

Wenn der Zucker Slalom fährt

Mit Vitamin D und Lebensstilveränderungen gegen Schwangerschaftsdiabetes

On the Blood Sugar Rollercoaster

Counteracting Gestational Diabetes with Vitamin D and Lifestyle Changes

Autor

G. Desoye

Institut

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz

Schlüsselwörter

- Gestationsdiabetes
- Adipositas
- Diabesity
- Komplikationen
- Prävention
- Vitamin D
- DALI-Projekt

Keywords

- gestational diabetes
- obesity
- diabesity
- complications
- prevention
- vitamin D
- DALI project

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1332820>
 Aktuell Ernährungsmed 2013;
 38, Supplement 1: S25–S28
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1862-0736

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gernot Desoye
 Universitätsklinik für
 Frauenheilkunde und
 Geburtshilfe
 Auenbruggerplatz 14
 8036 Graz, Österreich
 Tel.: +43-316-385-84605
 Gernot.desoye@medunigraz.at

Zusammenfassung

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes ist in den letzten Jahren weltweit kontinuierlich gestiegen. Dieser Trend erklärt sich durch die Zunahme der Risikofaktoren für Gestationsdiabetes, unter anderem von Übergewicht und Adipositas. Diabetes und Adipositas erhöhen in der Schwangerschaft nicht nur die Gefahr für Geburtskomplikationen, sondern wirken sich auch langfristig auf die Gesundheit von Mutter und Kind aus. So haben Frauen mit Gestationsdiabetes drei bis vier Jahre nach der Geburt ein 40-fach erhöhtes Risiko, manifest an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Auch beim Kind sind die Weichen in Richtung Adipositas, Typ-2-Diabetes und metabolisches Syndrom gestellt: Es hat später ein erhöhtes Risiko für diese Störungen, ebenso wie selbst an Gestationsdiabetes zu erkranken. Das EU-Projekt DALI (Vitamin D And Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention) untersucht die Wirksamkeit von drei Interventionsstrategien zur Verhinderung des Gestationsdiabetes. Im Fokus stehen Ernährung, Bewegung sowie die Gabe von Vitamin D. Hintergrund für die Intervention mit Vitamin D sind Studien, die eine Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes gefunden haben.

Neugeborene von Müttern mit Gestationsdiabetes sind oft größer und dicker als Kinder von gesunden Schwangeren. Das Gewicht ist jedoch nicht allein ausschlaggebend für den Phänotyp dieser Neugeborenen. Entscheidend ist die exzessive Akkumulation von Fett, die unabhängig vom Übergewicht auftreten kann. Auch bei einem normalen Geburtsgewicht haben Kinder gestationsdiabetischer oder adipöser Mütter einen erhöhten Anteil an Fettmasse. Da beide Störungen oft vergesellschaftet sind und eine ähnliche Pathophysiologie haben, entstand bereits vor etwa 20

Abstract

The prevalence of gestational diabetes has continually risen in recent years. The explanation for this trend is an increase in risk factors for gestational diabetes, such as overweight and obesity, among others. Diabetes and obesity during pregnancy do not only increase the risk of complications during delivery but also affect the health of mother and child in the long term. Women with gestational diabetes have 40 times the risk of developing manifest type 2 diabetes. And the switch towards obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome is also set in the offspring: the child has a raised risk for these disorders later in life, as well as for developing gestational diabetes themselves. The EU project DALI (Vitamin D And Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention) is investigating the effectiveness of three intervention strategies to prevent gestational diabetes. The focus is on nutrition, exercise, and vitamin D administration. The vitamin D intervention is based on studies that have found an association between vitamin D deficiency and an increased risk for gestational diabetes.

Jahren aus den Begriffen Diabetes und Adipositas (Obesity) die Wortschöpfung „Diabesity“.

Gestationsdiabetes: Weltweit steigende Prävalenz

Gestationsdiabetes ist definiert als Glucoseintoleranz, die während der Schwangerschaft auftritt und danach wieder verschwindet [1]. Die Häufigkeit variiert je nach Kriterium, Region und Bevölkerungsgruppe und liegt zwischen 0,9 und 21%.



Valide Informationen über die Prävalenz des Gestationsdiabetes fehlen, da es weltweit weder einheitliche Diagnosekriterien noch ein einheitliches Glucoseintoleranz-Screening bei Schwangeren gibt. Dennoch ist die weltweit steigende Prävalenz des Gestationsdiabetes gut dokumentiert. So belegen Daten aus Kalifornien bei allen ethnischen Gruppen einen kontinuierlichen Anstieg des Gestationsdiabetes in den vergangenen 12 Jahren [2]. Diese Entwicklung ist durch die Zunahme der klassischen Risikofaktoren bedingt. Dazu zählen mütterliches Übergewicht, Adipositas, das Auftreten von Typ-2-Diabetes in der Familie, das Auftreten von Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft sowie ein höheres Alter der Mutter beim Eintritt in die Schwangerschaft. Jeder einzelne Risikofaktor hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und erklärt die steigende Prävalenz des Gestationsdiabetes.

40-fach erhöhtes Diabetesrisiko

Diabetes, also das Auftreten von Diabetes und/oder Adipositas, hat in der Schwangerschaft gravierende Konsequenzen für Mutter und Kind. Wegen der makrosomen Kinder kommt es häufiger zu Geburtskomplikationen und die Kaiserschnitttrate ist erhöht. Da Kaiserschnitte das Risiko für Typ-1-Diabetes steigern [3], gilt es diesen Entbindungsweg möglichst zu vermeiden. Darüber hinaus belegen skandinavische Daten von insgesamt 230 000 Frauen, dass Schwangere mit Gestationsdiabetes drei bis vier Jahre nach der Geburt ein 40-fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes haben [4]. Im Vergleich dazu erhöht das Auftreten von Präeklampsie in der Schwangerschaft das Risiko für Typ-2-Diabetes nach drei bis vier Jahren „nur“ um das 3-Fache.

Massive Folgen hat Diabetes auch für das Kind: Ist die Mutter bereits vor der Schwangerschaft an Typ-1- oder Typ-2-Diabetes erkrankt, besteht aufgrund des proinflammatorischen intrauterinen Milieus ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen und intrauterinen Fruchttod. Daten aus den USA kamen außerdem zu dem Schluss, dass die Kinder gestationsdiabetischer Mütter im Alter von vier bis sechs Jahren in puncto kognitive Funktionen schlechter abschnitten und psychomotorisch weniger weit entwickelt waren als Kinder stoffwechselgesunder Mütter. Diese Daten konnten in Europa jedoch nicht bestätigt werden [6]. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die US-Untersuchungen nicht für den Confounder „sozioökonomischer Status der Eltern“ adjustiert wurden.

Als sicher gilt dagegen, dass Kinder gestationsdiabetischer Mütter ein erhöhtes Risiko haben, später selbst an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter ist bei ihnen im Alter von 18–27 Jahren das Übergewichtsrisiko verdoppelt bzw. vervierfacht für das Auftreten mindestens einer Komponente des metabolischen Syndroms. Dieser Zusammenhang wurde bisher in allen Studien nachgewiesen (Abb. 1).

Diabetes ist nicht nur ein großes Problem für die Betroffenen, sondern belastet auch die Gesundheitssysteme. Daten aus den USA zufolge belaufen sich die zusätzlichen Kosten für Komplikationen in der Schwangerschaft durch Gestationsdiabetes auf 3300 Dollar. Dazu kommen Kosten von 200 Dollar für die medizinische Betreuung der Kinder im ersten Lebensjahr [7].

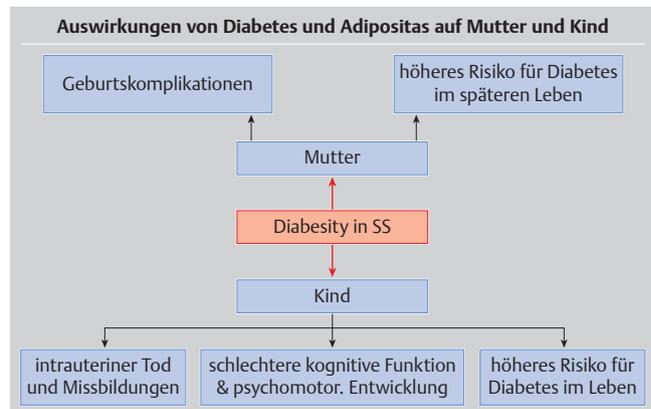


Abb. 1 Nach einer Schwangerschaft (SS) mit Gestationsdiabetes haben sowohl die Mütter als auch die Kinder ein erhöhtes Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken (modifiziert nach [5]).

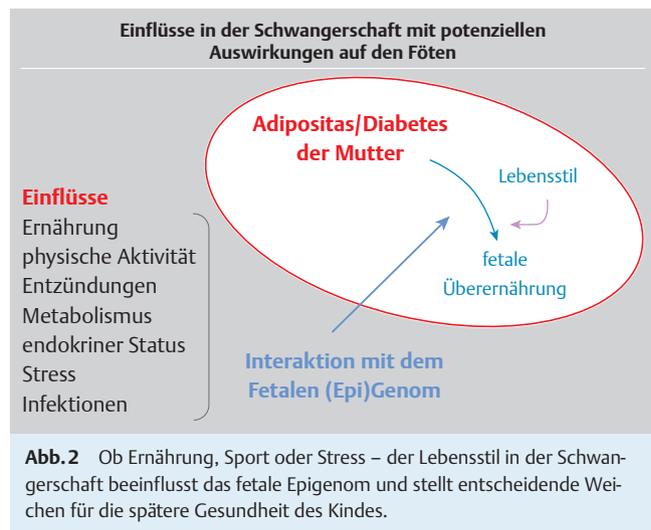


Abb. 2 Ob Ernährung, Sport oder Stress – der Lebensstil in der Schwangerschaft beeinflusst das fetale Epigenom und stellt entscheidende Weichen für die spätere Gesundheit des Kindes.

Diabetes – eine Epidemie in „slow motion“

Diabetes in der Schwangerschaft mündet in einen Teufelskreis: Gestationsdiabetes oder Adipositas bewirken eine Überernährung des Kindes *in utero* und führen zum makrosomen Neugeborenen. Diese Kinder haben wiederum ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Typ-2-Diabetes und das metabolische Syndrom. Kommen sie als junge Frauen ins reproduktionsfähige Alter und werden schwanger, haben sie ein erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes und der Kreislauf beginnt von vorne (Abb. 2).

Der Teufelskreis nährt die globale Epidemie von Diabetes und Adipositas. Die Häufigkeit beider Störungen steigt weltweit: Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO zufolge sind derzeit mehr als eine Milliarde Menschen übergewichtig, darunter mindestens 300 Millionen Adipöse mit einem BMI über 30 [8]. Gleichzeitig geht die International Diabetes Federation (IDF) im Jahr 2011 von 350 Millionen Diabetikern aus; für 2030 steigt die Prognose auf 550 Millionen. Diese Zahlen werden ständig nach oben korrigiert, vor allem weil die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes in Indien und China explodiert.



Prävention im Mutterleib

Diabetes ist eine globale Herausforderung. Es gibt jedoch Möglichkeiten, ihr zu begegnen. Vor allem die ersten neun Monate des Lebens bieten Chancen, die Weichen für die Gesundheit der Frau und des Kindes zu stellen.

Die Auswirkungen von Adipositas und Gestationsdiabetes auf den Feten hängen von diversen externen Einflüssen ab: Ernährung, körperliche Aktivität, Infektionen in der Schwangerschaft, das endokrine Milieu inklusive Stress sind Faktoren, die mit dem fetalen Epigenom interagieren können (● Abb. 2).

Welche Präventionsmaßnahmen können das Auftreten eines Gestationsdiabetes verhindern? Zu dieser Thematik gibt zwar keine valide Studie. Der ähnlichen Pathophysiologie wegen dürften jedoch dieselben Präventionsmaßnahmen greifen wie bei Typ-2-Diabetes. Optionen sind körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und die Gabe von Vitamin D.

Potenten Steroidhormon: Vitamin D

Studiendaten zeigen, dass niedrige Vitamin D-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes einhergehen [9]. Bei adipösen Frauen wurde nicht nur besonders häufig ein Vitamin D-Mangel, sondern auch eine Unempfindlichkeit gegenüber Vitamin D festgestellt.

Das Steroidhormon Vitamin D ist ein Dachbegriff für mehrere biologisch aktive Verbindungen. Die wichtigste ist Cholecalciferol (Vitamin D₃): Es ist das einzige Vitamin, das der Körper selbst bilden kann und entsteht in der Haut unter dem Einfluss von UVB-Licht aus 7-Dehydrocholesterin. Zusätzlich ist es in einigen wenigen Lebensmitteln enthalten, vor allem in Fettfischen wie Hering, Lachs oder Makrele. Ergocalciferol (Vitamin D₂) kann der Organismus dagegen nicht selbst synthetisieren. Es kommt in einigen Pflanzen in Spuren vor.

Beide Verbindungen, Vitamin D₂ und Vitamin D₃, sind fettlöslich und werden im wässrigen Medium Blut an Bindungsproteine (DBP) gebunden transportiert. Anschließend erreicht Vitamin D die Leber, wo es zunächst zu 25-OH-Vitamin-D₃ hydroxyliert wird. Dieser Metabolit ist der übliche Messparameter zur Bestimmung des Vitamin-D-Status. Anschließend erfolgt in der Niere eine erneute Hydroxylierung zum aktiven Metaboliten 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃. Er bindet an den Zielgeweben an Rezeptoren, die den Kernrezeptoren PPAR-α und -γ ähneln (● Abb. 3).

Die Konzentration an Vitamin D im mütterlichen Blut steigt in der Schwangerschaft kontinuierlich an. Die Empfehlungen für die Zufuhr variiert von Land zu Land. In Deutschland, Österreich und der Schweiz haben sich die Fachgesellschaften auf eine empfohlene Tagesdosis von 20 Mikrogramm pro Tag (800 IE) geeinigt [11]. Diese Angaben gelten bei fehlender endogener Synthese; generell lässt sich ein ausreichender 25-OH-Vitamin-D-Spiegel erreichen, indem man das Gesicht, die Hände und Unterarme ohne Sonnenschutz für einige Minuten pro Tag der Sonne aussetzt.

Dennoch ist Vitamin-D-Mangel in Europa weit verbreitet und variiert zwischen 2 und 30%. Dabei besteht ein Nord-Süd-Gefälle: Die Prävalenz ist relativ niedrig in Ländern wie Schweden oder Norwegen und relativ häufig in südlichen Ländern.

Auch wenn weltweit kein einheitliches Kriterium für Vitamin-D-Mangel existiert, werden häufig Serumspiegel von unter 20 ng/mL 25-OH-Vitamin-D₃ als Grenzwert definiert. Eine Studie stellte fest, dass Schwangere mit Vitamin-D-Mangel ein 2,4-fach erhöhtes

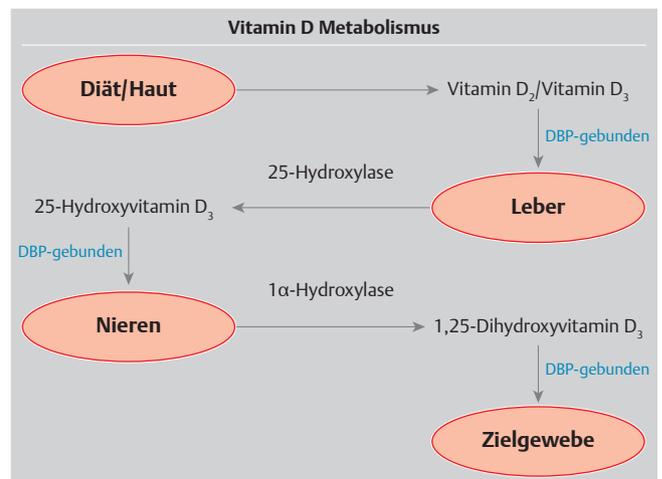


Abb. 3 Der aktive Metabolit von Vitamin D entsteht in der Niere (DBP: Vitamin-D-Bindungsprotein) [10].



Abb. 4 Gesunde Ernährung, mehr Bewegung, Gabe von Vitamin D: Das DALI-Projekt versucht den Lebensstil werdender Mutter zu beeinflussen und zu vermitteln, dass einfache Methoden nachhaltige Effekte für die Gesundheit erzielen können.

es Risiko hatten, an Gestationsdiabetes zu erkranken. Bei übergewichtigen Schwangeren mit Vitamin-D-Mangel war das Risiko sogar um das 5-Fache erhöht.

Schützt Vitamin D vor Gestationsdiabetes?

Vor diesem Hintergrund scheint es sinnvoll, Vitamin D zur Prävention von Gestationsdiabetes einzusetzen. Ob dies tatsächlich der Fall ist, wird derzeit in dem EU-Projekt DALI (Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Prevention) [12] untersucht, an dem 1000 Frauen mit einem BMI von mindestens 29 teilnehmen. Das Projekt findet an elf europäischen Zentren statt. Ziel ist, die beste Interventionsstrategie für die Prävention für Gestationsdiabetes zu finden (● Abb. 4). Lifestyleinterventionen sind gesunde Ernährung, körperliche Aktivität und die Gabe von Vitamin D. Als Surrogatmarker für Gestationsdiabetes dienen die Bestimmung der Nüchternblutglucose, Gewichtszunahme und Insulinsensitivität.

Da Lifestyleinterventionen schwierig umzusetzen sind, arbeitet DALI mit der psychologischen Technik des Motivationsinterviews. Sie gibt keine pauschalen Empfehlungen, sondern motiviert die Frauen, eigene Ziele zu setzen und diese in die eigene Lebenswelt zu integrieren. Dazu besprechen Studienbetreuer Schlüsselbotschaften zum Thema Ernährung und körperliche Aktivität mit den Frauen und überlegen gemeinsam, was sie ändern können und wollen. Beispiele sind, gezuckerte Getränke zu ver-





Abb. 5 Mehr Informationen zu DALI sind im Internet unter www.DALI-project.eu erhältlich.

meiden, mehr Ballaststoffe zu essen, Fett zu reduzieren, weniger zu sitzen, am Wochenende aktiver zu sein...

Die Frauen erhalten zudem täglich Vitamin D mit dem Ziel, Serumkonzentrationen von 75–135 nmol/l 25-OH-Vitamin-D₃ zu erreichen. Weil Vitamin D ein sehr potentes Vitamin ist, finden regelmäßig Sicherheitsuntersuchungen vor allem zum Calciumstoffwechsel statt. Dazu werden mehrere Parameter in Harn und Serum gemessen, um den Stoffwechsel des Calciums zu monitorieren, denn der könnte durch die Gabe von Vitamin D beeinflusst werden.

Im Rahmen des DALI-Projektes (● **Abb. 5**) werden in allen beteiligten Zentren einheitliche Diagnostikkriterien für Gestationsdiabetes verwendet. Damit wird es erstmals möglich sein, epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Gestationsdiabetes in Europa zu erheben.

Interessenkonflikt

Der Autor hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 *Buchanan TA, Xiang AH.* Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115: 485
- 2 *Baraban E, McCoy L, Simon P.* Increasing prevalence of gestational diabetes and pregnancy-related hypertension in Los Angeles County, California, 1991–2003. *Prev Chronic Dis* 2008; 5: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2008/jul/07_0138.htm
- 3 *Cardwell CR, Stene LC, Joner G et al.* Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51: 726
- 4 *Engeland A, Bjørge T, Daltveit AK et al.* Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230.000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 157
- 5 *Zeck W, McIntyre HD.* Gestational diabetes in rural East Africa: a call to action. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 403
- 6 *Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T et al.* Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *JCEM* 2009; 94: 2464
- 7 *Chen Y, Quick WW, Yang W et al.* Cost of gestational diabetes mellitus in the United States in 2007. *Popul Health Manag* 2009; 12: 165
- 8 International Obesity Task Force. <http://www.iuns.org/features/obesity/obesity.htm>
- 9 *Zhang C, Qiu C, Hu FB et al.* Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3: e3753
- 10 *Strommer K.* Vitamin D in der Schwangerschaft. Auswirkungen auf die Mutter. Diplomarbeit Graz: Medizinischen Universität; 2011
- 11 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Vitamin D. In: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 4. Korrigierter Nachdruck, Neustadt a.d. Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag; 2012: 79–96
- 12 <http://www.DALI-project.eu>