

Metabolisches Imprinting

Wird der Stoffwechsel pränatal programmiert?

Früher war die Welt des Stoffwechsels einfach: Es gab zwei große Einflussfaktoren, die Genetik und die Ernährung. Die Aktivität von Enzymen wird autosomal rezessiv vererbt und unterliegt damit der genetischen Kontrolle; die Ernährung liefert Substrate für den Stoffwechsel, deren Konzentration die Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselvorgänge beeinflusst.

Prof. Dr. med. Michael Krawinkel, Gießen

In den letzten Jahren gibt es neue Erkenntnisse über einen weiteren Faktor, der die Enzymaktivitäten beeinflusst. Genauso wie hohes Substratangebot Enzymaktivität induziert, so ist unser Stoffwechsel auch bei

Mangel lernfähig: In bestimmten Situationen werden Enzymreaktionen so gesteuert, dass mit dem niedrigen Substratangebot eine raschere Umsetzung stattfindet. Diese Plastizität gilt – wie inzwischen tierexperimentell gut belegt – auf jeden Fall für die fetale und die frühe postnatale Entwicklung.

BARKER-Hypothese

DAVID BARKER wies auf einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und erhöhtem späteren Risiko für Adipositas und Metabolisches Syndrom hin – eine Stoffwechsellaage mit Dyslipidämie und Hyperglykämie, die in Typ-2-Diabetes mellitus und arteriosklerotischen Erkrankungen mündet. Epidemiologische Untersuchungen zeigten diesen Zusammenhang (Abb. 1).

BARKER spekulierte, dass durch einen intrauterinen Mangelzustand die Glucoseutilisation im Organismus gesteigert wird. Diese Steigerung hält dann auch postnatal und im späteren Leben an und führt bei ausreichendem bzw. überschüssigem Nahrungsangebot vermehrt zu Adipositas und Metabolischem Syndrom. Am Ende steht die Erschöpfung der Langerhansschen Inseln. HOFMANN et al. beschrieben eine isoliert auftretende verminderte Glucosetoleranz sowohl bei ehemaligen Frühgeborenen als auch bei dystroph geborenen Menschen.

Eine ausgezeichnete Übersicht über die wissenschaftliche Literatur zur BARKER-Hypothese ist dem Bericht über eine Expertenberatung der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2002 zu entnehmen.

Der Begriff „metabolic imprinting“ wurde gewählt für die dauerhafte Prägung des Stoffwechsels während einer definierten Zeitspanne mit einem spezifischen Effekt und mit einer Korrelation zwischen dem Schweregrad des Einflussfaktors in der frühen Lebensperiode und dem Schweregrad der Folgen.

Als Pathomechanismus dieser pränatalen Programmierung des Stoffwechsels werden heute die ungenügende Bildung von Stickstoffmonoxid



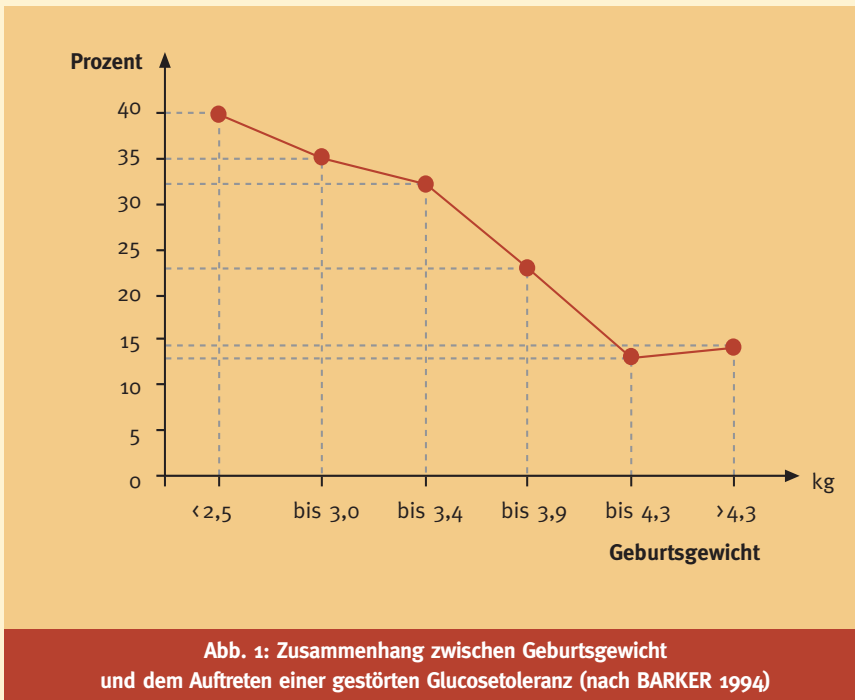


Abb. 1: Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dem Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz (nach BARKER 1994)

unterschiedlichen Insulinantwort auf steigende Glucosekonzentrationen. Bei den von Geburt an kleinen Tieren kommt es kaum zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung, während die großen und die Kontrolltiere eine signifikante Steigerung zeigen.

Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei Untersuchungen zur Expression von „Insulin 2 messenger RNS“ eine anhaltende Verminderung dieser RNS bei Tieren mit niedrigem Geburtsgewicht im Vergleich zu Kontrollen. Diese Veränderung beschränkt sich aber nicht nur auf die unmittelbare Insulinantwort, sondern sie betrifft auch andere Proteine, wie die mitochondriale ATP-Synthase, die Calcium-abhängige ATPase und das Cholecystokinin.

(NO) und von Polyaminen in der Plazenta angesehen. NO spielt eine Rolle als Vasodilatator und Stimulus für die Gefäßneubildung (Angiogenese). Polyamine regulieren die Synthese von DNS und Proteinen. Ursache einer gestörten Bildung von NO und Polyaminen ist die placentare Mangelperfusion. Diese war in tierexperimentellen Studien sowohl bei Mangelernährung als auch bei Adipositas des Muttertieres zu beobachten.

phasen nach dem Abstillen sowie bei adulten Tieren ausgeprägte Verminderungen der Insulinproduktion.

Langerhanssche Inseln von Tieren mit niedrigem Geburtsgewicht zeigten insbesondere eine verminderte Phase-2-Insulinsekretion, die bis in die adulte Lebensphase anhält. Abbildung 2 zeigt Ergebnisse von WATERLAND und GARZA (2002) zur

Ergebnisse weiterer Studien zu den molekularen Pathomechanismen der frühen Störung der Glucoseutilisation legen eine Bedeutung des Proteins Grb10 nahe. Es hat eine Funktion bei der Regulation einer Anzahl von mitogenen Rezeptor-Tyrosinkinasen, die u. a. Insulin und den Insulin-like-growth-factor I (IGF-I) regulieren.

Ein weiterer Aspekt, der zur fetalen Prägung des Stoffwechsels beiträgt, wird als Veränderung des „epigenetischen Status“ des fetalen Gensatzes beschrieben. Hierunter versteht man eine stabile Änderung der Genexpression durch Methylierung von DNS und durch Modifikation von Zellkernproteinen.

Störung der Glucosetoleranz

Das beobachtete Imprinting der Glucoseutilisation konnte experimentell den Langerhansschen Inseln im Pankreas und den Zellen des Skelettmuskels zugeordnet werden. Bei Rattenversuchen fanden sich in den Lebens-

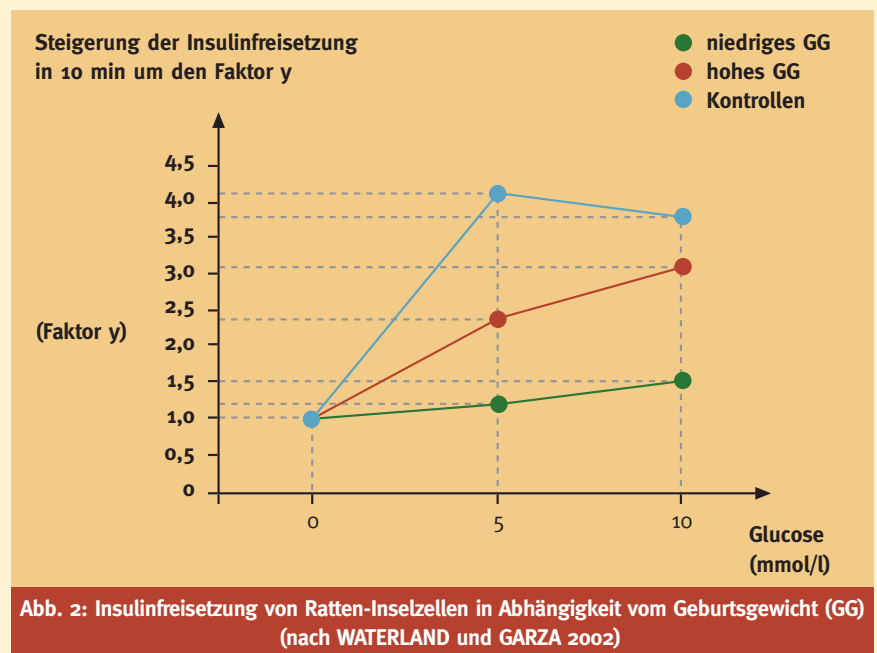


Abb. 2: Insulinfreisetzung von Ratten-Inselzellen in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (GG) (nach WATERLAND und GARZA 2002)



Metabolisches Imprinting als allgemeines Prinzip

Metabolisches Imprinting betrifft aber sicher nicht nur den Kohlenhydratstoffwechsel sondern auch eine Reihe anderer Stoffwechselwege. So wird die Verfügbarkeit von Cholin während der intrauterinen Entwicklung z. B. mit neurobiologischen Funktionen im späteren Leben und mit Mutationen in Verbindung gebracht.

Neben den hier genannten Wirkungsmechanismen für Metabolisches Imprinting kommen auch noch weitere Prozesse in Betracht, wie z. B.:

- das Ausschalten von Genen,
- die Kompensation einer Genfunktion durch ein Vitamin oder einen bioaktiven Pflanzeninhaltsstoff,
- eine Multiplikation von DNS während der Vermehrung der Chromosomen im Rahmen der Zellteilung.

Somit handelt es sich um ein biologisches Phänomen, das wir derzeit nur in Ansätzen begreifen. Ob das Verständnis des Metabolischen Imprintings Bedeutung für die Entwicklung der Epidemie der Adipositas und des Metabolischen Syndroms haben wird, erscheint aber zumindest zweifelhaft:

Zum einen betreffen beide Störungen im Wesentlichen Menschen, die pränatal nicht unterversorgt waren. Zum anderen zeigt eine Langzeitstudie aus Schweden mit 1.319 Männern, die im Jahr 1913 geboren waren, bis zum Alter von 85 Jahren keinen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und der Morbidität und Mortalität durch koronare Herzkrankheit. Diese ist ja eine typische Folge von Dyslipidämie und arterieller Hypertonie.

Große Bedeutung kommt einem besseren Verständnis des Metabolischen Imprintings wahrscheinlich für die Prävention bei denjenigen Menschen

zu, die zeitweise oder permanent, pränatal und/oder postnatal in Hungersituationen leben. Eigene Untersuchungen in Tansania haben bei Kindern mit Minderwuchs durch chronische Mangelernährung einen höheren Fettanteil gezeigt, der zu späterer Adipositas führen kann.

Die Weltgesundheitsorganisation nimmt den Einfluss immerhin so ernst, dass eine Expertenberatung im Jahr 2003 zusammengerufen wurde, die konkrete Empfehlungen zur Prävention von chronischen ernährungsmitbedingten Krankheiten unter anderem auf der Basis der Erkenntnisse zum Metabolischen Imprinting formuliert.

Prof. Dr. med. Michael Krawinkel, 1980-1983 Medical Officer im Primary Health Care Programme (Kajo Kaji, Sudan), 1989-1998 Facharzt für Kinderheilkunde und Oberarzt an der Kinderklinik der Universität Kiel, 1991 Habilitation, seit 1999 Professor für Ernährung des Menschen mit Schwerpunkt Ernährung in Entwicklungsländern und Mitglied des Zentrums für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen.

*Korrespondenzadresse:
Institut für Ernährungswissenschaft
Justus-Liebig-Universität
Wilhelmstraße 20, 35392 Gießen
Michael.Krawinkel@ernaehrung.uni-giessen.de*

Fordern Sie die Literaturliste bei der Redaktion an oder besuchen Sie die CMA im Internet unter www.cma.de

Continuing Medical Education im Internet

Für den Erwerb von CME-Punkten findet das Online-Medium bei den Ärzten immer mehr Zuspruch. Dies zeigen repräsentative Umfragen und individuelle Rückmeldungen zu unseren Projekten. Auch ist die prozentuale Grenze der jährlich über dieses Medium erwerbenden Punkte gefallen.

Wenn Sie an Fortbildungsangeboten in weiteren medizinischen Fachbereichen im Netz interessiert sind, so finden Sie diese unter **www.medi-didac.de**, Navigationspunkt »CME«.