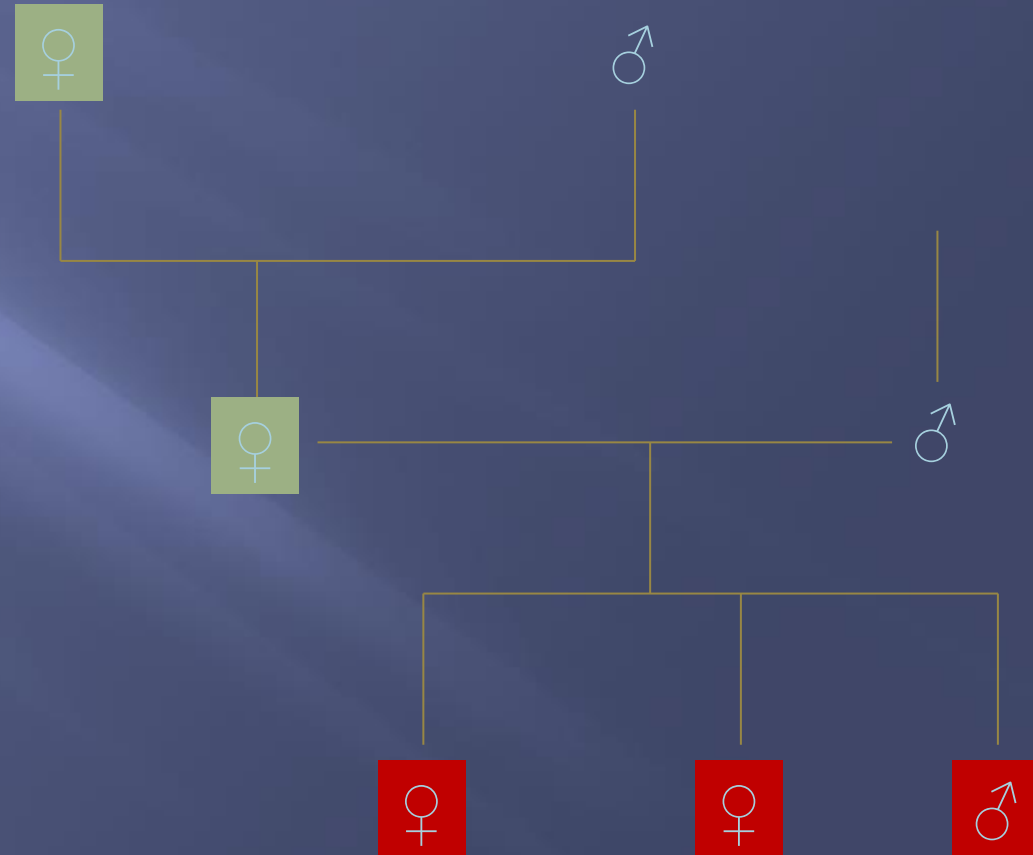
Maternal as well as grandmaternal smoking increases asthma risk in early childhood



OR 1.0 * OR 1.3 *

asthma risk

* Adjusted for race/ethnicity, gestational age and second hand smoke



Li et al, Chest, 2005

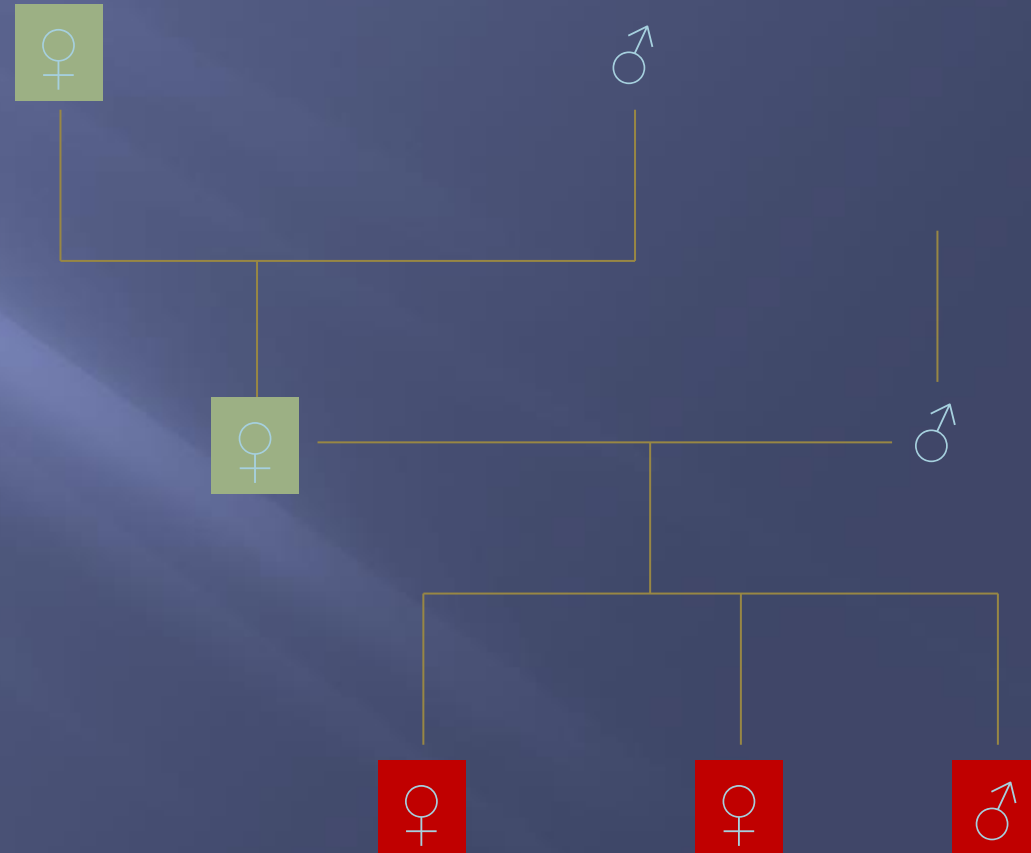
Maternal as well as grandmaternal smoking increases asthma risk in early childhood



OR 1.0 * OR 1.3 * OR 1.8 *

asthma risk

* Adjusted for race/ethnicity, gestational age and second hand smoke



Li et al, Chest, 2005

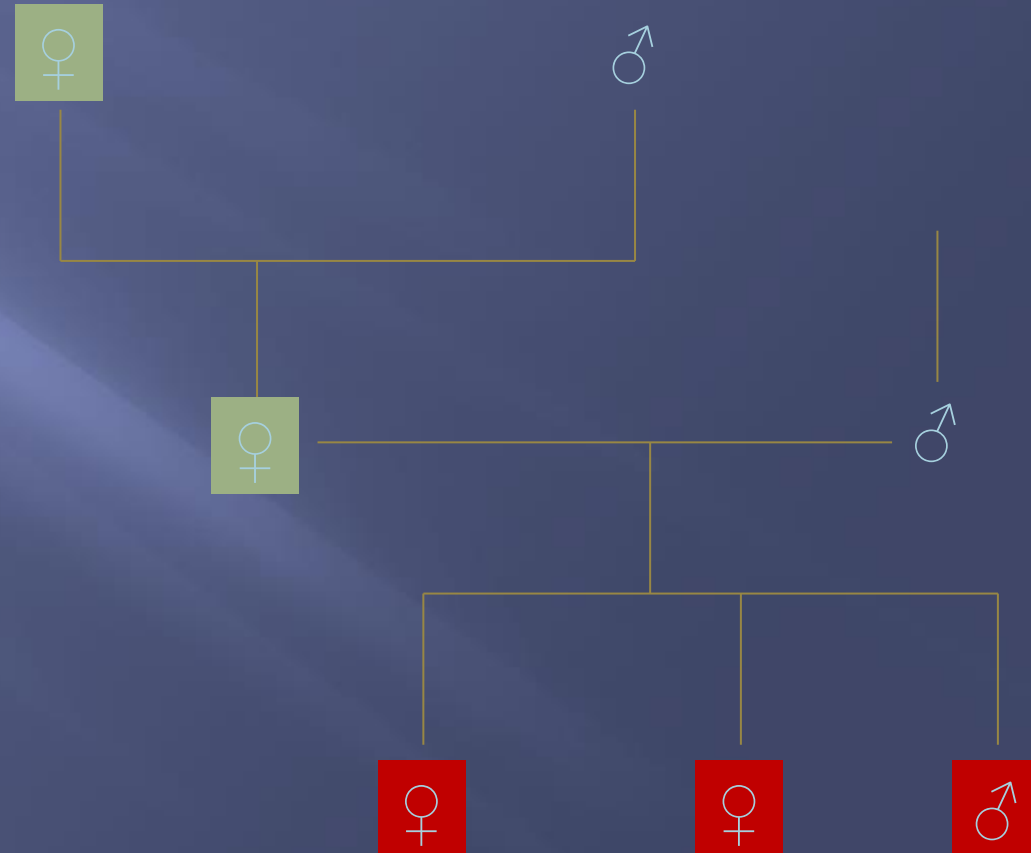
Maternal as well as grandmaternal smoking increases asthma risk in early childhood



OR 1.0 * OR 1.3 * OR 1.8 * OR 2.6 *

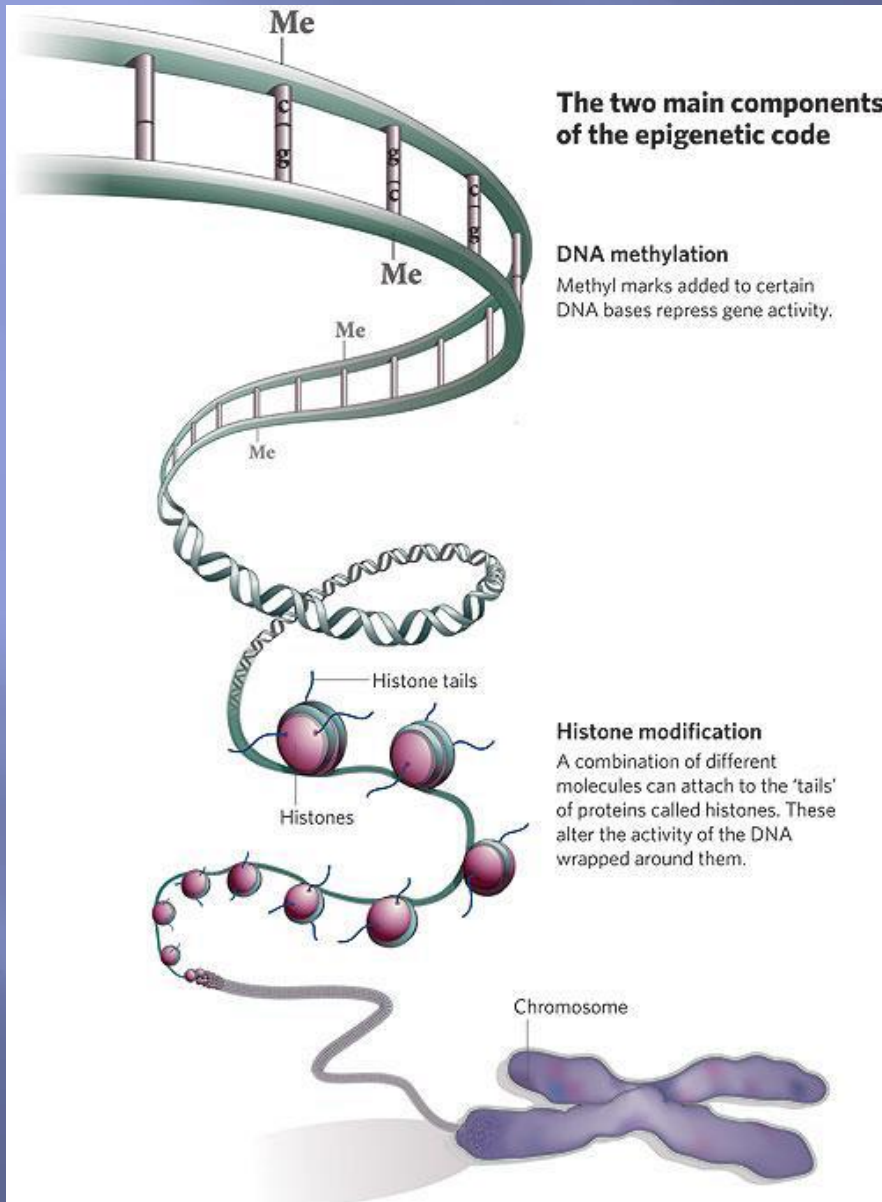
asthma risk

* Adjusted for race/ethnicity, gestational age and second hand smoke



Li et al, Chest, 2005

ca. 30000 Gene, Genomgrösse $3,27 \times 10^9$



DNA methylation
~ 30 Mill CpG islands

Histone modification
~ 30 Mill nucleosomes

The genetic and the epigenetic code

Genetic Code:

DNA sequence

fixed

Epigenetic Code

Chromatin remodelling

- DNA methylation
- histone modification
- histone variants
- **high-order chromatin organization**

Plasticity

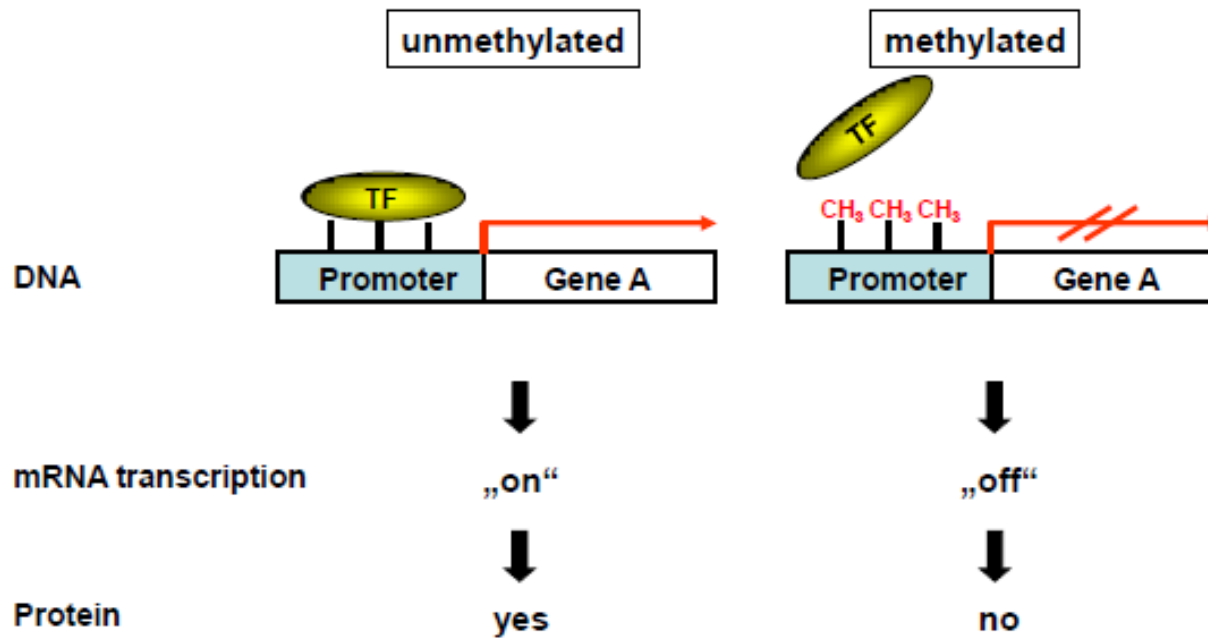
- heritable, but potentially reversible
- **cell-type specific**
- dynamic changes throughout life

Epigenetik

Alle meiotisch und mitotisch vererbbaaren chemischen Veränderungen des Genoms, die durch Umwelteinflüsse ohne Veränderung der kodierenden DNA-Sequenz ausgelöst werden.

*Mitotic and/or meiotic inherited changes of gene functions without altered DNA sequence
G. Felsenfeld; in Epigenetics, Cold Spring Harbor, 2007*

Epigenetic regulation - DNA-methylation



DNA- Methylierung and phenotypische Variation



Agouti Mäuse:
Diese Mäuse haben alle das gleiche Avy-Gen mit einem unterschiedlichen Niveau an DNA-Methylierung

1998 fütterten Craig Cooney und sein Forschungsteam trächtige braune Avy-Mäuse mit unterschiedlichen Mengen an methylierenden Molekülen wie Methionin, Folsäure und Zink.

Je höher die Verabreichungsmenge war, umso gescheckter waren die Babymäuse.

DNA- Methylierung and phenotypische Variation

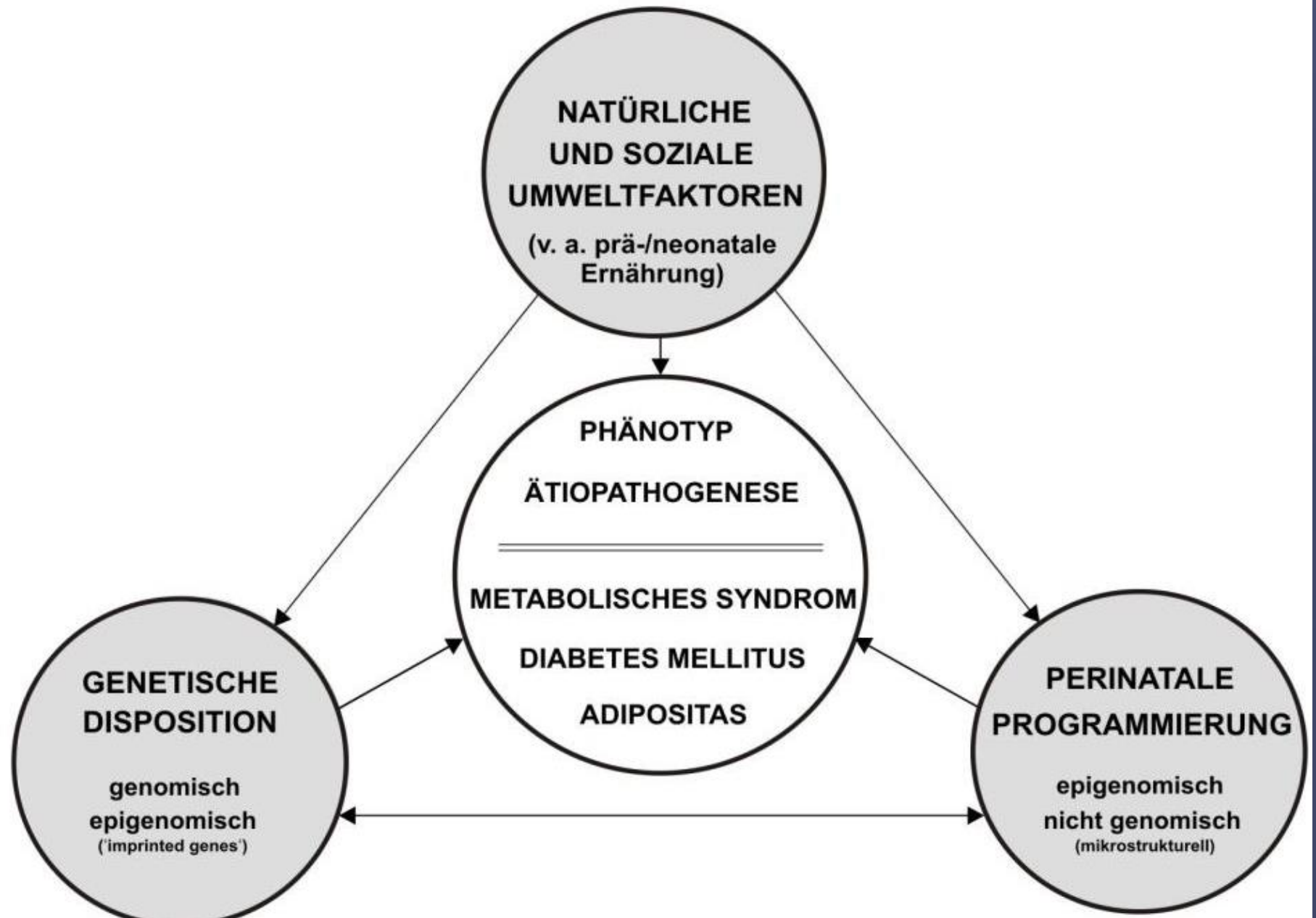


Agouti Mäuse:
Diese Mäuse haben alle das gleiche Avy-Gen mit einem unterschiedlichen Niveau an DNA-Methylierung

Jennifer Cropley und ihre Mitarbeiter gingen 2006 noch einen Schritt weiter und zeigten, dass viel Methyl in der Ernährung trächtiger Mäuse nicht nur die Fellfarbe ihres Nachwuchs in Richtung Braun verschob, sondern auch auf die nächste Generation die gleichen Auswirkungen hatte. Die Ernährung der Großmutter beeinflusst also den epigenetischen Zustand ihrer Enkel.

Modified from Waterland et al, Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB)



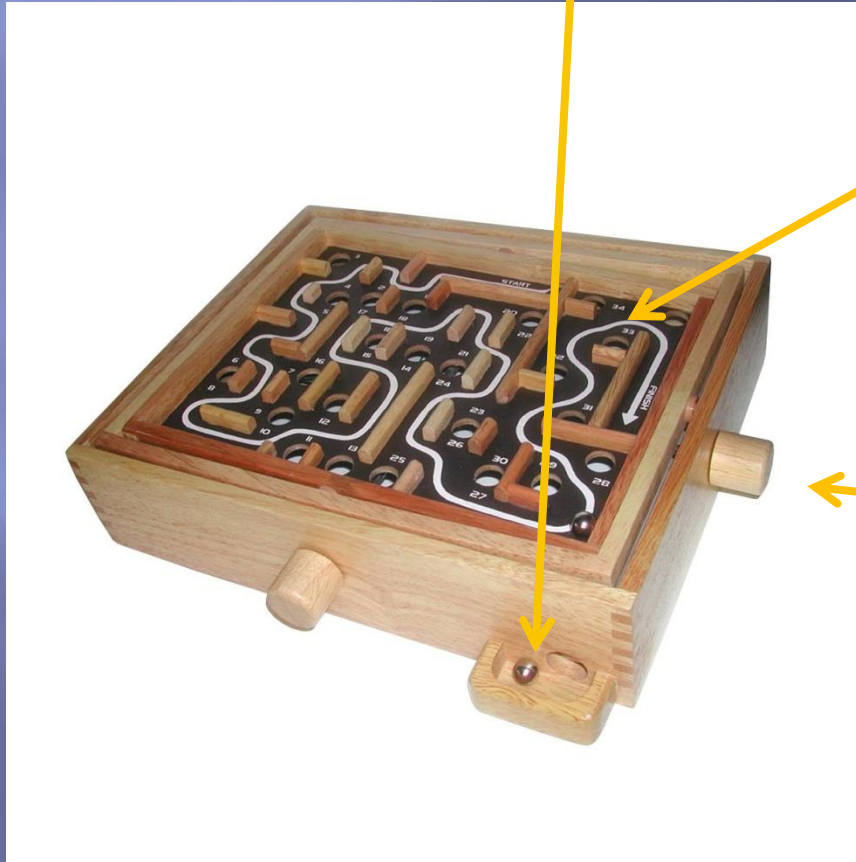




Genotyp / Phänotyp

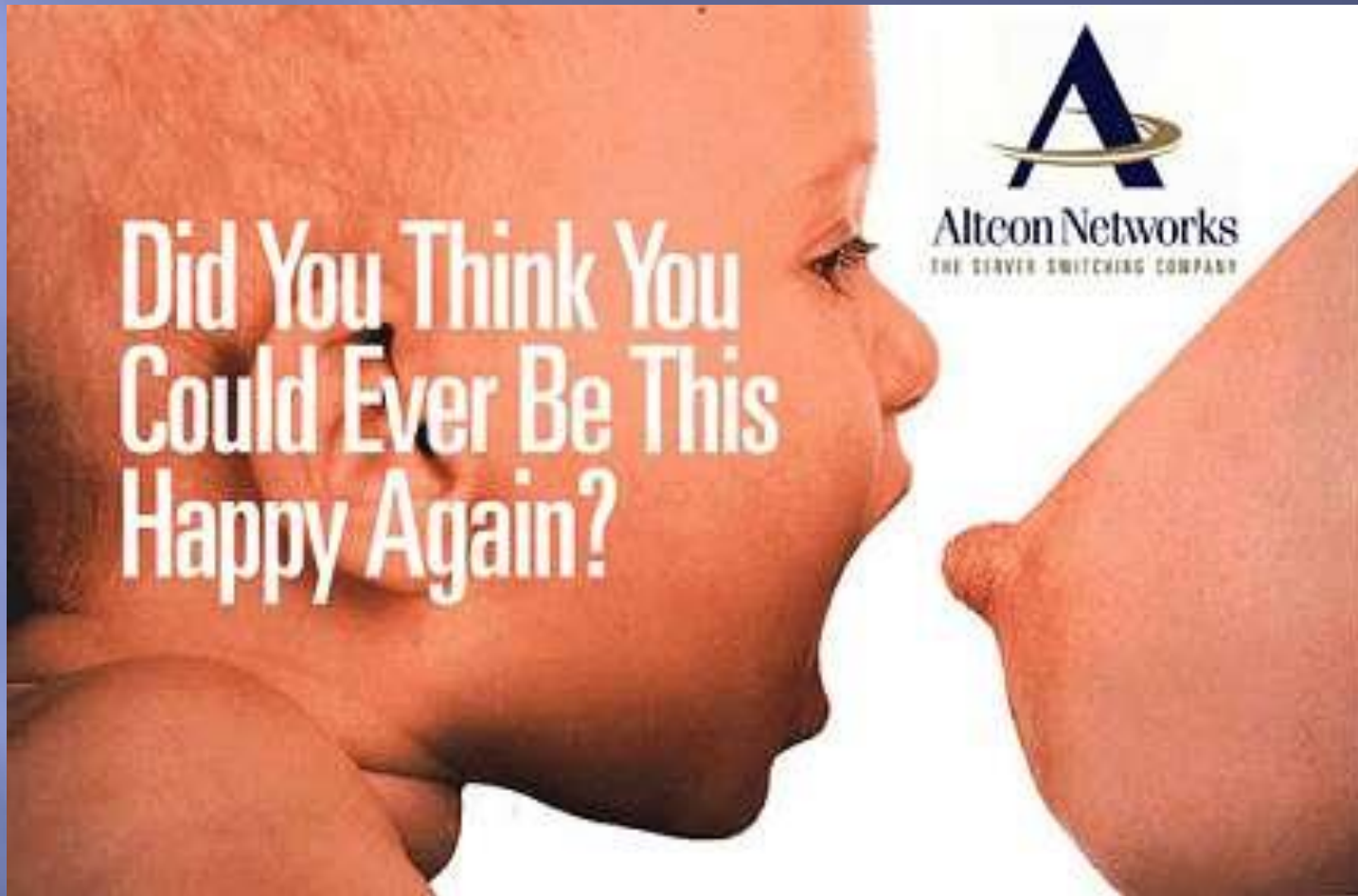
Alterungsprozesse

epigenetische
Programmierung

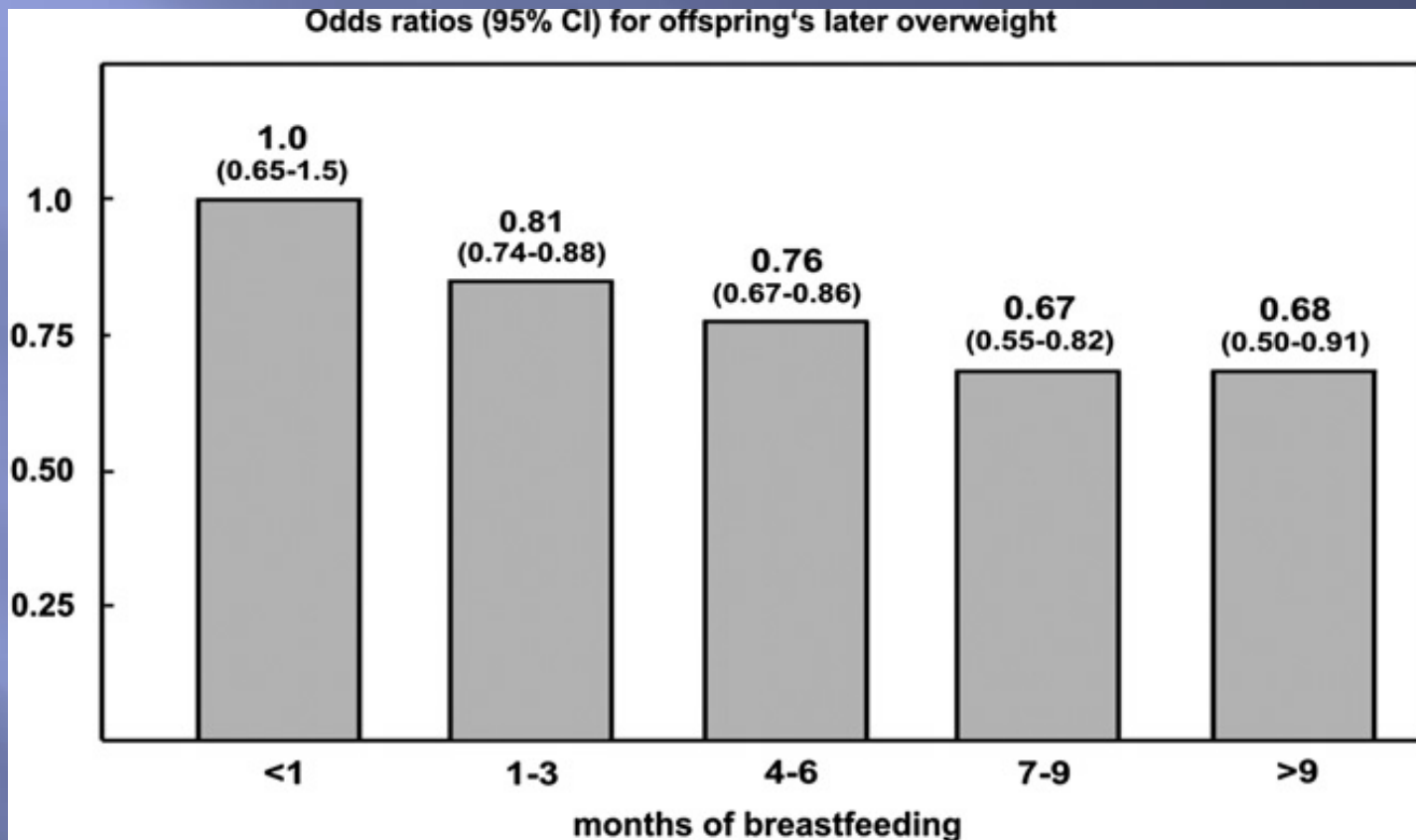


Umweltfaktoren:

- Ernährung
- Toxine (Nikotin)
- Allergene
- Mikroben



- Stillen über mehrere Monate ist negativ mit späterem Übergewicht assoziiert (Gillman 2001, Harder 2005, Plageman 2005)
- gilt auch für Kinder von Mütter mit Gestationsdiabetes (Schäfer-Graf 2006)



Harder T et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. American Journal of Epidemiology 2005; 162: 397–403

Zusammenfassung

- ▣ Leben ist ein permanenter umweltabhängiger Entwicklungsprozess, bei dem sogar die Genaktivität durch Umweltfaktoren, v.a. durch die Ernährung und Hormone, dauerhaft modifiziert werden kann.
- ▣ die ersten 1000 Tage des menschlichen Lebens - von der Konzeption bis zum Alter von etwa zwei Jahren – bieten besondere Chancen zur Prävention.

Empfehlungen aus Sicht des Neonatologen

- ▣ Normalgewicht vor und in der Schwangerschaft
- ▣ Screening für Schwangerschaftsdiabetes
- ▣ Aktive Stillförderung
- ▣ Vermeiden einer zu raschen Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren
- ▣ Säuglingsnahrung mit guter Eiweissqualität, aber niedrigem Eiweissgehalt
- ▣ Keine Kuhmilch im ersten Lebensjahr

*Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit !*

