



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT

INNSBRUCK

Endbericht Projekt

„Preterm infants and early markers for increased risk of cardiovascular disease – role of childhood nutrition and adipocytokines“

vorgelegt von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ursula Kiechl-Kohlendorfer

Pädiatrie II (Neonatologie)

Department für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Kontakt:

e-Mail: ursula.kohlendorfer@i-med.ac.at;

Tel.: +43 512 504 27309; Fax: +43 512 504 27308

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	3
2. Methodik & Resultate	3
2.1 Studienpopulation.....	3
2.2 Anthropometrische Daten.....	4
2.3 Laborparameter.....	4
2.4 Daten zur Ernährung	5
2.5 Bildgebende Verfahren.....	6
2.6. Multivariate statistische Verfahren.....	6
3. Publikationstätigkeit.....	7
4. Öffentlichkeitsarbeit.....	7
6. Abkürzungen und Akronyme	8
7. Referenzen.....	8

1. Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die führende Todesursache. Dass der Grundstein für kardiovaskuläre Erkrankungen früh im Leben gelegt wird, gilt mittlerweile als gesichert (Hypothese "Fetal and infant origins of adult disease", sog. „Barker-Hypothese“) (1). Im Kontext der Neonatologie ist einerseits eine adäquate Nährstoffzufuhr und Gewichtszunahme unabdingbar für eine vorteilhafte neurologische Entwicklung, andererseits gibt es zunehmende Evidenz dafür, dass nicht nur die Frühgeburtlichkeit per se, sondern insbesondere auch aggressive Ernährungsstrategien auf der Neonatologischen Intensivstation zur Entwicklung eines ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils im Erwachsenenalter beitragen können (2, 3, 4). Ob entsprechende Indikatoren eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bereits im Kindergarten- und Vorschulalter vorliegen, wurde bis dato nicht systematisch erhoben und ist Gegenstand der vorliegenden Studie.

2. Methodik & Resultate

2.1 Studienpopulation

Insgesamt erfolgte die Rekrutierung von 182 Kindern als StudienprobandInnen (ehemalige Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Schwangerschaftswochen: n=93, hiervon 47% weiblich; ehemalige Termingeborene: n=89, hiervon 53% weiblich).

Bei all diesen PatientInnen konnten anthropometrische Basis-Daten wie Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI) sowie perinatologische Eckdaten (Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt) erhoben werden.

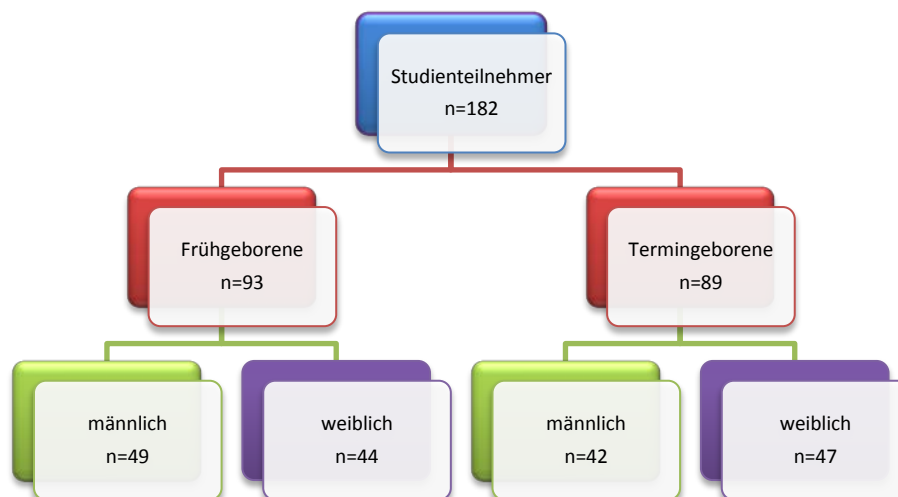


Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation

Das mittlere Gestationsalter bei Geburt lag in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen bei 29+2 Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht bei 1209 g. In der Kontrollgruppe der ehemaligen Termingeborenen betrug das mittlere Gestationsalter 39+5 Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht 3328 g.

2.2 Anthropometrische Daten

2.2.1 BMI-Perzentilenzugehörigkeit

Die Feststellung des aktuellen Gewichts und der aktuellen Körpergröße erfolgte mittels geeichter, kalibrierter Präzisionswaagen sowie mit Hilfe eines Stadiometers. Die aktuelle alters- und geschlechtsspezifische BMI-Perzentilenkategorie wurde anhand eines pädiatrischen Standard-Referenzdatensatzes festgelegt (5).

Während bei den ehemaligen Termingeborenen eine Normalverteilung der BMI-Perzentilenzugehörigkeit vorlag, lag der Großteil der ehemaligen Frühgeborenen ($n=77$, entsprechend 85.6%) mit dem BMI unterhalb der 50. Perzentile. Die Kriterien der Adipositas ($\text{BMI} > 97.$ Perzentile) wurden in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen in nur einem Fall, in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen in nur drei Fällen erfüllt.

2.2.2 Waist-to-hip-Ratio (WHR)

Die Messung des Bauch- sowie Hüftumfangs erfolgte jeweils in Doppelbestimmung auf mm genau mittels eines flexiblen, nicht elastischen Maßbands im hüftbreiten Stand. Der Bauchumfang wurde auf Höhe der Mitte der Verbindungslinie zwischen dem Unterrand des Rippenbogens und den Cristae iliacae an der schmalsten Stelle gemessen. Der Hüftumfang wurde auf Höhe der großen Trochanteren im Bereich des größten Umfangs gemessen. Die Berechnung der WHR erfolgte jeweils aus den gemittelten Werten der Doppelbestimmungen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Mittelwert (MW) der WHR zwischen frühgeborenen und termingeborenen Kindern.

2.2.3 Hautfaldendicke

Die Bestimmung der Hautfaldendicke erfolgte mittels eines Präzisionskalipers jeweils am nicht-dominanten Arm. Die Bestimmung der bizipitalen sowie trizipitalen Hautfaldendicke erfolgte jeweils im Bereich der größten Oberarmzirkumferenz parallel zur Längsachse des Arms, jene der subskapulären Hautfaldendicke an der Skapula-Spitze in einem 45° -Winkel zur Vertikalen.

Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde in der bizipitalen Hautfaldendicke gemessen (Mittelwert 5.7 mm bei ehemaligen Frühgeborenen vs. 7.0 mm bei ehemaligen Termingeborenen).

2.2.4 Blutdruckmessungen

Die Messung der Blutdruckwerte erfolgte mit Hilfe altersgerechter Manschetten in Dreifachbestimmung jeweils am rechten Oberarm nach mindestens zehnminütiger Ruhepause im Sitzen.

Der mittlere systolische Blutdruckwert betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 102 mm Hg, in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen 96 mm Hg ($p < 0.001$).

2.3 Laborparameter

Sämtliche Blutproben wurden morgens nach einer minimalen nächtlichen Nüchternperiode von acht Stunden gewonnen.

2.3.1 Nüchtern-Glukose-Konzentration

Die mittlere Nüchtern-Glukose-Konzentration betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 83 mg/dl, in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen 70 mg/dl ($p < 0.001$).

2.3.2 Nüchtern-Lipidstatus

Die mittlere Gesamt-Cholesterin-Konzentration betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 170 mg/dl, in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen 152 mg/dl ($p=0.002$). Die mittlere Konzentration des Low Density Lipoprotein-(LDL-)Cholesterins betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 101 mg/dl, in jener der ehemaligen Termingeborenen 90 mg/dl ($p=0.019$). Die mittlere Konzentration des High Density Lipoprotein-(HDL-)Cholesterins betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 64 mg/dl, in jener der ehemaligen Termingeborenen 54 mg/dl ($p<0.001$). Die mittlere Triglyceridkonzentration lag bei den ehemaligen Frühgeborenen bei 59 mg/dl, bei den ehemaligen Termingeborenen bei 60 mg/dl (n.s.).

2.3.3 Nüchtern-Adipokinestatus

Die mittlere Adiponektin-Konzentration betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 12754,8 $\mu\text{g/l}$, in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen 13068,0 $\mu\text{g/l}$ (n.s.). Die mittlere Konzentration des Leptins betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 1,26 $\mu\text{g/l}$, in jener der ehemaligen Termingeborenen 0,57 $\mu\text{g/l}$ ($p<0.001$).

2.4 Daten zur Ernährung

2.4.1 Ernährung im Neugeborenenalter

Nahezu alle ehemaligen Frühgeborenen (94,3%) wurden im Neugeborenenalter auch mit parenteraler Fettinfusionen ernährt. Die Mehrheit der ehemaligen Frühgeborenen (85,7%) erhielt als enterale Ernährung vorwiegend Muttermilch (definiert als $> 50\%$ der enteralen Ernährung). Weitere Ergebnisse zur Ernährung der Frühgeborenen sind im Detail in der unten angeführten Grafik dargestellt. In der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen wurden 68,2% der Kinder gestillt.

Innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen zeigte sich kein Einfluss von Muttermilchernährung und Dauer der Ernährung mit parenteraler Fettemulsion auf kardiovaskuläre Risikoprädiktoren.

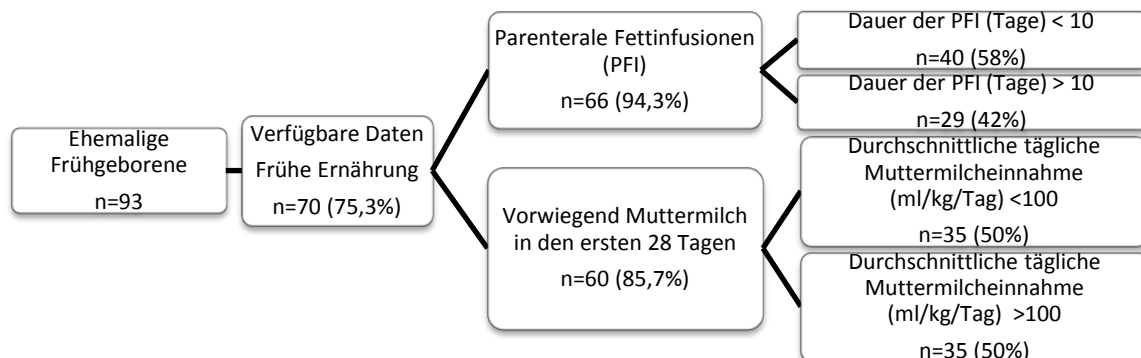


Abbildung 2: Ernährung im Neugeborenenalter

2.4.2 Ernährung im Alter von 5 bis 7 Jahren

Mit Hilfe eines Ernährungsfragebogens (6) wurde für jedes Kind ein Ernährungsmusterindex berechnet und dadurch die Ernährung des Kindes als günstig, neutral oder ungünstig bewertet. In der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen wurde das Ernährungsmuster öfters als günstig bewertet, als in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen (57,3% vs. 39,8%). Es zeigte sich bei keinem Kind ein ungünstiges Ernährungsmuster.

2.5 Bildgebende Verfahren

2.5.1 Aortale Intima-Media-Dicke (aIMD)

Die Bestimmung der aIMD erfolgte softwaregestützt (IMD-Tool der vivid i ultrasound machine, General Electrics) mittels eines hochauflösenden linearen Schallkopfs (8-15 MHz) im Bereich der „kaudalsten“ 15 mm der abdominellen Aorta an der sondenfernen Arterienwand.

Die mittlere aIMD betrug in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 0.462 mm, in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen 0.464 mm (n.s.).

2.5.2 Elastizitätsindizes

Elastische Eigenschaften der Aorta (Distensibilität und Steifheitsindex β) wurden mittels Autokonturanalyse aus M-Mode echokardiographischen Bildern berechnet (7).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Distensibilität der absteigenden Aorta zwischen den ehemaligen Frühgeborenen und den Termingeborenen ($p < 0.05$). Hinsichtlich aufsteigender Aorta sowie der Steifheitsindices waren die Ergebnisse zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

2.6. Multivariate statistische Verfahren

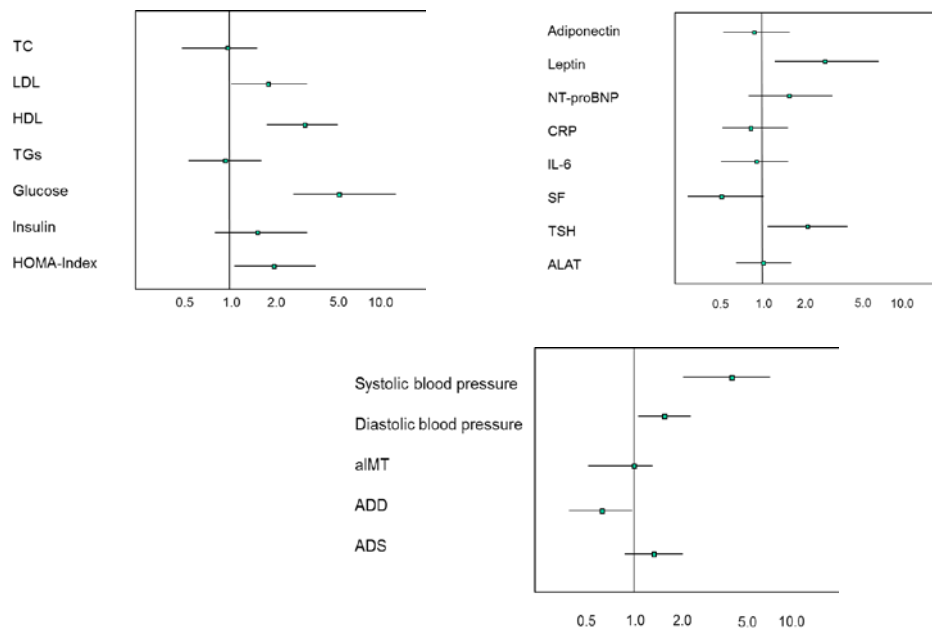
Die Unterschiede zwischen früh- und termingeborenen Kindern hinsichtlich Laborparameter, Blutdruck, aIMD sowie Elastizitätseigenschaften der Aorta wurden mittels logistischer Regressionsanalyse berechnet (SPSS für Windows, Version 22). Odds Ratios (OR) und repräsentative Konfidenzintervalle (CI) wurden für alle kontinuierlichen Variablen als OR pro Zunahme um eine Standardabweichung (SD) berechnet.

Im Vergleich zu ehemaligen Termingeborenen zeigten ehemalige Frühgeborene bereits im Vorschulalter:

- höhere systolische ($p < 0.001$) und diastolische Blutdruckwerte ($p = 0.041$) und eine niedrigere Distensibilität der absteigenden Aorta ($p < 0.05$),
- signifikant höhere Cholesterin- und Leptinwerte ($p < 0.05$),
- erhöhte Nüchternblutglukosewerte ($p < 0.001$),
- eine niedrigere Insulin-Sensitivität (HOMA-Index) ($p < 0.05$),
- signifikant erhöhte TSH-Werte ($p < 0.05$) (Abbildung 3).

Frühe enterale Ernährung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf diese Ergebnisse. Der Ernährungsmusterindex im Vorschulalter war signifikant mit den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten assoziiert ($p < 0.05$).

Frühgeburtlichkeit war mit einem vierfach erhöhten Risiko für eine niedrigere Distensibilität der Aorta descendens (ADD) assoziiert (adjustierte OR 4.09 [95% CI 1.30-12.90], $p = 0.016$). In der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen war eine niedrigere ADD assoziiert mit Rauchen während Schwangerschaft, in der Gruppe der ehemaligen Termingeborenen mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen erniedrigter ADD und einer schnelleren Gewichtszunahme nach Geburt ($p = 0.615$). Die frühe enterale Ernährung zeigte auch keinen Einfluss auf die ADD ($p = 0.388$).



OR (95% CI) pro Zunahme um eine SD

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Frühgeburt und Markern für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vorschulalter.

Adjustiert für Alter, Geschlecht, Geburtsgewicht Z-Score, mütterliches Rauchen, mütterlichen Bildungsstatus, Familienanamnese für CVD, cBMI, frühe enterale Ernährung und Ernährung in der Kindheit.

Akürzungen: TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TGs, triglycerides; HOMA, homeostatis model assessment, NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SF, skinfold thickness; TSH, thyroid stimulating hormone; ALAT, alanine aminotransferase, aIMT, intima media thickness abdominal aorta; ADD, distensibility descending aorta; ADS, stiffness descending aorta.

Konklusion:

Frühgeburtlichkeit ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Schon im Vorschulalter gibt es robuste Prädiktoren, die auf ein erhöhtes Risiko hinweisen können. Frühe enterale Ernährung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf diese Prädiktoren, der Ernährungsmusterindex im Vorschulalter war signifikant mit erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten assoziiert.

3. Publikationstätigkeit

Die Präsentation der vorläufigen Studienergebnisse erfolgte auf zahlreichen nationalen (Jahrestagungen der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde) sowie internationalen Kongressen (Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Kongresse der European Society for Pediatric Research sowie der European Academy of Pediatric Societies). Zuletzt wurden die Daten auf dem 1. Kongress der European Neonatal Societies im Oktober 2015 in Budapest präsentiert. Eine Publikation wurde eingereicht und weitere Publikationen werden vorbereitet.

4. Öffentlichkeitsarbeit

Zur Rekrutierung von gesunden Kontrollen wurde eine Elterninformationsbroschüre (s.u.) gestaltet, die in Kindergärten ausgehändigt und in Partner-Ambulanzen aufgelegt wurde. Durch umfassende Informationsveranstaltungen vor, während und nach der Durchführung

der jeweiligen Studientermine erfolgte eine Sensibilisierung der lokalen Bevölkerung in Hinblick auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zudem wurde unter Beteiligung des Projektteams ein Fernseh-Beitrag im Rahmen der ORF-Serie „bewusst gesund“ erstellt und ausgestrahlt. Die Sendung wurde in der letzten Septemberwoche 2014 auf ORF Tirol Heute unter dem Titel „Früher Vorbeugen - Herz-Schwerpunkt bewusst gesund“ veröffentlicht.

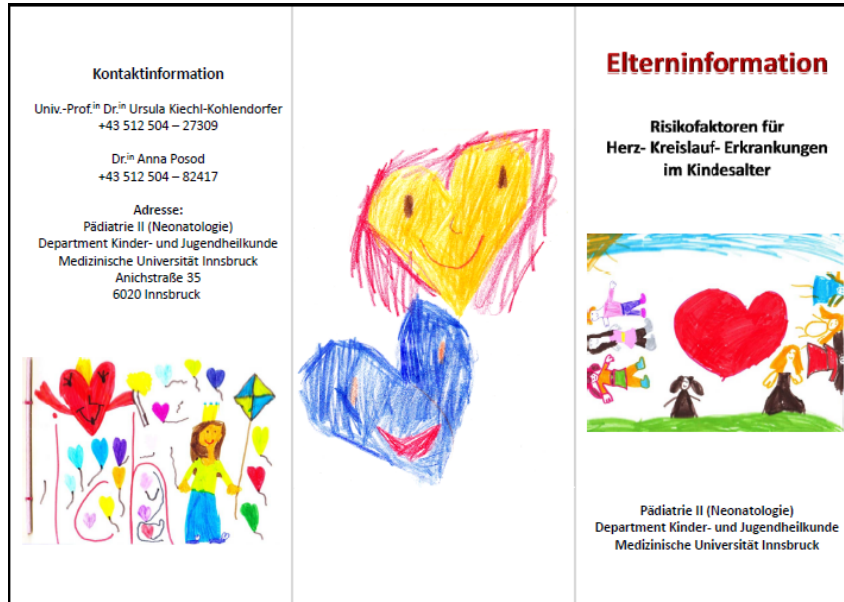


Abbildung 4: Elterninformationsbroschüre

6. Abkürzungen und Akronyme

aIMD – aortale Intima-Media-Dicke

BMI – Body-Mass-Index

HDL – High Density Lipoprotein

LDL – Low Density Lipoprotein

MW – Mittelwert

SD – Standarddeviation

WHR – Waist-to-hip-Ratio

n.s. – nicht signifikant

7. Referenzen

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj*. 1990;301(6761):1111. Epub 1990/11/17.
2. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(2):163-70. Epub 2003/09/13.
3. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007;115(2):213-20. Epub 2006/12/21.
4. Lewandowski AJ, Lazdam M, Davis E, Kylintireas I, Diesch J, Francis J, Neubauer S, Singhal A, Lucas A et al. Short-term exposure to exogenous lipids in premature infants

and long-term changes in aortic and cardiac function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Sep;31(9):2125-35. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.227298. Epub 2011 Aug 4.

5. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Gellert F, Geiß HC, Hesse V. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift für Kinderheilkunde.* 2001(149):807-188

6. Mensink GBM, Burger M. Was isst du? Ein Verzehrshäufigkeitsfragebogen für Kinder und Jugendliche. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004 Mar;47(3):219-26.

7. Baumgartner D, Baumgartner C, Matyas G, Steinmann B, Löffler J, Schermer E, Schweigmann U, Baldissera I, Frischhut B, Hess J, Hammerer I. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005. 129: 730-739.