

---

## 6 Ernährung und frühe kindliche Prägung<sup>1,2,3</sup>

### 6.1 Einleitung

Schon seit Längerem nehmen nahezu weltweit die Prävalenzen von Übergewicht und daraus resultierenden diabetischen und kardiovaskulären Erkrankungen epidemieartig zu. So stieg in den USA die Adipositashäufigkeit bei Erwachsenen zwischen 1960 und 2002 von 13 % auf 31 % an, die Übergewichtshäufigkeiten von 45 % auf 65 % (50). Besonders beunruhigend sind die starken Prävalenzanstiege bereits im Kindesalter, die dazu führten, dass mittlerweile jedes sechste US-amerikanische Kind im Alter von 9 bis 19 Jahren übergewichtig ist (65). In den meisten europäischen Ländern kam es in diesem Zeitraum ebenfalls zu einer drastischen Zunahme der Übergewichtshäufigkeiten (88), so auch in Deutschland (11, 20). Dies bestätigen die erst jüngst veröffentlichten Daten des ersten deutschen Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS), welche zeigen, dass in Deutschland bereits 15 % der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig sind (79) (s. auch 1.6).

Übergewicht stellt den Hauptrisikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zu Herzinfarkt und Schlaganfall dar. Dadurch ist zu erklären, dass es parallel zur o. g. Zunahme der Übergewichts- und Adipositashäufigkeiten auch zu einem Anstieg der Prävalenzen für Diabetes mellitus Typ 2 gekommen ist (95), der mittlerweile sogar die Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen betrifft (5). Dies galt noch vor wenigen Jahren als Rarität.

Angesichts langwieriger, belastender und insbesondere im Fall der Adipositas wenig erfolgreicher Therapieoptionen, verbunden mit einer bereits heute hohen und in Zukunft noch dramatisch steigenden Kostenbelastung der öffentlichen Gesundheitssysteme, wächst die Notwendigkeit, Präventionsmöglichkeiten zu erschließen, insbesondere solche der Primärprävention (14). Dabei scheint es besonders wichtig, sich mit Blick auf praktische wie wissenschaftliche Handlungsoptionen vor Augen zu halten, dass solch drastische Prävalenzanstiege in kurzen Zeiträumen nicht genetisch erklärbar sind. Stattdessen geben epidemiologische, klinische und experimentelle Studien vermehrt Hinweise darauf, dass Expositionen, insbesondere die Ernährung während der pränatalen und frühkindlichen Entwicklung, einen entscheidenden, dauerhaften, geradezu „prägenden“ Einfluss auf die spätere Entstehung von Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und hiermit assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen haben können. Der Einfluss von Ernährungszustand und Stoffwechsel der Schwangeren wurde hierbei insbesondere hinsichtlich eines bereits vorhandenen oder während der Schwangerschaft neu aufgetretenen Diabetes mellitus untersucht. Weiterhin wurde die Rolle der Energiezufuhr bzw.

---

<sup>1</sup> Kapitelbetreuer: Plagemann, Andreas; Dudenhausen, Joachim W.

<sup>2</sup> Bearbeiter: Harder, Thomas; Rodekamp, Elke; Schellong, Karen; Stupin, Jens

<sup>3</sup> Die Förderung des Vorhabens erfolgte aus Mitteln des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) über die Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE).

Art der Ernährung während der neonatalen und frühkindlichen Entwicklung v. a. unter Fokussierung auf die Langzeitwirkungen des Stillens analysiert. Beide Aspekte sind Kernbestandteile eines relativ jungen Forschungsgebietes, welches sich mit der „Perinatalen“ Programmierung“ von Gesundheit und Krankheit im späteren Leben befasst und seit einigen Jahren international zunehmend als Forschungsgegenstand im Mittelpunkt großen Interesses steht.

Ziel dieses Kapitels ist es deshalb, den Themenkomplex „Perinatale Ernährung und frühe kindliche Prägung“ cursorisch darzustellen, ausgewählte Hypothesen und bisherige Studienergebnisse zu referieren und hieraus Vorschläge für die künftige Entwicklung sowohl von Präventionsmaßnahmen als auch von Forschungsaktivitäten abzuleiten.

## 6.2 Ernährung und frühe kindliche Prägung: Das Konzept der „Perinatalen Programmierung“

Das Grundkonzept einer umweltbedingten „Programmierung“ von phänotypischen Merkmalen geht bis auf den Biologen *Lamarck* zurück, der von einer „Vererbung erworbener Eigenschaften“ sprach (81). Der im konzeptionellen Sinne wichtige Begriff der „Prägung“ wurde im verhaltensbiologischen Kontext von *Konrad Lorenz* eingeführt (89). Im Zentrum der gegenwärtigen Diskussion steht v. a. das spezifische Phänomen einer epigenetischen, materno-fetalen Transmission<sup>5</sup> erworbener Eigenschaften infolge perinataler Prägung des Feten bzw. Neugeborenen, d. h. die Ausprägung von Merkmalen, die pränatal angelegt, aber nicht durch das genetische Material vererbt worden sind. In diesem Sinne wurde das Konzept nachhaltig an der Berliner Charité von *Dörner* entwickelt. Bereits Anfang der 70er-Jahre schlug er den Begriff „Perinatale Programmierung“ vor und begründete damit verbunden das Konzept der „funktionellen Teratologie“<sup>6</sup> (37, 38, 39). *Freinkel* griff diese Konzeption auf und erweiterte sie i. S. einer „fuel-mediated teratogenesis“<sup>7</sup>, unter Fokussierung auf die Folgen eines mütterlichen Diabetes mellitus während der Schwangerschaft für die Nachkommen (53). Mit besonderem Blick auf die Folgen der neonatalen und frühkindlichen Ernährung wurde später von *Lucas* der Begriff „nutritional programming“ vorgeschlagen (91). Breite Akzeptanz und internationale Geltung erlangte das Konzept aber erst durch seine Verwendung durch die Arbeitsgruppen um *Hales* und *Barker*, welche allerdings mit einer – inhaltlich vereinfachten – Fixierung an das sog. „small baby syndrome“ verbunden ist (58). Hierunter wird das vermehrte Auftreten von Symptomen des Metabolischen Syndroms im Falle eines „niedrigen Geburtsgewichtes“ verstanden, was insbesondere von den Urhebern dieser Hypothese als Folge einer pränatalen Unterernährung interpretiert wurde.

Allgemein formuliert bezeichnet perinatale Programmierung einen Prozess, bei dem während „kritischer Entwicklungsphasen“ (pränatal/neonatal/frühkindlich) durch Einwirkung von Außenfaktoren, wie Ernährung oder Hormonen, die künftige Funktionsweise von Organen und Organsystemen dauerhaft festgelegt wird, sodass im Falle einer Störung dieser „Programmierung“, also im Falle einer

<sup>4</sup> Perinatal: Im weiteren Sinne Vorgänge, die das ungeborene Kind im Mutterleib und das Neugeborene betreffen und um den Geburtszeitraum herum, also vor bis früh nach der Geburt, stattfinden.

<sup>5</sup> Epigenetische, materno-fetale Transmission bedeutet Übertragung von Eigenschaften auf die Nachkommen, die nicht auf der DNA-Sequenz basiert (griech. „epi“ = an/auf/über/daneben; „genetisch“ = das Erbgut betreffend, nach griech. „génos“ = Nachkommenschaft).

<sup>6</sup> Teratologie: Teilgebiet der Medizin, das sich mit den körperlichen und organischen Fehlbildungen befasst.

<sup>7</sup> Fuel-mediated teratogenesis bedeutet ernährungsbedingte, funktionelle Fehlbildung/Fehlentwicklung.

„Fehlprogrammierung“, daraus im späteren Leben chronische Erkrankungen, z. B. Übergewicht und Diabetes mellitus, entstehen können.

Damit ist Programmierung bzw. Fehlprogrammierung eigentlich eine während kritischer Phasen durch Konditionierung, durch neuro-vegetative „Lernprozesse“ erworbene Funktionsweise bzw. eine programmierte Fehlfunktion (110). Die bislang umfassendste Konzeption zu möglichen Mechanismen perinataler Programmierung und Fehlprogrammierung wurde initial von *Dörner* in Form der bereits o. g. „funktionellen Teratologie“ vorgeschlagen (38). Im Zentrum dieses entwicklungsbiologischen Grundkonzepts steht die Vorstellung, dass im Rahmen des Selbstorganisationsprozesses des Organismus prägende Umwelteinflüsse v. a. über die Konzentrationen von Hormonen oder hormonähnlichen Substanzen, inkl. der Neurotransmitter und Zytokine, an den sich entwickelnden Organismus herangetragen werden und hier insbesondere an das Gehirn. Während kritischer Entwicklungsphasen kommt den Hormonen dabei die Funktion zu, als Organisatoren des Neuro-Endokrino-Immunsystems (NEIS) zu fungieren, das sämtliche fundamentalen Lebensvorgänge wie Fortpflanzung, Informationsaustausch, Immunität und ebenso Körpergewicht und Stoffwechsel lebenslang regelt. Den zentralen Regler des NEIS stellt dabei das Gehirn dar (37, 38, 39).

Die Funktions- und Toleranzbreite, d. h. letztlich die Arbeitsweise der einzelnen Regelsysteme, wird nun in erster Linie durch das genetische Material in den Nervenzellen des Gehirns bestimmt. In kritischen Phasen der Entwicklung können aber vor allem Hormone eine entscheidende Rolle bei der Festlegung dieser späteren Arbeitsweise spielen. Die Menge des jeweiligen Hormons „programmiert“ dabei während kritischer, zeitlich umschriebener Entwicklungsphasen die funktionelle Reaktionsbreite des Reglers im Gehirn, d. h., dass, je mehr oder weniger Hormon während einer kritischen Phase im Körper vorhanden ist, eine höhere oder geringere Konzentration des Hormons im späteren Leben als „normal“ erkannt wird. Auf diese Weise ist eine „Vorprogrammierung“ von Gesundheit und, im Falle übermäßiger oder verminderter Werte, auch eine „Fehlprogrammierung“ möglich, die zu Krankheiten führen kann (110). Eine ganz ähnliche „Sollwertprogrammierung“ gibt es vermutlich ebenso für Nährstoffe, Metabolite, Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine etc. sowie für intrazelluläre Signaltransduktoren bis auf die genomische Ebene.

Für die ernährungsabhängige perinatale Programmierung ist nun entscheidend, dass Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel maßgeblich durch Strukturen im Gehirn, v. a. in Bereichen des Hypothalamus, also dem Zwischenhirn, geregelt werden. Aus dem Körper werden u. a. über die Konzentrationen von Hormonen, wie Leptin und Insulin, Signale an das Zwischenhirn gesendet, die Informationen über Körperfettdepots, die Glucosestoffwechsellage u. a. enthalten (Übersicht bei [96]). Auch diese Regulation unterliegt einer Selbstorganisation, wie oben dargestellt. Beispielhaft soll dies an den Folgen von fetal und neonatal erhöhten Insulinspiegeln erläutert werden, die in ganz typischer Weise bei Kindern übergewichtiger und diabetischer Schwangerer auftreten.

In der Regulation des Glucosestoffwechsels hat Insulin eine singuläre Stellung, da es das einzige blutglucosesenkende Hormon ist. Konsequenterweise kommt ihm offenbar auch eine besondere Rolle bei der ernährungsabhängigen „Programmierung“ bzw. „Prägung“ der lebenslangen Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht zu. Während kritischer pränataler und frühkindlicher Entwicklungsphasen reguliert das Angebot an Glucose und Aminosäuren, die stimulatorisch auf die fetalen bzw. neonatalen insulinsezernierenden pankreatischen Betazellen wirken, die Insulinsekretion. Die Menge des ausgeschütteten Insulins kodeterminiert nun in hypothalamischen Regelzentren den „Sollwert“ der späteren insulinergen Regulation. Jenseits der kritischen Entwicklungsphasen bzw. nach der Geburt wird aus dem primär linearen ein geschlossenes kybernetisches

Regelungssystem. In diesem System wird nun die primär organisatorisch wirkende Größe, d. h. Insulin, zur geregelten Größe. Der während kritischer Entwicklungsphasen „programmierte“ Sollwert für diese Größe bestimmt jetzt – neben dem Substratangebot – die Höhe der Insulinsekretion auf einen Stimulus. Wurde der Fetus während einer kritischen Entwicklungsphase z. B. einer Hyperglykämie ausgesetzt, wie sie bei einem durch die Schwangerschaft ausgelösten Diabetes mellitus (Gestationsdiabetes) auftreten kann, so resultiert hieraus ein fetaler Hyperinsulinismus, der den „Sollwert“ der späteren Insulinsekretion derart verändert, dass das betroffene Individuum im späteren Leben basal und auf einen Stimulus mit einer überhöhten Insulinsekretion antwortet (s. hierzu auch 6.3 und 6.4) (109, 110, 111). All dies impliziert bereits, dass das Konzept der perinatalen Programmierung, insbesondere in Bezug auf die perinatale Ernährung, nicht nur im wissenschaftlich-akademischen Sinne von erheblichem Interesse ist, sondern weitreichende Möglichkeiten der Primärprävention dauerhafter Krankheitsrisiken eröffnet, wie z. B. für Übergewicht und Stoffwechselstörungen.

### 6.3 Einfluss des Ernährungszustands der Schwangeren auf die intrauterine Körpergewichtsentwicklung des Kindes

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

Als Indikator oder Surrogatparameter für den Einfluss des Intrauterinmilieus wird in epidemiologischen Studien häufig das Geburtsgewicht verwendet. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass es in den zurückliegenden 20 bis 30 Jahren in den Bevölkerungen westlicher Industriestaaten zu einem im Verlauf der Evolution des Menschen vermutlich einzigartigen Anstieg des mittleren Geburtsgewichts innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums gekommen ist (s. Tab. 6/1). Hierfür scheint weniger ein akzeleriertes Wachstum als vielmehr eine vermehrte Fettakkumulation beim Neugeborenen verantwortlich zu sein (12, 61, 67). Ein besonders bemerkenswerter Anstieg der Geburtsgewichte ist in Deutschland für die neuen Länder zu verzeichnen (67). In dieser Population nahm das mittlere Geburtsgewicht in einem Zeitraum von nur 12 Jahren um 151 g zu (s. Tab. 6/1). Diese Entwicklung ist umso beeindruckender, als Daten aus den alten Ländern auf einen im europäischen Vergleich eher

**Tabelle 6/1:** Zunahmen mittlerer Geburtsgewichte in den USA, Kanada und Europa

Studie	Population	Geburtsjahrgänge	Zunahme des mittleren Geburtsgewichts über den Beobachtungszeitraum	Zunahme des mittleren Geburtsgewichts kalkuliert pro Dekade
Catalano et al. (22)	USA	1975–2003	116 g	41 g
Kramer et al. (77)	Kanada	1978–1996	57 g	32 g
Hesse et al. (67)	Deutschland (NL*)	1985–1997	151 g	126 g
Orskou et al. (102)	Dänemark	1990–1999	62 g	69 g
Rooth (120)	Europa**	1978–1998	45–95 g	22–48 g
Surkan et al. (134)	Schweden	1992–2001	35 g	39 g

\* NL: neue Länder

\*\* inkl. Hessen für die alten Länder

moderaten Anstieg von 45 g in 20 Jahren hinweisen (120). Dies dürfte, wie von den Autoren selbst vermutet, auf eine rasante Veränderung der Lebensbedingungen auf dem Gebiet der ehemaligen DDR nach der Vereinigung der beiden deutschen Staaten zurückzuführen sein, die offenbar über die Schwangere auch ganz entscheidend für das Geburtsgewicht des Neugeborenen und insofern dessen spätere Gesundheit ist (61, 67).

Die Daten zeigen, dass es pro Dekade zu einem, evolutionsbiologisch vermutlich einmaligen, Anstieg der mittleren Geburtsgewichte von bis zu 126 g gekommen ist. Da es in einem derart kurzen Zeitraum von 20 bis 30 Jahren nicht zu einer wesentlichen Veränderung des Genpools in der Bevölkerung einer Vielzahl von Staaten gekommen sein kann, sodass genetische Faktoren diesen Geburtsgewichtsanstieg erklären könnten, müssen nicht genetische Ursachen hierfür verantwortlich sein.

Tatsächlich bestimmt offenbar das Intrauterinmilieu in weit größerem Ausmaß als genetische Faktoren das Geburtsgewicht, wie z. B. eine britische Studie an Kindern, die durch sog. „Leihmütter“ ausgetragen wurden, eindrucksvoll zeigt (17). Hierbei fand sich, dass der Body Mass Index der Leihmutter, die das Kind ausgetragen hatte, stärker positiv zum Geburtsgewicht des Kindes korreliert war als das Gewicht der natürlichen („Spender-“) Mutter. An erster Stelle kommt als Ursache hierfür der Ernährungszustand der Schwangeren infrage. So ist das Makrosomierisiko, d. h., das Risiko für ein Geburtsgewicht > 4 000 g bzw. > 4 500 g (s. Tab. 6/2), bei Kindern adipöser Frauen mehr als verdoppelt, bei Kindern massiv adipöser Frauen sogar mehr als verdreifacht (24). Je mehr eine übergewichtige Frau in der Schwangerschaft an Gewicht zunimmt, desto höher ist der prozentuale Körperfettanteil ihres Neugeborenen (124). Damit verbunden erhöht Adipositas während der Schwangerschaft das Risiko für Komplikationen bei der Geburt für Mutter und Kind. Zum einen entwickelt eine adipöse Schwangere mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einen Gestationsdiabetes (122) oder eine Präeklampsie<sup>8</sup> (24). Darüber hinaus führt Adipositas in der Schwangerschaft zu erheblichen peripartalen<sup>9</sup> Risiken wie z. B. einer erhöhten Kaiserschnitttrate (24, 122), einer erhöhten Zahl operativer vaginaler Entbindungen (24), einer erhöhten Wund- und Genitaltraktinfektionsrate (122), einer mehr als verdoppelten Schulterdystokie<sup>10</sup>, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit postpartaler Hämorrhagien<sup>11</sup> und einer erhöhten Frühgeburtenrate (24). Neugeborene Kinder adipöser Mütter haben ein erhöhtes Risiko von APGAR-Werten<sup>12</sup> < 7 (24, 122). Auch die Totgeburtenrate (24, 122) und die frühneonatale Mortalität sind erhöht (24).

Dass es sich hierbei potenziell um ein gesundheitspolitisches Problem erheblichen Ausmaßes auch in Deutschland handelt, bestätigen jüngste Daten, die zeigen, dass bereits jede dritte bis vierte Frau im gebärfähigen Alter übergewichtig ist (20).

Ebenso korreliert die Körpergewichtszunahme während der Schwangerschaft, auch unabhängig vom Ausgangsgewicht, positiv mit dem Geburtsgewicht des Kindes (12, 22, 55). Eine Anzahl von epidemiologischen Studien – auch in Deutschland (12) – hat gezeigt, dass eine übermäßige

<sup>8</sup> Präeklampsie: schwangerschaftsbedingter Bluthochdruck mit Proteinausscheidung im Urin und Flüssigkeitseinlagerung im Körper

<sup>9</sup> Peripartal: Im weiteren Sinne Vorgänge, die die Mutter betreffen und um den Geburtszeitraum herum, also vor bis früh nach der Geburt, stattfinden.

<sup>10</sup> Bei der Schulterdystokie handelt es sich um eine Störung im Geburtsverlauf, bei der die Geburt der Schulter des Kindes behindert ist. Die Schulterdystokie stellt einen geburtshilflichen Notfall dar.

<sup>11</sup> Hämorrhagie: Austreten von Blut aus dem Blutgefäß in umliegendes Gewebe

<sup>12</sup> APGAR-Werte: Punkteschema zur Beurteilung des klinischen Zustandes eines Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt. Hierbei werden fünf Vitalzeichen mithilfe von Punkten nach einer, 5 und 10 Minute(n) bewertet. Es werden pro Beurteilungskriterium 0 bis 2 Punkte vergeben, sodass in der Summe maximal 10 Punkte erreicht werden können.

Gewichtszunahme während der Schwangerschaft das Risiko für Makrosomie auf das 2- bis 3-Fache erhöht (s. Tab. 6/2). Dabei lässt sich nach *Bergmann et al.* (13) für Deutschland insgesamt zusammenfassen, dass in den letzten 20 Jahren die durchschnittliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft signifikant um mehr als 2 kg angestiegen ist.

**Tabelle 6/2:** Beobachtete Zusammenhänge zwischen „übermäßiger“ Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und Makrosomierisiko

Quelle	Jahr	Land	Definition der übermäßigen Gewichtszunahme	Definition der Makrosomie	OR (95 % CI) für Makrosomie*
Edwards et al. (43)	1996	USA	> 16 kg	Geburtsgewicht > 4 000 g	2,4 (1,3 – 4,7)
Thorsdóttir et al. (136)	2002	Island	17,9 – 20,8 kg	Geburtsgewicht > 4 500 g	3,54 (1,26 – 9,97)
Bergmann et al. (12)	2003	Deutschland	≥ 16 kg	Geburtsgewicht ≥ 4 000 g	3,37 (3,22 – 3,53)
Hedderson et al. (64)	2006	USA	BMI ≤ 29: über IOM**; BMI > 29: > 11,5 kg	Geburtsgewicht > 4 500 g	2,98 (2,16 – 4,26)
Helms et al. (66)	2006	USA	über IOM**	Geburtsgewicht > 4 000 g	1,90 (1,86 – 1,93)

\* OR: odds ratio; 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

\*\* IOM, Institute of Medicine (70); empfohlene Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, gestaffelt nach dem BMI vor der Schwangerschaft: 12,5 – 18,0 kg bei BMI < 19,8; 11,5 – 16,0 kg bei BMI 19,8 – 26,0; 7,0 – 11,5 kg bei BMI > 26,0 – 29,0

Für den phänomenologischen Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem Risiko für ein Übergewicht bereits beim Neugeborenen dürfte die Energiezufuhr der Mutter während der Schwangerschaft eine entscheidende Rolle spielen. Es stellt sich daher die Frage, welche empirischen Daten für einen Einfluss der Schwangerenernährung auf das Geburtsgewicht sprechen.

Am einfachsten lässt sich diese Frage anhand der beiden ernährungsphysiologischen Extremsituationen untersuchen, d. h. den möglichen Folgen einer zu niedrigen oder zu hohen Energiezufuhr der werdenden Mutter. Bemerkenswerterweise weist die überwiegende Zahl der bisher publizierten Studien darauf hin, dass eine zu geringe Energiezufuhr der Schwangeren einen vergleichsweise geringen Einfluss auf das Geburtsgewicht hat. Dies wurde auch durch eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit bestätigt, insbesondere anhand randomisierter klinischer Studien (97). Der Fetus ist also hinsichtlich seiner Gewichtsentwicklung offenbar in gewissem Umfang vor mütterlicher Mangelernährung geschützt.<sup>13</sup>

Im Gegensatz dazu existiert eine Vielzahl von Befunden, die dafür sprechen, dass eine zu hohe mütterliche Energiezufuhr – unabhängig davon, ob diese permanent oder erst während der Schwangerschaft auftritt – einen deutlichen Einfluss auf das Geburtsgewicht des Kindes hat. Ein besonders gut untersuchtes Beispiel hierfür stellt die Exposition des Feten gegenüber einem Diabetes mellitus der Schwangeren dar. Diabetische Stoffwechselstörungen während der Schwangerschaft können als Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 oder Gestationsdiabetes (GDM) auftreten. Während die beiden erstgenannten Erkrankungen bereits vor der Schwangerschaft vorliegen, wird als GDM

<sup>13</sup> Zu den Langzeitfolgen s. 6.4.1

jeder Diabetes mellitus definiert, welcher erstmals während einer Schwangerschaft diagnostiziert wird (145).

Die Manifestation eines GDM stellt offenbar v. a. die Folge einer gestörten peripheren Glucoseverwertung i. S. einer Insulinresistenz dar, die sich bei prädisponierten Frauen vor dem Hintergrund einer in der Schwangerschaft auch physiologischerweise verminderten Insulinsensitivität entwickelt. Die Häufigkeit des GDM hat mittlerweile v. a. in den westlichen Industrieländern epidemische Ausmaße erreicht, sodass man von einer Zivilisationskrankheit in der Schwangerschaft sprechen kann. Weltweit ist es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenzen gekommen (30, 44, 54, 75, 140). Dies ist v. a. als Folge der weltweit ansteigenden Übergewichtsprävalenzen und des bekannten Zusammenhangs zwischen Übergewicht, Insulinresistenz und diabetischer Stoffwechsellage anzusehen.

In Deutschland ging man seit Langem auf der Basis von Daten aus Perinatalerhebungen von einer Häufigkeit des GDM von unter 1 % aus (57). Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass es sich hierbei um eine starke Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz handelt, aufgrund des noch immer fehlenden generellen Glucoseintoleranzscreenings. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei bis zu 20 % aller Schwangeren in Deutschland ein GDM besteht (44, 75), wobei allerdings aufgrund des fehlenden generellen Screenings nur jede zehnte betroffene Frau erkannt und damit auch behandelt wird (18). Da Übergewicht ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung eines GDM ist (55), muss davon ausgegangen werden, dass die steigenden Übergewichtsprävalenzen (s. 6.1) dieses ohnehin gravierende Problem noch kontinuierlich verstärken werden.

Frauen, die einen GDM entwickelt haben, tragen ein 10-fach erhöhtes Risiko, später an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (85). Die Prävalenzen für Diabetes mellitus Typ 2 liegen 8 bis 18 Jahre nach gestationsdiabetischen Schwangerschaften zwischen 26 % und 65 % (84, 85, 94). Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass nahezu jede gestationsdiabetische Schwangere im Verlauf des weiteren Lebens einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln wird (141). Darüber hinaus geht der unbehandelte bzw. unzureichend behandelte GDM v. a. mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einher (27, 71, 83).

Kinder diabetischer Mütter weisen deutlich erhöhte mittlere Geburtsgewichte (21, 27, 57, 82) und ein z. T. dramatisch erhöhtes Makrosomierisiko auf (21, 27, 57, 80, 82, 86). Die diesem Phänomen zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen wurden bereits 1954 von *Pedersen* (107) postuliert und nachfolgend vielfach bestätigt (140). Grundlage dessen ist zum einen die dem Konzentrationsgradienten folgende freie Permeabilität der Plazentaschranke für Glucose sowie die Impermeabilität derselben für Insulin. Infolgedessen führt eine Hyperglykämie der Schwangeren zu einer fetalen Hyperglykämie, welche einen fetalen Hyperinsulinismus induziert. Dieser fetale Hyperinsulinismus wiederum ist für die vermehrte Fettakkumulation *in utero* und damit für die Makrosomie verantwortlich. Der Energiebedarf eines Feten, also eines ungeborenen Kindes, wird nahezu ausschließlich durch Glucose gedeckt (140, 141). Die Höhe der Glucosekonzentration des Feten wiederum wird vorwiegend von der Höhe des mütterlichen Glucosespiegels bestimmt, wobei sich mütterliche Glucosespitzen innerhalb weniger Minuten im Kind widerspiegeln. Im Kind führen diese erhöhten Glucosekonzentrationen zu einer vermehrten Produktion und Ausschüttung des Hormons Insulin, das während der Fetalzeit das wichtigste Wachstumshormon ist, aber auch bereits beim Feten v. a. die Fettakkumulation stimuliert. Dies führt dazu, dass wiederholt oder sogar kontinuierlich auftretende hohe Blutglucosekonzentrationen bei der Mutter, wie sie für Schwangerschaften mit Diabetes typisch sind, zu höheren Geburtsgewichten führen. Zusammengefasst führt die Exposition des

Feten gegenüber einem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft zu einer Überversorgung des Feten mit Glucose und damit de facto zu einer „Zuckermast“ des Ungeborenen. Folgerichtig werden positive Korrelationen zwischen den Blutglucosekonzentrationen der Schwangeren und dem neonatalen Körperfettgehalt der Kinder beobachtet, deren Mütter während der Schwangerschaft an Diabetes mellitus (GDM) erkrankt sind (23). Bemerkenswerterweise bestehen derartige Korrelationen auch innerhalb des „normalen“ Blutzuckerbereiches: Selbst bei nicht diabetischen Schwangeren liegt eine positive Beziehung zwischen der Blutglucosekonzentration und dem Makrosomierisiko vor (52, 78, 135).

Makrosomie stellt eine wichtige Ursache für die bereits erwähnte erhöhte neonatale Morbidität bei Kindern diabetischer Mütter dar. So gehen Geburten makrosomer Neugeborener gehäuft mit Komplikationen wie z. B. Schulterdystokien und Plexuspareesen<sup>14</sup> einher (87). Populationsbezogen muss daher prognostiziert werden, dass es angesichts des o. g. rasanten Anstiegs der mittleren Geburtsgewichte in vielen Industrieländern mittelfristig auch zu einem deutlichen Anstieg der perinatalen und peripartalen Komplikationsraten kommen wird. Tatsächlich hat sich die auf Adipositas zurückzuführende Schnittentbindungsrate (Sectio caesarea) von Beginn der 80er- bis Ende der 90er-Jahre mehr als verdreifacht (90). In ähnlicher Weise haben sich in diesem Zeitraum die auf Übergewicht zurückzuführenden Gestationsdiabetesraten mindestens mehr als verdoppelt, und auch die Geburten mit large for gestational age (LGA)-Neugeborenen<sup>15</sup>, die auf mütterliche Adipositas zurückzuführen sind, sind auf das Dreifache angestiegen (90). Langfristig gesehen könnte dies, z. B. infolge einer in dem Fall tatsächlich medizinisch indizierten Zunahme der Schnittentbindungsraten zur Vermeidung der geschilderten Komplikationen, sogar zu einer generellen Änderung der geburtshilflichen Praxis führen, mit allen hiermit verbundenen gesundheitlichen, gesellschaftlichen und ökonomischen Folgen.

Die Folgen eines GDM lassen sich durch eine frühzeitige Erkennung und adäquate Therapie aber auch verhindern (27, 82, 83, 118, 140). Eine intensiviertere Therapie eines Gestationsdiabetes führt zu einer deutlichen Verringerung des Auftretens einer Makrosomie und hiermit assoziierter Komplikationen wie Schulterdystokien oder Totgeburt (82). Erst kürzlich konnte dies erneut in zwei umfangreichen Studien bestätigt werden. So verglichen *Langer et al.* (83) die Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen von Müttern mit erkanntem und therapiertem GDM mit jener von Neugeborenen von Müttern mit unerkanntem und deshalb nicht behandeltem GDM. Bei einer adäquaten Therapie unterscheiden sich Neugeborene von Müttern mit GDM hinsichtlich Mortalität und Morbidität nicht von Neugeborenen nicht diabetischer Mütter, während Neugeborene unbehandelter diabetischer Mütter eine erhöhte Mortalität und Morbidität mit Makrosomie, Hypoglykämie, Erythrozytose<sup>16</sup> und Hyperbilirubinämie<sup>17</sup> zeigen. Diese Daten werden eindrucksvoll durch die Ergebnisse der ersten randomisierten klinischen Studie zu dieser Fragestellung unterstützt (27). Hier wiesen neugeborene Kinder von therapierten Müttern mit GDM signifikant geringere, also normalisierte Geburtsgewichte und eine halbierte, praktisch ebenfalls normalisierte Makrosomierate sowie eine um 75 % verringerte perinatale Komplikationsrate auf, im Vergleich zu Kindern von nicht therapierten Frauen mit GDM (s. Abb. 6/1). Und dies bei nahezu signifikanter Reduktion sogar der perinatalen Mortalität.

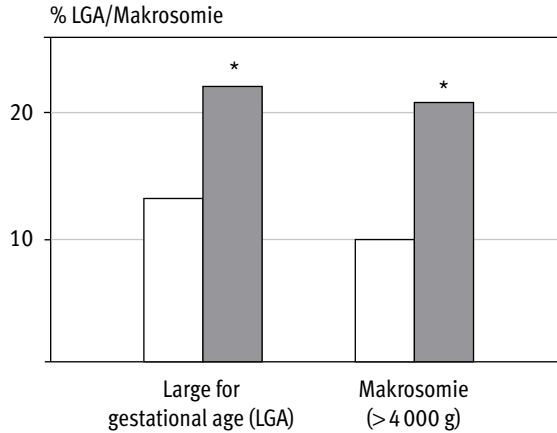
<sup>14</sup> Plexusparese: Lähmung aufgrund der Schädigung mehrerer oder aller Nerven eines Nervenplexus, z. B. Armplexus bei Schädigung des Plexus brachialis. Plexus brachialis: Gruppe von fünf großen Nerven, die zwischen den Wirbelkörpern des Halses aus dem Rückenmark entspringen und für die Bewegungen und Empfindungen des Armes verantwortlich sind.

<sup>15</sup> Large for gestational age (LGA)-Neugeborenes: Bezeichnung für den gemäß der Schwangerschaftswoche zu großen bzw. zu schweren Fetus

<sup>16</sup> Erythrozytose: erhöhte Erythrozytenzahlen im Blut

<sup>17</sup> Hyperbilirubinämie: Erhöhung der Konzentration des Gallenfarbstoffs im Blut





**Abbildung 6/1:** Einfluss adäquater Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes auf die Häufigkeit der von LGA bzw. Makrosomie betroffenen Nachkommen bei Geburt (\*  $p < 0,001$ ) (27) (graue Säulen: nicht behandelter, weiße Säulen: behandelter Gestationsdiabetes)

Weitere Erkenntnisse sind v. a. aus der prospektiven multizentrischen „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome“ (HAPO-)Studie zu erwarten (59), deren soeben veröffentlichte erste Ergebnisse die beschriebenen Zusammenhänge zwischen mütterlicher Glykämie und fetaler Entwicklung voll bestätigt haben.

Über die o. g. unmittelbar peri- und neonatalen Risiken hinaus haben Nachkommen von Müttern mit Diabetes mellitus und makrosom geborene Kinder offensichtlich aber auch im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung chronischer Erkrankungen, auf das im Abschnitt 6.4 näher eingegangen werden soll.

## 6.4 Einfluss der pränatalen und neonatalen Energiezufuhr auf die langfristige Entwicklung von Körpergewicht und Stoffwechsel des Kindes

### 6.4.1 Langzeiteinflüsse der pränatalen Energiezufuhr

Bereits vor mehr als 30 Jahren fanden sich Hinweise darauf, dass der pränatalen Ernährung bzw. Energiezufuhr eine erhebliche langfristige Bedeutung für die Entwicklung von Körpergewicht und Glucosestoffwechsel zukommt. So zeigten Nachkommen von Müttern, die sich während der deutschen Belagerung im Winter 1944/45, dem sog. „holländischen Hungerwinter“, im ersten oder zweiten Trimester der Schwangerschaft befanden und somit in der frühen Schwangerschaft einer extremen Unterernährung ausgesetzt waren, im jungen Erwachsenenalter erhöhte Adipositasprävalenzen (117). Die Adipositashäufigkeit war aber sogar vermindert, wenn die Mutter dieser Hungersituation während des dritten Trimesters der Schwangerschaft oder in den ersten fünf Monaten *post partum* ausgesetzt war. Relativiert wird die potenzielle Bedeutung der pränatalen Ernährung für diese Zusammenhänge auch durch Daten aus Nachuntersuchungen von Personen, deren Mütter infolge der

Blockade von Leningrad (1941–1944) einer sowohl quantitativ als auch qualitativ relativ exakt erfassten Unterernährung während der Schwangerschaft ausgesetzt waren (ca. 300 kcal/Tag; 1,2 MJ/Tag; nahezu proteinfrei) und die im Erwachsenenalter keinerlei Hinweise auf ein erhöhtes adipogenes oder diabetogenes Risiko zeigten (130). Im Zusammenhang betrachtet spricht dies für ein erhöhtes Langzeitrisko nach frühfetalen Energiemangelexposition und ein verringertes Risiko nach spätfetalen und v. a. frühpostnataler Energierestriktion. Dementsprechende Befunde wurden schon von *Dörner* an deutschen Geburtskohorten der Kriegs- bzw. Nachkriegszeit erhoben (36).

Hiervon ausgehend soll im Folgenden ein Überblick über die weitere epidemiologisch-klinische Datenlage zu den möglichen Langzeiteinflüssen der pränatalen Energiezufuhr auf die langfristige Körpergewichts- und Stoffwechsellentwicklung des Kindes gegeben werden.

#### 6.4.1.1 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und Gewichtsentwicklung des Kindes

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigen, dass eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, wie sie insbesondere infolge übermäßiger Energieaufnahme der werdenden Mutter auftritt, zu einem Anstieg des Übergewichtsrisikos beim Kind im späteren Leben um 60 % bis 70 % führen kann (s. Tab. 6/3).

**Tabelle 6/3:** Studien zur Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und dem späteren Übergewichtsrisiko des Kindes

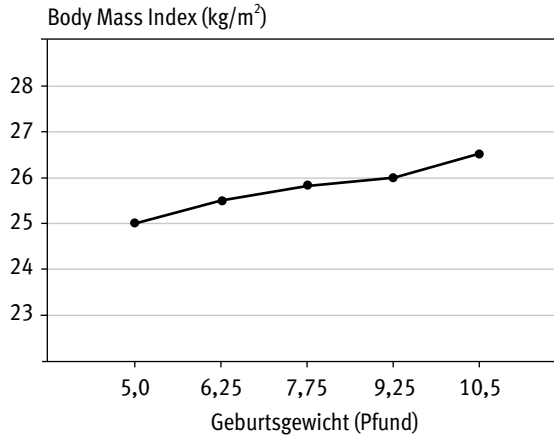
Studie	Publi- kations- jahr	Land	n*	Definition des Über- gewichts	Alter der Nach- kommen (Jahre)	Hauptergebnis
Seidman et al. (123)	1996	Israel	11 428	BMI >90. Perzentile	17	Gewichtszunahme > 16 kg ist assoziiert mit erhöhtem Über- gewichtsrisiko des Kindes**
Sharma et al. (125)	2005	USA	165 013	BMI >95. Perzentile	2–4	Positive Assoziation der Gewichts- zunahme mit Übergewichtswahr- scheinlichkeit des Kindes
Oken et al. (101)	2007	USA	1 044	BMI >95. Perzentile	3	Übermäßige Gewichtszunahme ist assoziiert mit erhöhtem Über- gewichtsrisiko des Kindes***

\* n = Anzahl der Probanden

\*\* adjustierte odds ratio (95 % Konfidenzintervall): 1,70 (1,31–2,20) (Jungen) bzw. 1,74 (1,28–2,36) (Mädchen)

\*\*\* übermäßige Gewichtszunahme bezogen auf die Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM; s. Tab. 6/2) zzgl. einer von den Autoren verwendeten Obergrenze für adipöse Frauen (maximal 11,5 kg bei einem BMI > 29,0); adjustierte odds ratio (95 % Konfidenzintervall): 1,66 (1,31–2,12)

Wie oben dargestellt (s. Abschnitt 6.3, vgl. auch Tab. 6/2), kann eine übermäßige Gewichtszunahme der Schwangeren zu einem erhöhten Geburtsgewicht des Kindes führen. Offensichtlich besteht aber eine Assoziation zwischen erhöhtem Geburtsgewicht und dem späteren Übergewichtsrisiko. Tatsächlich zeigen eine Reihe epidemiologischer Studien (28, 129, 131), dass das Geburtsgewicht positiv mit dem relativen Körpergewicht im Erwachsenenalter korreliert. So korrelierte z. B. in der



**Abbildung 6/2:** Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und relativem Körpergewicht im Erwachsenenalter (gemessen als Body Mass Index, BMI) (28)

Kohortenstudie von *Curhan et al.* (28) mit 22 846 Probanden das Geburtsgewicht linear positiv zum relativen Körpergewicht im Alter von 60 bis 65 Jahren (s. Abb. 6/2).

Ein systematischer Review der bisher publizierten Literatur zu dem Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Übergewichtsrisiko im späteren Leben ergab, dass in 89 % der Studien ein positiv linearer Zusammenhang gefunden wurde. D. h., auf der Basis von 35 Studien aus 16 Ländern auf vier Kontinenten mit insgesamt 980 450 Personen wurde bestätigt, dass ein höheres Geburtsgewicht mit einem erhöhten Übergewichtsrisiko im späteren Leben assoziiert ist (63) (s. Tab. 6/4). Nur in drei Studien fanden sich Hinweise dafür, dass, wie häufig gemäß der „small baby syndrome hypothesis“ (s. 6.2) behauptet, ein vermindertes Geburtsgewicht mit einem erhöhten Übergewichtsrisiko einhergeht. Diese drei Studien beschrieben eine gleichartige Risikoerhöhung bei untergewichtigen wie auch makrosomen Neugeborenen, sodass ein u-förmiger Zusammenhang resultierte. In keiner Studie wurde jedoch eine linear inverse Beziehung beobachtet.

**Tabelle 6/4:** Systematischer Review der publizierten Literatur zum Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterem Übergewichtsrisiko des Kindes (1966 – 2006) (63)<sup>18</sup>

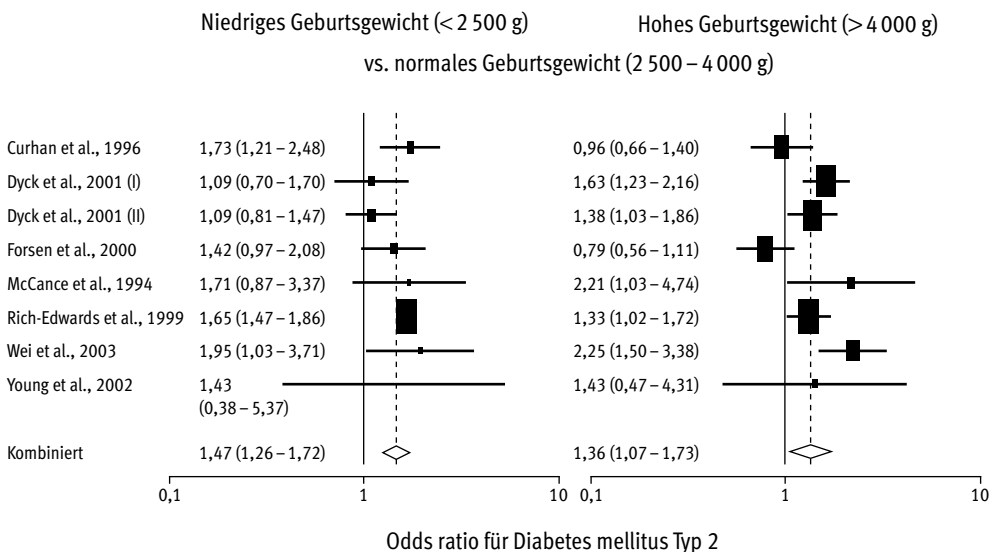
Richtung des Zusammenhanges zwischen Geburtsgewicht und Übergewichtsrisiko im späteren Leben	Anzahl der Publikationen	Angaben in % aller Studien
positiv	31	89
invers	0	0
u-förmig	3	8
kein Zusammenhang	1	3

<sup>18</sup> Systematische Datenbanksuche in Medline und Embase (1966 – 2006) mit den Suchbegriffen „birth weight“, „overweight“, „obesity“ und „adiposity“ ergab 1 388 Einträge, die 35 relevante Studien aus 16 Ländern von vier Kontinenten mit insgesamt 980 450 Probanden enthielten.

Damit stehen diese Befunde insbesondere im Widerspruch zur sog. „mismatch“-Hypothese, nach der für die weltweiten Anstiege der Häufigkeiten von Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 v. a. eine pränatale Unterernährung mit vermindertem Geburtsgewicht, gefolgt von westlichem Lebensstil im Erwachsenenalter verantwortlich zu machen sei (56). Sie zeigen vielmehr, dass offenbar pränatale Überernährung mit erhöhtem Geburtsgewicht einen weitaus bedeutsameren, unabhängigen und gut reproduzierbaren Risikofaktor für Übergewicht im späteren Leben darstellt, zumindest in den westlichen Industrieländern, der zugleich aber primärpräventiven Maßnahmen zugänglich ist (vgl. hierzu 6.3).

#### 6.4.1.2 Geburtsgewicht und Risiko für Diabetes mellitus Typ 2

Da Übergewicht ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 ist, wäre zu erwarten, dass auch ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht, als Indikator der pränatalen Energiezufuhr, und dem späteren Typ-2-Diabetesrisiko existiert. Tatsächlich zeigt eine kürzlich publizierte Meta-Analyse, dass dieser Zusammenhang nicht linear invers ist, wie häufig behauptet, sondern u-förmig über alle bisher publizierten Studien (62). Damit weisen sowohl Kinder mit niedrigem als auch solche mit hohem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko auf, später einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (s. Abb. 6/3). In der Abbildung 6/3 wird das relative Risiko (odds ratio mit 95 % Konfidenzintervall) für Diabetes mellitus Typ 2 bei Personen mit einem Geburtsgewicht  $< 2\,500\text{ g}$  (links) und  $> 4\,000\text{ g}$  (rechts) dargestellt, verglichen mit Personen mit einem Geburtsgewicht zwischen  $2\,500\text{ g}$  und  $4\,000\text{ g}$  aus insgesamt acht hierzu publizierten und quantitativ auswertbaren und zusammenfassbaren Studien (62). Sowohl ein niedriges als auch ein hohes Geburtsgewicht führen hiernach zu einem um ca. 40 % erhöhten Risiko, im späteren Leben an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken.



**Abbildung 6/3:** Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (62)

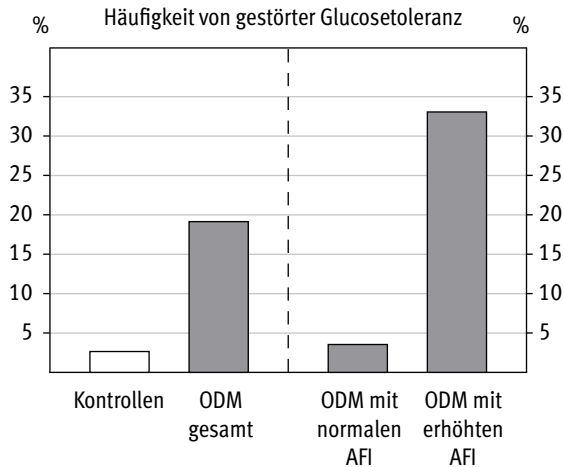
Wiederum stellt sich die Frage, welche Hinweise dafür existieren, dass hinter der phänomenologischen Beobachtung eines erhöhten Risikos für die Entstehung von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 nach hohem Geburtsgewicht tatsächlich eine erhöhte pränatale Energiezufuhr steht, i. S. einer perinatalen ernährungsabhängigen Programmierung.

Modellhaft ist hier wiederum der Langzeiteinfluss des Stoffwechsels der Schwangeren am Beispiel eines Diabetes mellitus während der Schwangerschaft am besten untersucht. Kinder von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft haben nicht nur ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hohen Geburtsgewichts (vgl. hierzu 6.3), sondern zeigen darüber hinaus im späteren Leben vermehrt Übergewicht und damit assoziierte Erkrankungen wie diabetische Stoffwechselstörungen (29, 53, 108, 113, 114, 126, 127, 138). Epidemiologische, klinische und experimentelle Befunde weisen zum einen darauf hin, dass diese Folgen sogar unabhängig von genetischen Prädispositionen auftreten. So fanden z. B. *Dabelea et al.* bei Pima-Indianern, einer Population mit einem sehr hohen genetischen Risiko für Adipositas und Diabetes Typ 2, dass innerhalb von Geschwisterpaaren das Adipositas- und Diabetesrisiko bei demjenigen Geschwister höher war, welches bei identischen Vätern aus einer Schwangerschaft stammte, in der die Mutter einen Diabetes entwickelt hatte (29). Diese Daten werden u. a. durch Befunde unterstützt, die zeigen, dass erhöhte Übergewichtsprävalenzen bei Kindern diabetischer Mütter auch unabhängig vom Typ des mütterlichen Diabetes auftreten, d. h. unabhängig davon, ob ein GDM, Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 in der Schwangerschaft vorlag (113, 142).

Zum anderen gibt es aus epidemiologisch-klinischen Studien deutliche Befunde dahingehend, dass ein fetaler Hyperinsulinismus für die beobachteten Langzeitriskien eine entscheidende Rolle spielt. So fanden z. B. *Metzger et al.*, dass Kinder von Müttern mit Diabetes mellitus dann im späteren Leben vermehrt eine gestörte Glucosetoleranz entwickelten (mit einer auf Alter, Geschlecht und BMI adjustierten odds ratio von 3,6 [95 % CI 1,25–10,5]), wenn sie einen fetalen Hyperinsulinismus aufwiesen. Hatten die Kinder demgegenüber einen normalen fetalen Insulinspiegel, da die Mütter aufgrund einer guten Kontrolle ihrer Erkrankung eine normale Blutglucosekonzentration aufwiesen, war bei den Kindern im späteren Leben die Häufigkeit einer gestörter Glucosetoleranz auf dem Niveau der Kontrollgruppe (127) (s. Abb. 6/4).

Die Darstellung zeigt, dass eine Therapie des mütterlichen Diabetes mellitus in der Schwangerschaft, welche zu einer Normalisierung der Fruchtwasserinsulinspiegel (AFI) führt, die Häufigkeit einer gestörten Glucosetoleranz bei den Nachkommen im Kindes- und Jugendalter auf das Niveau der Kontrollgruppe zu reduzieren vermag, während Nachkommen von Frauen mit schlecht eingestelltem Diabetes und dadurch erhöhten AFI-Werten später gehäuft eine gestörte Glucosetoleranz entwickeln.

Die Hypothese, dass dem durch die Hyperglykämie der Mutter induzierten Hyperinsulinismus des Feten eine kausale Rolle bei der Entstehung von Übergewicht und diabetischen Stoffwechselstörungen bei den Nachkommen diabetischer Mütter zukommt, wird durch tierexperimentelle Daten unterstützt. Darüber hinaus zeigen diese Experimentalstudien mögliche pathophysiologische Mechanismen auf, die dem Geschehen zugrunde liegen könnten. So führt im Rattenmodell die Induktion einer mütterlichen Gestationshyperglykämie bei den Nachkommen zur Entstehung von Übergewicht, gestörter Glucosetoleranz, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz im Jugend- und Erwachsenenalter (1, 41, 100). Ursache hierfür scheint, i. S. der eingangs beschriebenen Mechanismen (vgl. 6.2), eine perinatale Fehlprogrammierung zentralnervöser Regelsysteme von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel zu sein (Übersichten bei 109, 110, 111). Es gibt darüber hinaus sowohl tierexperimentelle als auch epidemiologische Hinweise darauf, dass eine pränatale Exposition



**Abbildung 6/4:** Häufigkeiten von gestörter Glucosetoleranz bei jugendlichen Nachkommen von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft (offspring of diabetic mothers, ODM) und Kindern von nichtdiabetischen Müttern (Kontrollen; links), sowie bei ODM mit normalen Fruchtwasserinsulinspiegeln (amniotic fluid insulin, AFI) bzw. mit erhöhten AFI (127)

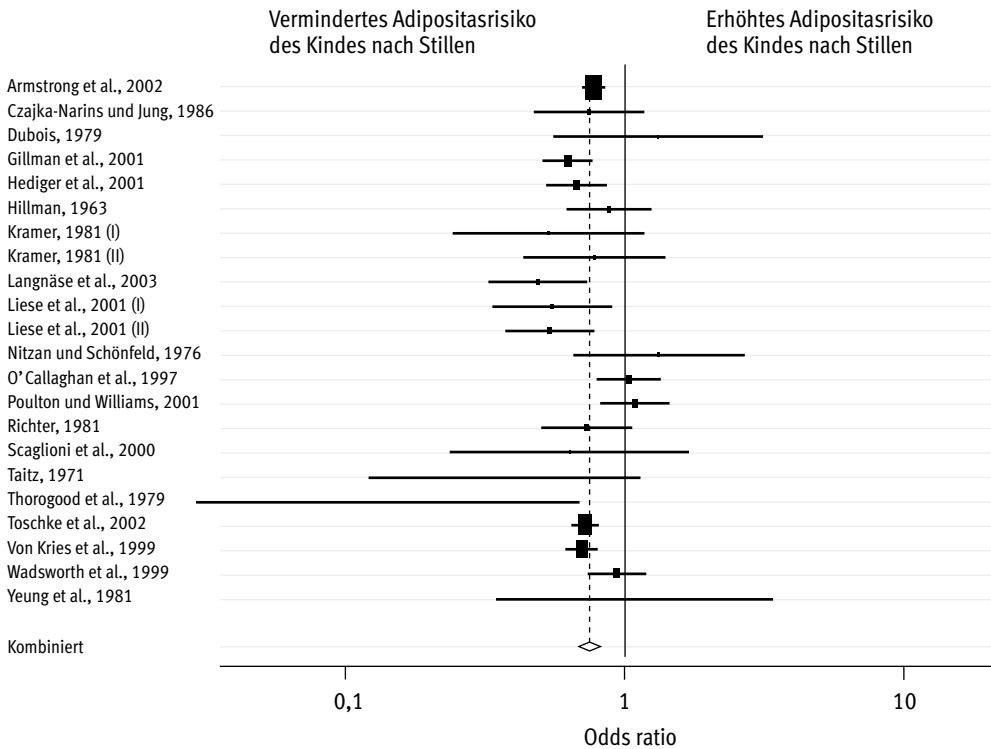
gegenüber einem Diabetes der Mutter sogar das Risiko des Kindes erhöhen kann, einen Diabetes mellitus Typ 1 zu entwickeln (Übersichten bei 41, 110).

Studien aus verschiedenen europäischen Ländern und den USA belegen seit über 30 Jahren erhöhte Übergewichtsprävalenzen bei Kindern diabetischer Mütter (10, 19, 48, 108, 113, 121, 126). Dies zeigt, dass die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft zumindest in Bezug auf die Langzeitriskien, die für diese Kinder bestehen, nicht ausgeschöpft sind.

Wenn aber die pränatale Energiezufuhr derartige Folgen für langfristige Gesundheitsrisiken des Kindes hat, liegt es nahe zu vermuten, dass solche Einflüsse auch hinsichtlich der neonatalen und frühkindlichen Ernährung vorliegen könnten.

#### 6.4.2 Langzeiteinflüsse der neonatalen Energiezufuhr

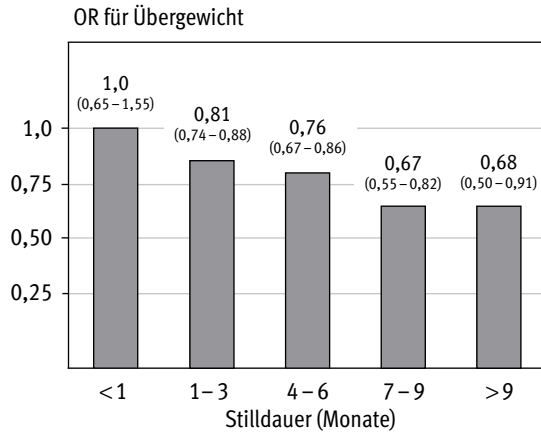
Erste wissenschaftliche Ergebnisse von Untersuchungen, die der Frage nachgingen, ob die neonatale Energiezufuhr bzw. Art der Ernährung einen langfristigen Einfluss auf die Körpergewichtsentwicklung des Kindes haben, wurden bereits vor fast 80 Jahren veröffentlicht (68). Seitdem ist eine Reihe von Publikationen erschienen, die darauf hinweisen, dass Stillen im Vergleich zu Formulaernährung das Übergewichtsrisko und insbesondere auch das Risiko von Folgeerkrankungen (Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Krankheiten) um 25 % bis 40 % vermindern kann. So zeigte eine Meta-Analyse aus 23 Studien, dass Stillen im Vergleich zu Nichtstillen im Mittel zu einer 25 %igen Reduktion des Risikos führt, im späteren Kindes- oder Erwachsenenalter Übergewicht zu entwickeln (112) (s. Abb. 6/5). Dieses Ergebnis erwies sich in Subgruppenanalysen als unabhängig von der Übergewichtsdefinition, dem Alter sowie verschiedenen Confoundern (Störgrößen), wie z. B. dem Körpergewicht der Mutter und sozioökonomischen Einflüssen. Dieser Zusammenhang wurde auch in zwei weiteren Meta-Analysen anderer Arbeitsgruppen gefunden (7, 106).



**Abbildung 6/5:** Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen frühkindlicher Muttermilchernährung (Stillen) und dem Übergewichtsrisiko des Kindes im späteren Leben (112); dargestellt ist das relative Risiko (odds ratio mit 95 % Konfidenzintervall): kombiniert: 0,75 (0,69 – 0,82).

Ein weiterer wichtiger Hinweis darauf, dass diesen Beobachtungen tatsächlich eine kausale Beziehung zwischen frühkindlicher Ernährung und Übergewichtsrisiko zugrunde liegt, ist die Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. So zeigt eine weitere Meta-Analyse, dass über alle bisher publizierten Studien die Stilldauer linear invers mit dem späteren Übergewichtsrisiko assoziiert ist (60). Abbildung 6/6 zeigt diesen Zusammenhang. Dargestellt sind kombinierte (gepoolte) relative Risiken (OR, odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall) für Übergewicht bei einer Stilldauer von weniger als einem, ein bis drei, vier bis sechs, sieben bis neun und mehr als neun Monaten aus insgesamt 17 hierzu publizierten und quantitativ auswertbaren Studien (60). Stillen führt hiernach bis zu einer Stilldauer von neun Monaten zu einer Senkung des Übergewichtsrisikos im späteren Leben. Jeder Monat des Stillens reduziert das Risiko des Kindes, später Übergewicht zu entwickeln, um 4 % (60, 112). Ab ca. 7 bis 9 Monaten wird ein Plateau erreicht.

In Anbetracht der zentralen Rolle von Übergewicht bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen wäre also zu erwarten, dass Stillen auch präventiv hinsichtlich dieser Krankheitsrisiken wirkt. Tatsächlich wurden erst kürzlich mehrere systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen publiziert, die den derzeitigen Kenntnisstand hierzu untersuchten (s. Tab. 6/5). Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass sowohl das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 als auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten (gemessen anhand der Indikatoren Blutdruck und Cholesterolkonzentrationen) durch Stillen positiv beeinflusst werden. Darüber hinaus



**Abbildung 6/6:** Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen Stilldauer und späterem Übergewichtsrisiko des Kindes (60)

werden in der Literatur weitere protektive und positive Langzeitwirkungen des Stillens, beispielsweise auf die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit, beschrieben (6).

Sowohl aus epidemiologisch-klinischen als auch aus tierexperimentellen Studien ergaben sich bislang Hinweise dahingehend, dass die neonatale Energiezufuhr das spätere Risiko für Übergewicht und assoziierte Erkrankungen beeinflussen kann. So zeigte die DARLING-Study<sup>19</sup>, dass gestillte Säuglinge im 1. Lebensjahr weniger Energie aufnehmen und dadurch weniger an Gewicht zunehmen als formulaernährte Kinder (35). Eine höhere Gewichtszunahme im Säuglingsalter

**Tabelle 6/5:** Meta-Analysen zum Zusammenhang zwischen Stillen und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Krankheiten des Kindes im späteren Leben (vgl. hierzu auch Abb. 6/5 und 6/6 zu Stillen und Adipositasrisiko)

Quelle	Publikations-jahr	Anzahl eingegan-gener Studien	Hauptergebnis: Langfristige Folge des Stillens im Vergleich zu Formulaernährung
Owen et al. (103)	2002	37	Niedrigere Cholesterolkonzentrationen in der Adoleszenz und bei Erwachsenen*
Owen et al. (104)	2003	29	Niedrigerer systolischer Blutdruck**
Owen et al. (105)	2006	23	Reduziertes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, geringere Glucose- und Insulinkonzentrationen***

\* mittlere Differenz im Erwachsenenalter: -0,18 mmol/l (95 % Konfidenzintervall: -0,30 bis -0,06 mmol/l)

\*\* mittlere Differenz: -1,10 mmHg (95 % Konfidenzintervall: -1,79 bis -0,42 mmHg)

\*\*\* odds ratio für Diabetes mellitus Typ 2: 0,61 (95 % Konfidenzintervall: 0,44 bis 0,85); mittlere Differenz präprandiale Glucose: -0,17 mmol/l (95 % Konfidenzintervall: -0,28 bis -0,05 mmol/l); mittlere Differenz Insulin: -2,86 pmol/l (95 % Konfidenzintervall: -5,76 bis 0,04 pmol/l)

<sup>19</sup> DARLING: Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth



wiederum, wie sie also bei Formulaernährung offenbar auftritt, ist mit einem erhöhten Adipositasrisiko (8, 40, 46, 132), einer vermehrten Körperfettmasse (46), einem höheren systolischen Blutdruck (128) und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer gestörten Glucosetoleranz (26) im späteren Kindes- und Erwachsenenalter assoziiert. Es gibt sogar Befunde, die zeigen, dass der frühen Neonatalphase, d. h. allein der ersten Lebenswoche als besonders kritischer Entwicklungsphase, eine besondere Bedeutung in Bezug auf die spätere Körpergewichtsentwicklung zukommen könnte (115, 119, 133).

Diese Beobachtungen werden durch tierexperimentelle Studien unterstützt, in denen auch zugrunde liegende Mechanismen identifiziert werden konnten. So wurden die Folgen einer erhöhten neonatalen Energiezufuhr und hieraus folgender vermehrter früher Gewichtszunahme und Fettablagerung u. a. im Tiermodell der Aufzucht von Ratten in sog. „kleinen Würfeln/Nestern“ untersucht. Hierbei zeigt sich, dass frühpostnatal überernährte Tiere bereits infantil und juvenil Übergewicht und dabei v. a. einen vermehrten Körperfettanteil entwickeln. Dieser bleibt lebenslang als Ausdruck einer neonatal erworbenen, dauerhaften Fehlregulation erhalten (Übersichten bei 109, 110). Dieser Zustand ist mit Hyperphagie, gestörter Glucosetoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipoproteinämie und erhöhtem Blutdruck assoziiert (109, 110), also einem Symptomenkomplex, der demjenigen beim Metabolischen Syndrom des Menschen sehr ähnelt und Parallelen zu den Befunden nach Formula- im Vergleich zu Muttermilchernährung aufweist (vgl. Abb. 6/5 und Tab. 6/5). In ganz ähnlicher Weise wie bei Nachkommen gestationshyperglykämischer Muttertiere weisen auch hier tierexperimentelle Studien darauf hin, dass für diese Veränderungen eine, in diesem Falle neonatal induzierte, „Fehlprogrammierung“ der hypothalamischen Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel entscheidend sein dürfte (109, 110, 111).

Wenn also eine Frau ihr Kind nicht stillt, sei es, weil sie nicht möchte oder weil sie es nicht kann, trägt das Kind ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben ein Übergewicht und damit assoziierte Erkrankungen zu entwickeln. Es ist sehr wahrscheinlich, dass neben der erhöhten Energieaufnahme (35) die qualitative Zusammensetzung der Frauenmilch eine kausale Rolle im Hinblick auf die Programmierung des kindlichen Übergewichtsrisikos mit den damit verbundenen metabolischen Risiken spielt (112, 115). Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass die metabolisierbare Energie- und vor allem Proteinaufnahme gestillter Säuglinge beträchtlich niedriger ist als bislang vermutet, und vor allem signifikant geringer als bei formulaernährten Säuglingen. Diese frühen Unterschiede hinsichtlich der Versorgung mit energieliefernden Nährstoffen könnten daher langfristige Auswirkungen haben (76). Die Frage, ob insbesondere ein hoher Proteingehalt der Säuglingsersatznahrung – im Vergleich zur Frauenmilch – einen kausalen Faktor im Hinblick auf eine Erhöhung des späteren Übergewichtsrisikos darstellen könnte, wird derzeit in einer multizentrischen europäischen Interventionsstudie, dem „Childhood Obesity Project“ (CHOP), untersucht. Die Datenerhebung erfolgt in fünf Ländern, zwischen denen Unterschiede bzgl. der verabreichten Gesamtproteinmengen bestehen, sodass die Spannweite der den Säuglingen verabreichten Proteinmengen und auch die statistische Power groß genug sind, um diese „early protein hypothesis“ zu testen. Vorläufige Datenanalysen weisen bereits darauf hin, dass tatsächlich eine Beziehung zwischen der frühen Proteinaufnahme und dem Wachstum während der ersten zwei Lebensjahre besteht. Eine geringere Proteinaufnahme scheint dabei das relative Körpergewicht (Körpergewicht geteilt durch Körpergröße) und den Body Mass Index im Alter von zwei Jahren normalisieren zu können. Diese groß angelegte Studie wird möglicherweise erste Erkenntnisse dafür liefern, welche Zusammensetzung der Säuglingsersatznahrung im Hinblick auf eine Verminderung des Übergewichtsrisikos vorteilhaft sein könnte (76).

Vor dem Hintergrund der vorgestellten Befunde zu den Kurz- und Langzeitfolgen des prä- und perinatalen Energieangebots stellt sich die Frage, welche Empfehlungen in diesem Zusammenhang gegenwärtig in der nationalen und internationalen Literatur gegeben werden.

## 6.5 Energiezufuhr und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft: Internationale Empfehlungen im Vergleich

### 6.5.1 Energiezufuhr

Wichtige frühere und derzeit geltende Empfehlungen zur zusätzlichen täglichen Energieaufnahme während der Schwangerschaft in Deutschland sowie ausgewählte weitere inner- und außereuropäische Empfehlungen sind in Tabelle 6/6 dargestellt. Sie zeigt, dass die Empfehlungen bezüglich der zusätzlichen Kalorienaufnahme deutlich variieren. Überwiegend wird eine zusätzliche Aufnahme zwischen 200 und 300 kcal/Tag (0,8 u. 1,2 MJ/Tag) empfohlen, wobei die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung eine mittlere Position einnehmen. Die Empfehlungen der meisten Fachgesellschaften basieren auf theoretischen Modellen und/oder empirischen Ansätzen. Der

**Tabelle 6/6:** Empfehlungen und Richtwerte internationaler Gremien und Fachgesellschaften zur zusätzlichen Energieaufnahme während der Schwangerschaft

Quelle	Publikations-jahr	Land	Zeitraum	zusätzliche Energieaufnahme (kcal/MJ pro Tag)
FAO/WHO/UNU* (47)	1985	international	gesamte Schwangerschaft	286/1,2
Durnin et al. (42)	1987	international	gesamte Schwangerschaft	214/0,9
COMA (25)**	1991	Großbritannien	3. Trimester	191/0,8
DGE, ÖGE, SGE, SVE (33) (D-A-CH)	2000	Deutschland, Österreich, Schweiz	gesamte Schwangerschaft	255/1,1
ADA (73)***	2002	USA	2. und 3. Trimester	300/1,3
BNF (16) <sup>†</sup>	2004	Großbritannien	3. Trimester	200/0,8
NNR (9)**	2004	Dänemark, Finnland, Island, Norwegen, Schweden	2. Trimester 3. Trimester	358/1,5 478/2,0
DRI (147)***	2005	USA, Kanada	2. Trimester 3. Trimester	340/1,4 450/1,9

\* FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations; WHO: World Health Organization; UNU: United Nations University

\*\* COMA: Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy of the UK

\*\*\* ADA: American Dietetic Association

<sup>†</sup> BNF: British Nutrition Foundation

\*\* NNR: Nordic Nutrition Recommendations

\*\*\* DRI: Dietary Reference Intakes (USA, Kanada)

Energiebedarf während der Schwangerschaft wurde dabei z. B. anhand des geschätzten Energieaufwands errechnet, wobei der Aufbau mütterlichen und fetalen Gewebes und die Aufrechterhaltung des geschätzten „normalen“ Grundumsatzes berücksichtigt wurden (69). Die US-amerikanischen und kanadischen Empfehlungen (147) berücksichtigen zusätzlich den geschätzten Ruheumsatz der Mutter, der wiederum von dem Körpergewicht und der Körpergröße der Frau abhängt, was allerdings angesichts steigender Übergewichts- bzw. Adipositasraten – im Sinne eines quasi als „normal“ erachteten „Erhaltungsumsatzes“ bei Übergewicht – zu einem *circulus vitiosus* der Adipositas noch beitragen könnte und insofern problematisch erscheinen muss.

Weiterhin werden in der Literatur Empfehlungen für eine tägliche Energieaufnahme während der Schwangerschaft unter Berücksichtigung des Ausgangsgewichts zitiert. Hierbei wird normalgewichtigen Frauen eine Aufnahme von 30 kcal/kg/Tag, übergewichtigen Frauen eine Aufnahme von 24 kcal/kg/Tag und adipösen Frauen eine Aufnahme von 12 kcal/kg/Tag empfohlen. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass diese Empfehlungen ursprünglich für Frauen mit Gestationsdiabetes erarbeitet wurden (72).

## 6.5.2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Tabelle 6/7 gibt einen Überblick über die von US-amerikanischen ernährungswissenschaftlichen und perinatalmedizinischen Fachgesellschaften und Gremien herausgegebenen früheren und derzeit geltenden Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Verbindliche Empfehlungen der entsprechenden deutschsprachigen Fachgesellschaften existieren bisher nicht. Die Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM; [70]), die von mehreren Fachgesellschaften übernommen wurden, basierten als erste auf dem prägravidem<sup>20</sup> BMI der Schwangeren. Dies stellt im Vergleich zu pauschalen Empfehlungen, in denen der BMI und ein etwaiges Übergewicht der Schwangeren unberücksichtigt blieben, angesichts steigender Übergewichtsraten einen wesentlichen Fortschritt dar. Glucose ist das Hauptsubstrat des heranwachsenden Feten. Um die ausreichende Versorgung des Feten sicherzustellen, entwickelt sich im Schwangerschaftsverlauf eine zunehmend geringere Insulinsensitivität im mütterlichen Organismus. Dies kann im Falle einer bevorstehenden Neigung zur Insulinresistenz, wie vor allem bei einem Übergewicht der Mutter, zur Stoffwechsellage im Sinne mütterlicher Hyperglykämie führen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung unter Berücksichtigung des vorbestehenden BMI. Die Folge dieser differenzierten Betrachtung ist, dass Frauen, die vor der Schwangerschaft unter- oder normalgewichtige waren, in der Schwangerschaft mehr zunehmen dürfen als zuvor übergewichtige Frauen. Allerdings gibt es vom Institute of Medicine (IOM) keine empfohlene Obergrenze für die Gewichtszunahme prägravid übergewichtiger Frauen.

Das IOM hat im Vergleich zu den Empfehlungen aus den 70er- und 80er-Jahren die Grenze einer Gewichtszunahme für normalgewichtige Frauen mit dem Ziel der Vermeidung von untergewichtigen Neugeborenen deutlich nach oben verschoben. Diese „Liberalisierung“ der empfohlenen Gewichtszunahme wird von einigen Autoren unter Verweis auf die Komplexität der Zusammenhänge von Gewichtszunahme und Geburtsgewicht sowie die Übergewichtsepidemie in den westlichen Industriestaaten auch kritisiert ([49]; vgl. hierzu auch 6.3).

<sup>20</sup> Prägravide: vor der Schwangerschaft

**Tabelle 6/7:** Empfehlungen US-amerikanischer Gremien und Fachgesellschaften zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Quelle	Publikationsjahr	BMI vor der Schwangerschaft (kg/m <sup>2</sup> )	Empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (kg)
National Research Council (98)	1970	keine Angaben	9,0 – 11,4
Food and Nutrition Board (51)	1983	keine Angaben	9,1 – 11,3
IOM (70)*	1990	< 19,8	12,5 – 18,0
		19,8 – 26,0	11,5 – 16,0
		> 26,0 – 29,0	7,0 – 11,5
		> 29,0	mind. 6,0
ACOG (4)**	1993	< 19,8	12,7 – 18,2
		19,8 – 26,0	11,4 – 15,9
		> 26,0 – 29,0	6,8 – 11,4
		> 29,0	6,8
ADA (73)***	2002	< 19,8	12,5 – 18,0
		19,8 – 26,0	11,5 – 16,0
		> 26,0 – 29,0	7,0 – 11,5
		> 29,0	mind. 7,0

\* IOM: Institute of Medicine; \*\* ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; \*\*\* ADA: American Dietetic Association

Tabelle 6/8 enthält eine Zusammenstellung internationaler Publikationen zu dem Thema Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, in denen basierend auf den jeweiligen Studienergebnissen Empfehlungen zur optimalen Gewichtszunahme gegeben werden. Diese reflektieren teilweise kritisch die in Tabelle 6/7 dargestellten Empfehlungen der Gremien und Fachgesellschaften, vor allem diejenigen des IOM (70). Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den aus der Gewichtszunahme resultierenden möglichen Folgen für Mutter und Kind in der Perinatal- bzw. Peripartalperiode. Zielgrößen im Sinne kritisch bewerteter Endpunkte waren hier z. B. Erkrankungen in der Schwangerschaft, wie Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck und Präeklampsie<sup>8</sup>, aber auch die Art der Geburt (z. B. Spontangeburt oder Kaiserschnitt), eine mögliche Frühgeburtlichkeit und das Geburtsgewicht. Aus den Empfehlungen der vorliegenden Studien kann geschlussfolgert werden, dass eine BMI-adaptierte Gewichtszunahme innerhalb der vom IOM empfohlenen Grenzen wohl mit dem derzeit am besten begründeten und anzustrebenden Ausgang der Schwangerschaft für Mutter und Neugeborenes assoziiert ist, allerdings ohne dass dies bisher ausreichend validiert wurde – auch nicht in Deutschland – und vor allem ohne dass hierbei evtl. Langzeitfolgen für das Kind berücksichtigt wurden (s. Tab. 6/8). Eine künftige Grundlage einer derartigen Validierung an einer deutschen Kohorte könnten die kürzlich von Voigt et al. ermittelten Perzentilen werden (139), die auf der Grundlage der Daten der Perinatalerhebungen 1995 bis 2000 für Deutschland erstmals eine deskriptive Bewertung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft erlauben.

**Tabelle 6/8:** Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in ausgewählten internationalen Studien

Quelle	Publika- tions- jahr	Land	n	Ethnie	Endpunkte	BMI vor der Schwan- gerschaft (kg/m <sup>2</sup> )	Empfohlene Gewichtszu- nahme (kg)
Edwards et al. (43)	1996	USA	1 343	69 % weiße, 21 % schwarze, 7 % lateinamerika- nische Personen, 4 % amerikanische Ureinwohner	<i>Mutter:</i> GDM, SIH, Präeklampsie <i>Neugeborenes:</i> LBW, SGA, Makrosomie	19,8–26,0 >29,0	11,5–16,0 7,0–11,5
Bracero et al. (15)	1998	USA	20 971	92,1 % weiße, 4,2 % schwarze, 0,9 % asiatische, 2,1 % andere Personen, 0,7 % keine Angaben	<i>Neugeborenes:</i> LBW, Frühgeburt, perinatale Mortali- tät, intracraniale Hämorrhagie <sup>21</sup> , 5'-APGAR <sup>12</sup> < 7 u. a.	< 19,8 19,8–26,0 >26,0–29,0 >29,0	16,3–18,1 14,1–18,1 11,8–13,6 11,8–13,6
Wong et al. (143)	2000	China	754	100 % asiatische Personen	<i>Mutter:</i> Art der Geburt, GDM, SIH <i>Neugeborenes:</i> LBW, Makrosomie, Frühgeburt	< 19,0 19,0–23,5 >23,5	13,0–16,7 11,0–16,4 7,1–14,4
Thorsdottir et al. (136)	2002	Island	614	100 % kaukasi- sche Personen	<i>Mutter:</i> Art der Geburt, GDM, SIH, Präek- lampsie <i>Neugeborenes:</i> GG < 3 500 g, GG > 4 500 g	19,5–25,5	11,5–16,0
Deruelle et al. (32)	2004	Frank- reich	174	keine Angaben	<i>Mutter:</i> Geburtsdauer, Art der Geburt, GDM, SIH, Präeklampsie, HELLP, vaskuläre Komplikationen <i>Neugeborenes:</i> Makrosomie	20,0–25,0	9,0–18,0
Mardones et al. (92)	2005	Chile	1 745	lateinamerikani- sche, chilenische Ureinwohner	<i>Neugeborenes:</i> GG < 3 000 g, Makrosomie	< 21,15 21,15–24,49 24,50–26,73 > 26,73	Für BMI 21,15–24,49: 11,0–12,0 Alle anderen: individuelle Berechnung

**n:** Zahl der untersuchten Personen; **GDM:** Gestationsdiabetes; **GG:** Geburtsgewicht; **LBW:** Low birth weight (Geburtsgewicht < 2 500 g); **SGA:** small for gestational age; **SIH:** schwangerschaftsinduzierte Hypertonie; **HELLP:** eine besonders gefährliche Verlaufsform der Präeklampsie, bei der eine schwere Leberfunktionsstörung und eine massive Störung der Blutgerinnung auftritt (H für hemolysis = Auflösung der roten Blutkörperchen, EL für elevated liver enzymes = Erhöhung der Leberwerte bzw. Transaminasen, LP für low platelet count = Verminderung der Blutplättchen)

<sup>21</sup> intracraniale Hämorrhagie: Einblutung in die Schädelhöhle

## 6.6 Möglichkeiten der Prävention

Die dargestellten Ergebnisse von epidemiologischen, klinischen und auch experimentellen Studien zeigen, dass die pränatale und frühkindliche Ernährung offenbar einen dauerhaften, „programmierenden“, „prägenden“ Einfluss auf gesundheitliche Langzeitriskien des Kindes hat, sogar unabhängig von genetischen Veranlagungen. Da es sich somit um modifizierbare Risikofaktoren handelt, eröffnet sich ein breites Spektrum an Möglichkeiten der Primärprävention.

Angesichts einer Vielzahl von möglichen Risiken für Mutter und Kind, die von einem Übergewicht bzw. vermehrter Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ausgehen, bietet deren Vermeidung ein weitreichendes Präventionspotenzial. Problematisch im Hinblick auf entsprechende Bemühungen in Deutschland ist, dass es für den deutschsprachigen Raum bisher keine offiziellen, publizierten Empfehlungen von Fachgesellschaften zur Gewichtszunahme während der Schwangerschaft gibt. Dies erscheint umso wichtiger, als mittlerweile aktuelle Untersuchungen aus den USA zeigen, dass selbst die Einhaltung der dort breit angewandten Richtlinie des Institute of Medicine (IOM) nicht ausreicht, um ein durch übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft induziertes erhöhtes Übergewichtsrisiko des Kindes zu verhindern (101). Eine Ursache ist darin zu sehen, dass bei der Erarbeitung bisheriger Empfehlungen das von der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ausgehende Langzeitrisiko für das Kind nicht berücksichtigt wurde. So kann derzeit leider mit Sicherheit auch nur eines formuliert werden, nämlich dass übergewichtigen Frauen mit Kinderwunsch eine Gewichtsnormalisierung vor der Schwangerschaft empfohlen werden sollte.

Die vorliegende epidemiologische, klinische und tierexperimentelle Evidenz für eine kausale Rolle der Exposition gegenüber einer materno-fetalen Hyperglykämie bei der Entstehung einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität sowie auch bei der Entstehung von Übergewicht, und hiermit assoziierten diabetischen und anderen Störungen im späteren Leben von Nachkommen diabetischer Mütter, ist bereits gegenwärtig so stark, dass ein generelles Glucoseintoleranzscreening bei allen schwangeren Frauen und die konsequente Behandlung eines GDM als Maßnahme der Primärprävention nachdrücklich gefordert werden muss!

Stillen ist die natürliche Form der Neugeborenenernährung und fördert die Mutter-Kind-Bindung. Angesichts dessen sowie einer Vielzahl wissenschaftlicher Befunde zu positiven Kurz- und Langzeitfolgen des Stillens (146) besteht international zu Recht ein breiter Konsens dahingehend, dass Stillen zu fördern ist. Die WHO empfiehlt eine Vollstilldauer von sechs Monaten (144). Dieser Empfehlung ist international bereits eine Reihe von Fachgesellschaften gefolgt, wie z. B. die US-amerikanischen Kinderärzte- (3) und Allgemeinärztevereinigungen (2), das britische Gesundheitsministerium (31) und auch UNICEF (137). In Deutschland empfiehlt die Nationale Stillkommission am Bundesinstitut für Risikobewertung ebenfalls eine Vollstilldauer von sechs Monaten (99). Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat diese Stellungnahme in ihre Leitlinien aufgenommen (34). Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin empfiehlt exklusives Stillen für vier bis sechs Monate (45). Bezüglich der Dauer des Teilstillens differieren die Empfehlungen. Die WHO empfiehlt Teilstillen für eine Dauer von bis zu zwei Jahren oder darüber hinaus (144). Die amerikanische Kinderärztevereinigung (3) empfiehlt Teilstillen für mindestens ein Jahr. In Deutschland gibt die Nationale Stillkommission ausdrücklich keine Empfehlung zum Zeitpunkt des Abstillens mit dem Hinweis, dass eine wissenschaftliche Grundlage hierfür fehle (99).

Ob und in welcher Form schließlich das Stillen bei Vorliegen von Erkrankungen der Mutter, welche auch die Muttermilchzusammensetzung beeinflussen können, wie z. B. Diabetes mellitus, von

besonderer Bedeutung für die Entwicklung und langfristige Gesundheit des Kindes sein könnte, sollte aber im Sinne der grundsätzlich zu fordernden Sicherheit offizieller Empfehlungen dringend weiter geklärt werden (19, 74, 93, 115, 116, 119).

Obwohl das vorliegende Kapitel auf die Auswirkungen der Ernährung und Energiezufuhr während der pränatalen und frühpostnatalen Periode auf die Entwicklung des Kindes fokussiert, darf nicht unerwähnt bleiben, dass eine vermehrte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und die Entwicklung eines Gestationsdiabetes auch gesundheitliche Folgen für die Mutter selbst haben, v. a. in Form eines stark erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, was die Forderung nach einem allgemeinen Glucoseintoleranzscreening für alle Schwangeren und dessen Aufnahme in die Mutterschaftsrichtlinien auch im Sinne einer möglichen Sekundärprävention für die Mutter selbst unterstreicht.

Abschließend sei betont, dass die Schwangerschaft in geradezu einmaliger Weise Risiken im Sinne von Krankheitsveranlagungen von Mutter und Kind aufzeigt und damit ebenso einmalige Chancen ihrer primären Prävention eröffnet, z. B. durch schon jetzt einfach umzusetzende Maßnahmen, wie Aufklärung, Screening und adäquate Therapie bei GDM und etwaige Nachbetreuungsmaßnahmen.

## 6.7 Fazit und Schlussfolgerungen

- **Prävention darf nicht erst im Kindesalter beginnen!** Entscheidende, lebenslange Weichenstellungen im Sinne einer Prägung von Krankheitsveranlagungen erfolgen bereits während „kritischer Entwicklungsphasen“ im Mutterleib und in den ersten Lebenswochen. Expositionen und resultierende „Fehlprogrammierungen“ in solchen kritischen prä- und perinatalen Entwicklungsphasen können z. B. das lebenslange Adipositas- und Diabetesrisiko des Kindes erhöhen, offenbar sogar ohne dass es dafür einer genetischen Veranlagung bedarf. Dies impliziert enorme Chancen und Herausforderungen im Sinne einer Wahrnehmung und Nutzung dieses *primären* Präventionspotenzials.
- Frauen sollten durch **breite Aufklärung und Beratung** während, aber auch schon vor einer geplanten Schwangerschaft darauf hingewiesen werden, dass Übergewicht und eine übermäßige Energieaufnahme und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft vermieden werden sollten. Schwangere müssen und sollten nicht „für zwei“ essen. Gemäß den derzeitigen Empfehlungen sollte die zusätzliche Energieaufnahme *normalgewichtiger* Frauen im Bereich zwischen 200 und 300 kcal/Tag (0,8 bis 1,2 MJ/Tag) liegen. Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas sollten bereits präkonzeptionell eine Gewichtsabnahme anstreben und mit Normalgewicht in die Schwangerschaft gehen. Gemäß den derzeitigen Empfehlungen sollte sich die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach dem BMI vor der Schwangerschaft richten: 12,5 bis 18 kg für untergewichtige Frauen; 11,5 bis 16 kg für normalgewichtige Frauen; 7 bis 11,5 kg für übergewichtige Frauen sowie mindestens 6 kg für adipöse Frauen (70).
- **Für alle Schwangeren** sollte dringend die Teilnahme an einem **Screening auf Gestationsdiabetes** ermöglicht werden, durch Aufnahme desselben **in die Mutterschaftsrichtlinien!** Frauen mit Gestationsdiabetes sollten ebenso wie Schwangere mit bereits präkonzeptionell diagnostiziertem Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) einer konsequenten, schwangerschaftsbegleitenden Betreuung und Therapie zugeführt werden, möglichst in dafür spezialisierten Perinatalzentren. Über das potenziell erhöhte Übergewichts- und Diabetesrisiko des Kindes im

Falle eines unerkannten bzw. unbehandelten Gestationsdiabetes sowie das postpartal ebenso erhöhte Diabetesrisiko der Mutter mit Schwangerschaftsdiabetes sollte umfassend aufgeklärt werden und betroffene Frauen sollten mit ihren Kindern einer entsprechenden langfristigen Nachbetreuung zugeführt werden, im Sinne und zum Zwecke einer Sekundärprävention.

- **Stillen sollte uneingeschränkt empfohlen und gefördert werden!** Dies gilt sowohl im Hinblick auf die kurzfristigen Vorteile, wie die Mutter-Kind-Bindung, als auch hinsichtlich langfristiger positiver Wirkungen, z. B. auf Körpergewichtsentwicklung, Stoffwechsel und eine Vielzahl anderer Entwicklungsaspekte des Kindes.
- Um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zum primären Präventionspotenzial der pränatalen und frühkindlichen Ernährung gewinnen zu können, sind allerdings **vermehrte Anstrengungen in der epidemiologischen, klinischen und experimentellen Grundlagenforschung** dringend erforderlich. Trotz internationaler Aufbruchstimmung zum Ansatz der „Perinatalen Programmierung und Prävention“ ist Deutschland auf diesem Gebiet „Entwicklungsland“. Daher ist eine gezielte, langfristige Forschungsförderung hierzu nötig, die das gesamte Spektrum des Fachgebietes der Perinatalen Programmierung umfassen sollte, von der experimentellen Grundlagenforschung bis hin zur Etablierung einer prospektiven Geburtskohortenstudie auch in Deutschland.

## 6.8 Literatur

- (1) AERTS L, VAN ASSCHE FA: Is gestational diabetes an acquired condition? *J Dev Physiol* 1 (1979) 219–225
- (2) AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS: Breastfeeding (Position Paper) (2001). [www.aafp.org/online/en/home/policy/policies/b/breastfeedingpositionpaper.html](http://www.aafp.org/online/en/home/policy/policies/b/breastfeedingpositionpaper.html) (Stand 10.03.2008)
- (3) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 115 (2005) 496–506
- (4) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, ACOG TECHNICAL BULLETIN: Nutrition during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 43 (1993) 67–74
- (5) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 23 (2000) 381–389
- (6) ANDERSON JW, JOHNSTONE BM, REMLEY DT: Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 70 (1999) 525–535
- (7) ARENZ S, RÜCKERL R, KOLETZKO B et al.: Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 (2004) 1247–1256
- (8) BAIRD J, FISHER D, LUCAS P et al.: Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 331 (2005) 929–934
- (9) BECKER W, LYHNE N, PEDERSEN AN et al.: Nordic Nutrition Recommendations 2004 – integrating nutrition and physical activity. *Scand J Nutr* 48 (2004) 178–187
- (10) BERGMANN RL, BERGMANN KE, EISENBERG A: Offspring of diabetic mothers have a higher risk for childhood overweight than offspring of diabetic fathers. *Nutr Res* 4 (1984) 545–552
- (11) BERGMANN KE, MENSINK GBM: Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 61 (1999) S115–S120
- (12) BERGMANN RL, RICHTER R, BERGMANN KE et al.: Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 17 (2003) 244–249
- (13) BERGMANN KE, BERGMANN RL, ELLERT U, DUDENHAUSEN JW: Perinatale Einflussfaktoren auf die spätere Gesundheit. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50 (2007) 670–676
- (14) BOYLE JP, HONEYCUTT AA, NARAYAN KMV et al.: Projection of diabetes burden through 2050 – Impact of changing demography and disease prevalence in the U.S.. *Diabetes Care* 24 (2001) 1936–1940
- (15) BRACERO LA, BYRNE DW: Optimal maternal weight gain during singleton pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 46 (1998) 9–16



- (16) BRITISH NUTRITION FOUNDATION: Maternal and Infant Nutrition (2004). [www.nutrition.org.uk/upload/pregnancy%20pdf%20version\(1\).pdf](http://www.nutrition.org.uk/upload/pregnancy%20pdf%20version(1).pdf) (Stand 10.03.2008)
- (17) BROOKS AA, JOHNSON MR, STEER PJ et al.: Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev* 42 (1995) 29–35
- (18) BÜHLING KJ, DUDENHAUSEN JW: Ein Risiko für Mutter und Kind. *Berliner Ärzte* 37 (2000) 15–17
- (19) BUINAUSKIENE J, BALIUTAVICIENE D, ZALINKEVICIUS R: Glucose tolerance of 2- to 5-yr-old offspring of diabetic mothers. *Pediatric Diabetes* 5 (2004) 143–146
- (20) BUNDESMINISTERIUM FÜR LANDWIRTSCHAFT, ERNÄHRUNG UND VERBRAUCHERSCHUTZ: Nationale Verzehrsstudie II – Ergebnisbericht, Teil 1 (2008). [www.was-esse-ich.de](http://www.was-esse-ich.de) (Stand 10.03.2008)
- (21) CASEY BM, LUCAS MJ, MCINTIRE DD et al.: Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 90 (1997) 869–873
- (22) CATALANO P, ASHMEAD GG, HUSTON-PRESLEY L et al.: The obesity cycle comes full circle: increasing trends in birth weight. Diabetic Pregnancy Study Group, 37th Annual Meeting, Myconos, Greece. Abstract 15 (2005)
- (23) CATALANO PM, THOMAS A, HUSTON-PRESLEY L et al.: Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 189 (2003) 1698–1704
- (24) CEDERGREN MI: Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 103 (2004) 219–224
- (25) COMA (COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF FOOD AND NUTRITION POLICY): Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Her Majesty's Stationery Office, London (1991)
- (26) CROWTHER NJ, CAMERON N, TRUSLER J et al.: Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia* 41 (1998) 1163–1167
- (27) CROWTHER NJ, HILLER JE, MOSS JR et al.: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 16 (2005) 2477–2486
- (28) CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB et al.: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 94 (1996) 3246–3250
- (29) 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* 49 (2000) 2208–2211
- (30) DABELEA D, SNELL-BERGEON JK, HARTSFIELD CL et al.: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 28 (2005) 579–584
- (31) DEPARTMENT OF HEALTH: New recommendations offers mothers support to mark National Breastfeeding Awareness Week (2003). [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Pressreleases/DH\\_4046831](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Pressreleases/DH_4046831) (Stand 10.03.2008)
- (32) DERUELLE P, HOUFFLIN-DEBARGE V, VAAST P et al.: Maternal and fetal consequences of increased gestational weight gain in women of normal prepregnant weight. *Gyn Obstet Fertil* 32 (2004) 398–403
- (33) DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG, ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG, SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNGSFORSCHUNG, SCHWEIZERISCHE VEREINIGUNG FÜR ERNÄHRUNG (HRSG.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau/Braus, Frankfurt am Main (2000)
- (34) DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSCHILFE: Empfehlungen zur Stilldauer (2008). [www.dggg.de/\\_download/unprotected/g\\_04\\_06\\_08\\_05\\_nat\\_stiko\\_empfehlungen\\_stilldauer.pdf](http://www.dggg.de/_download/unprotected/g_04_06_08_05_nat_stiko_empfehlungen_stilldauer.pdf) (Stand 10.03.2008)
- (35) DEWEY KG, HEINIG MJ, NOMMSEN LA et al.: Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 y of age: the DARLING study. *Am J Clin Nutr* 57 (1993) 140–145
- (36) DÖRNER G: Die mögliche Bedeutung der prä- und/oder perinatalen Ernährung für die Pathogenese der Obesitas. *Acta biol med germ* 30 (1973) K19–K22
- (37) DÖRNER G: Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf W, Grant LD (Hrsg.): *Anatomical neuroendocrinology*. Karger, Basel (1975) 245–252
- (38) DÖRNER G: Problems and terminology of functional teratology. *Acta biol med germ* 34 (1975) 1093–1095
- (39) DÖRNER G: *Hormones and brain differentiation*. Elsevier, Amsterdam, New York (1976)
- (40) DÖRNER G, HAGEN N, WITTHUHN W: Die frühpostnatale Überernährung als ätiopathogenetischer Faktor der Erwachsenenfettsucht. *Acta biol med germ* 35 (1976) 799–803
- (41) DÖRNER G, PLAGEMANN A: Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 26 (1994) 213–221

- (42) DURNIN JVGA: Energy requirements of pregnancy: an integration of the longitudinal data from the five-country study. *Lancet* 330 (1987) 1131–1133
- (43) EDWARDS LE, HELLERSTEDT WL, ALTON IR et al.: Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: effects of gestational weight change. *Obstet Gynecol* 87 (1996) 389–394
- (44) ENGEL C, SIMON J, SCHWUCHOW C et al.: Screening auf Gestationsdiabetes – eine prospektive Multicenterstudie in Ostthessen. *Diabetologie* 1 (2006) S56
- (45) ERNÄHRUNGSKOMMISSION DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN E. V. (DGKJ): Gesunde Ernährung für mein Baby. Informationsblatt der DGKJ (2006)
- (46) EUSER AM, FINKEN MJJ, KEIJZER MG et al.: 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* 81 (2005) 480–487
- (47) FAO/WHO/UNU: Report of a joint expert consultation energy and protein requirements. Technical Report Series 724. WHO, Geneva (1985)
- (48) FARQUHAR JW: Prognosis for babies born to diabetic mothers in Edinburgh. *Arch Dis Child* 44 (1969) 36–47
- (49) FEIG DS, NAYLOR CD: Eating for two: are guidelines for weight gain during pregnancy too liberal? *Lancet* 351 (1998) 1054–1055
- (50) FLEGAL KM: Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States. *Physiol Behav* 86 (2005) 599–602
- (51) FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE: Progress in preventing childhood obesity: how do we measure up? Report. The National Academic Press, Washington, DC (2006)
- (52) FRANKS PW, LOOKER HC, KOBES S et al.: Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes* 55 (2006) 460–465
- (53) FREINKEL N: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29 (1980) 1023–1035
- (54) FUHRMANN K: Gestational diabetes, significance of risk factors and results from a follow-up study 8 years after delivery. In: Weiss PAM, Coustan DR (Hrsg.): *Gestational diabetes*. Springer, Wien, New York (1988) 93–98
- (55) GALTIER-DEREURE F, BOEGNER C, BRINGER J: Obesity and pregnancy: complications and lost. *Am J Clin Nutr* 71 (2000) 1242S–1248S
- (56) GLUCKMAN PD, HANSON MA: The conceptual basis for the developmental origins of health and disease. In: Gluckman P, Hanson M (Hrsg.): *Developmental origins of health and disease*. University Press, Cambridge (2006) 33–50
- (57) GÜNTER HH, SCHARF A, HERTEL H et al.: Perinatale Morbidität in Schwangerschaften von präkonzeptionellen Diabetikerinnen und Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich mit Nichtdiabetikerinnen. Ergebnisse der niedersächsischen Perinatalerhebung. *Z Geburtsh Neonatol* 210 (2006) 200–207
- (58) HALES CN, BARKER DJP: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35 (1992) 595–601
- (59) HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358 (2008) 1991–2002
- (60) HARDER T, BERGMANN R, KALLISCHNIGG G et al.: Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 162 (2005) 397–403
- (61) HARDER T, PLAGEMANN A: The intrauterine environmental adipogenesis. *J Pediatr* 144 (2004) 551–552
- (62) HARDER T, RODEKAMP E, SCHELLONG K et al.: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 165 (2007) 849–857
- (63) HARDER T, SCHELLONG K, STUPIN J et al.: Where is the evidence that low birthweight leads to obesity? *Lancet* 369 (2007) 1859
- (64) HEDDERSON MM, WEISS NS, SACKS DA et al.: Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications. *Obstet Gynecol* 108 (2006) 1153–1161
- (65) HEDLEY AA, OGDEN CL, JOHNSON CL et al.: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 291 (2004) 2847–2850
- (66) HELMS E, COULSON CC, GALVIN SL et al.: Trends in weight gain during pregnancy: a population study across 16 years in North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 194 (2006) e32–e34
- (67) HESSE V, VOIGT M, SALZLER A et al.: Alterations in height, weight, and body mass index of newborns, children, and young adults in eastern Germany after German reunification. *J Pediatr* 142 (2003) 259–262

- (68) HOEFER C, HARDY MC: Later development of breast fed and artificially fed infants. *JAMA* 92 (1929) 615–619
- (69) HYTEN FE: Weight gain in pregnancy. In: Hytten FE, Chamberlain G (Hrsg.): *Clinical physiology in obstetrics. Part 2 Nutrition and metabolism*. Blackwell, Oxford (1980)
- (70) INSTITUTE OF MEDICINE, SUBCOMMITTEE ON NUTRITIONAL STATUS AND WEIGHT GAIN DURING PREGNANCY, THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE: *Nutrition during pregnancy. Part I: Weight gain, Part II: Nutrient supplements*. Report. National Academy Press, Washington, DC (1990)
- (71) JENSEN DM, SORENSEN B, FEILBERG-JORGENSEN N et al.: Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabetic Medicine* 17 (2000) 281–286
- (72) JOVANOVIC L: Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus – current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs* 64 (2004) 1401–1417
- (73) KAISER LL, ALLEN L: Position of the American Dietetic Association: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 102 (2002) 1479–1490
- (74) KERSEN A, EVERS IM, DE VALK HW et al.: Effect of breast milk of diabetic mothers on bodyweight of the offspring in the first year of life. *Eur J Clin Nutr* 58 (2004) 1429–1431
- (75) KLEINWECHTER H FOR THE DIABETES WORKING GROUP OF THE MINISTRY OF HEALTH OF SCHLESWIG-HOLSTEIN, KIEL, GERMANY: The government sponsored model project Gestational diabetes (GDM) Schleswig-Holstein: Prevalence and foetal outcome in unselected pregnant women following the successful implementation of screening for GDM. *Diabetologia* 43, Suppl 1 (2000) A56
- (76) KOLETZKO B, BROEKAERT B, DEMMELMAIR H et al.: Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? In: Koletzko B, Akerblom H, Dodds PF, Ashwell M (Hrsg.): *Early nutrition and its later consequences: New opportunities*. Springer, Wien, New York (2005) 70–79
- (77) KRAMER MS, MORIN I, YANG H et al.: Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 141 (2002) 538–542
- (78) KURISHITA M, NAKASHIMA K, KOZU H: A retrospective study of glucose metabolism in mothers of large babies. *Diabetes Care* 17 (1994) 649–652
- (79) KURTH BM: Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50 (2007) 736–743
- (80) KWIK M, SEEHO SKM, SMITH C et al.: Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 77 (2007) 263–268
- (81) LAMARCK JB: *Philosophie Zoologique, ou exposition des Considérations relatives à l'histoire naturelle des Animaux; à la diversité de leur organisation et des facultés qu'ils en obtiennent*. Dentu et l'Auteur, Paris (1809)
- (82) LANGER O, RODRIGUEZ DA, XENAKIS EM et al.: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994) 1642–1643
- (83) LANGER O, YOGEV Y, MOST O et al.: Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 192 (2005) 989–997
- (84) LAUENBORG J, HANSEN T, MOLLER JENSEN D et al.: Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care* 27 (2004) 1194–1199
- (85) LEE AJ, HISCOCK RJ, WEIN P et al.: Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care* 30 (2007) 878–883
- (86) LEPERCQ J, HAUGUEL-DE MOUZON S, TIMSIT J et al.: Fetal macrosomia and maternal weight gain during pregnancy. *Diabetes Metab* 28 (2002) 323–328
- (87) LIPSCOMB KR, GREGORY K, SHAW K et al.: The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 85 (1995) 558–564
- (88) LISSAU I, OVERPECK MD, RUAN WJ et al.: Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158 (2004) 27–33
- (89) LORENZ K: *Der Kumpan in der Umwelt des Vogels: Der Artgenosse als auslösendes Moment sozialer Verhaltensweisen*. *Journal für Ornithologie* (1935) S83
- (90) LU GC, ROUSE DJ, DUBARD M et al.: The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001) 845–849

- (91) LUCAS A: Programming by early nutrition in man. In: Ciba Foundation (Hrsg.): The childhood environment and adult disease. Ciba Foundation Symposium 156. Wiley, Chichester (1991) 38–55
- (92) MARDONES F, ROSSO P: A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Mat Child Nutr* 1 (2005) 77–90
- (93) MAYER-DAVIS E, RIFAS-SHIMAN SL, ZHOU L et al.: Breast-feeding and risk of childhood obesity. *Diabetes Care* 29 (2006) 2231–2237
- (94) MESTMAN JH: Follow-up studies in women with gestational diabetes. In: Weiss PAM, Coustan DR (Hrsg.): Gestational diabetes. Springer, Wien, New York (1988) 191–198
- (95) MOKDAD AH, FORD ES, BOWMAN BA et al.: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289 (2003) 76–79
- (96) MORTON GJ, CUMMINGS DE, BASKIN DG et al.: Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443 (2006) 289–295
- (97) MORTON SMB: Maternal nutrition and fetal growth and development. In: Gluckman P, Hanson M (Hrsg.): Developmental origins of health and disease. University Press, Cambridge (2006) 98–129
- (98) NATIONAL RESEARCH COUNCIL (Hrsg.): Maternal nutrition and the course of pregnancy. Report of the Committee on Maternal Nutrition, Food and Nutrition Board, The National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC (1970)
- (99) NATIONALE STILLKOMMISSION AM BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG: Empfehlungen zur Stilldauer. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47 (2004) 908
- (100) OH W, GELARDI NL, CHA CJ: Maternal hyperglycemia in pregnant rats: its effect on growth and carbohydrate metabolism in the offspring. *Metabolism* 37 (1988) 1146–1151
- (101) OKEN E, TAVERAS EM, KLEINMAN K et al.: Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) 322e1–322e8
- (102) ORSKOU J, KESMODEL U, HENRIKSEN TB et al.: An increasing proportion of infants weigh more than 4000 grams at birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80 (2001) 931–936
- (103) OWEN CG, WHINCUP PH, ODOKI K et al.: Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 110 (2002) 921–922
- (104) OWEN CG, WHINCUP PH, GILG JA et al.: Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 327 (2003) 1189–1195
- (105) OWEN CG, MARTIN RM, WHINCUP PH et al.: Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 84 (2006) 1043–1054
- (106) OWEN CG, MARTIN RM, WHINCUP PH et al.: Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 115 (2005) 1367–1377
- (107) PEDERSEN J, BOJSEN-MOLLER B, POULSEN H: Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 15 (1954) 33–52
- (108) PETTITT DJ, BAIRD HR, ALECK KA et al.: Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 308 (1983) 242–245
- (109) PLAGEMANN A: ‘Fetal programming’ and ‘functional teratogenesis’: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 32 (2004) 297–305
- (110) PLAGEMANN A: Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie. In: Ganten D, Ruckpaul W (Hrsg.): Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen. Springer, Berlin, Heidelberg (2005) 325–342
- (111) PLAGEMANN A: Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Horm Res* 65 (2006) S83–S89
- (112) PLAGEMANN A, HARDER T: Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metabolic Syndrome* 3 (2005) 192–202
- (113) PLAGEMANN A, HARDER T, KOHLHOFF R et al.: Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 21 (1997) 451–456
- (114) PLAGEMANN A, HARDER T, KOHLHOFF R et al.: Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational insulin-dependent diabetes mellitus or gestational diabetes. *Diabetologia* 40 (1997) 1094–1100
- (115) PLAGEMANN A, HARDER T, FRANKE K et al.: Long-term impact of neonatal breast feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 25 (2002) 16–22

- (116) PLAGEMANN A, HARDER T, RODEKAMP E et al.: Breast-feeding and risk for childhood obesity: response to Mayer-Davis et al. *Diabetes Care* 30 (2007) 451–452
- (117) RAVELLI GP, STEIN ZA, SUSSER MW: Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295 (1976) 349–353
- (118) READER D, SPLETT P, GUNDERSON EP et al.: Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc* 106 (2006) 1426–1433
- (119) RODEKAMP E, HARDER T, KOHLHOFF R et al.: Long-term impact of breast feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: Role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 28 (2005) 1457–1462
- (120) ROTH G: Increase in birthweight: a unique biological event and an obstetrical problem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106 (2003) 86–87
- (121) SCHÄFER-GRAF U, PAWLICZAK J, PASSOW D et al.: Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 28 (2005) 1745–1750
- (122) SEBIRE NJ, JOLLY M, HARRIS JP et al.: Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287213 pregnancies in London. *Int J Obes* 25 (2001) 1175–1182
- (123) SEIDMAN DS, LAOR A, SHEMER J et al.: Excessive maternal weight gain and being overweight at 17 years of age. *Pediatr Res* 39 (1996) 112A
- (124) SEWELL MF, HUSTON-PRESLEY L, SUPER DM, CATALANO P: Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006) 1100–1103
- (125) SHARMA AJ, COGSHELL ME, GRUMMER-STRAWN LM: The association between pregnancy weight gain and childhood overweight is modified by mothers pre-pregnancy BMI. *Pediatr Res* 58 (2005) 1038
- (126) SILVERMAN BL, RIZZO T, GREEN OC et al.: Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 40, Suppl 2 (1991) 121–125
- (127) SILVERMAN BL, METZGER BE, CHO NH et al.: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 18 (1995) 611–617
- (128) SINGHAL A, COLE TJ, FEWTRILL M et al.: Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age. *Circulation* 115 (2007) 213–220
- (129) SORENSEN HT, SABROE S, ROTHMAN KJ et al.: Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ* 315 (1997) 1137
- (130) STANNER SA, BULMER K, ANDRES C et al.: Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 315 (1997) 1342–1348
- (131) STETTLER N, BOVET P, SHAMLAYE H et al.: Prevalence and risk factors for overweight and obesity in children from Seychelles, a country in rapid transition: the importance of early growth. *Int J Obes* 26 (2002) 214–219
- (132) STETTLER N, KUMANYIKA SK, KATZ SH et al.: Rapid weight gain during infancy and obesity in young adulthood in a cohort of African Americans. *Am J Clin Nutr* 77 (2003) 1374–1378
- (133) STETTLER N, STALLINGS VA, TROXEL AB et al.: Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood. *Circulation* 111 (2005) 1897–1903
- (134) SURKAN PJ, HSIEH CC, JOHANSSON ALV et al.: Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 104 (2004) 720–726
- (135) TALLARIGO L, GIAMPIETRO O, PENNO G et al.: Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 315 (1986) 989–992
- (136) THORSODDOTTIR I, TORFADOTTIR JE, BIRGISDOTTIR BE et al.: Weight gain in women of normal weight before pregnancy: complications in pregnancy or delivery and birth outcome. *Obstet Gynecol* 99 (2002) 799–806
- (137) UNICEF: Breastfeeding – why it is important to share and act on information about (2004). [www.unicef.org/ffi/04/Stand10.03.2008](http://www.unicef.org/ffi/04/Stand10.03.2008)
- (138) VOHR BR, LIPSITT LP, OH W: Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr* 97 (1980) 196–199
- (139) VOIGT M, STRAUBE S, SCHMIDT P et al.: Vorstellung von Normwerten der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (20–43 vollendete Schwangerschaftswochen) unter Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Frauen. *Z Geburtsh Neonatol* 211 (2007) 191–203

- (140) WEISS PAM: Gestational diabetes: a survey and the Graz approach to diagnosis and therapy. In: Weiss PAM, Coustan DR (Hrsg.): Gestational diabetes. Springer, Wien, New York (1988) 1–58
- (141) WEISS PAM: Die Risiken des Gestationsdiabetes: die prospektiven mütterlichen Risiken. In: Weiss PAM (Hrsg.): Diabetes und Schwangerschaft. Springer, Wien, New York (2002) 156–162
- (142) WEISS PAM, SCHOLZ HS, HAAS J et al.: Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes. Evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care* 23 (2000) 905–911
- (143) WONG W, NELSON L, TANG S et al.: A new recommendation for maternal weight gain in Chinese women. *J Am Diet Assoc* 100 (2000) 791–796
- (144) WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global strategy for infant and young child feeding (2003). [www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/en/index.html) (Stand 10.03.2008)
- (145) WORLD HEALTH ORGANIZATION: What is diabetes? Fact Sheet No 312 (2006). [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html) (Stand 10.03.2008)
- (146) WORLD HEALTH ORGANIZATION: Evidence on the long-term effects of breast feeding. Systematic reviews and meta-analyses. WHO, Geneva, 2007
- (147) YON BA, JOHNSON RK: US and Canadian Dietary Reference Intakes (DRIs) for the macronutrients, energy and physical activity. *Nutrition Bulletin* 30 (2005) 176–181