

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und
Kinderkardiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Identifizierung von pränatalen Risikofaktoren für die Prägung von
kindlichem Übergewicht im Vorschulalter:
Ergebnisse der PEACHES (**P**rogramming of **E**nhanced **A**diposity Risk
in **C**hildhood- **E**arly **S**creening)-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Kristin Eileen Lange

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Regina Ensenaer

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Zusammenfassung

Die steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter bringt erhebliche Probleme mit weitreichenden Folgen. Daher sind bereits früh ansetzende präventive Maßnahmen von großer Relevanz. Störungen des metabolischen Milieus in der Schwangerschaft können über Mechanismen der „fetalen Programmierung“ die Weichen für späteres Übergewicht bereits *in utero* stellen. Bisher unklar ist, welche(r) pränatale(n) Risikofaktor(en) den größten Anteil zur Übergewichtsentwicklung bereits im Vorschulalter beitragen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss pränataler Risikofaktoren auf das kindliche Übergewicht im Alter von vier Jahren zu analysieren und priorisieren. Im Rahmen der Dissertation wurden die Daten von 575 Mutter-Kind-Paaren der prospektiven PEACHES-Kohorte (**P**rogramming of **E**nhanced **A**diposity Risk in **C**hildhood – **E**arly **S**creening) analysiert. Pränatale Faktoren einschließlich des maternalen präkonzeptionellen Body Mass Index (BMI), der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, der Glukosetoleranz am Ende des zweiten Trimesters und des maternalen glykierten Hämoglobinwertes (HbA1c) bei Geburt sowie kindliche anthropometrische Daten wurden detailliert erfasst. Die Einflussfaktoren wurden mit dem BMI z-Score und dem Übergewichtsstatus (BMI > 90. Perzentile) der Kinder im Alter von 4 Jahren assoziiert. Die Identifizierung signifikanter Risikofaktoren und die Abschätzung des größten Einflusses erfolgten anhand der Anpassungsgüte verschiedener Adjustierungsmodelle und einer multivariaten Regressionsanalyse unter Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren. Der kindliche BMI z-Score mit 4 Jahren stieg in Abhängigkeit des BMI der Mutter bei Konzeption an. Nach Adjustierung war der kindliche BMI z-Score mit 4 Jahren sowohl mit dem Anstieg des maternalen präkonzeptionellen BMIs [$\beta = 0,03$ (95%-KI: 0,02; 0,04)] als auch mit einem hohen maternalen HbA1c-Wert ($\geq 5,7$ %) zum Zeitpunkt der Geburt [$\beta = 0,22$; (95%-KI: 0,03; 0,41)] assoziiert. Auch der Anteil an Übergewicht mit 4 Jahren stieg in Abhängigkeit von der maternalen präkonzeptionellen BMI-Kategorie deutlich an. Die maternale Adipositas Grad II und III war der stärkste Risikofaktor für kindliches Übergewicht [OR = 4,32 (95%-KI: 2,12; 8,47)]. Andere pränatale Risikofaktoren hatten einen im Vergleich geringeren Einfluss auf den BMI z-Score bzw. das Übergewicht des Kindes. Für die Entwicklung präkonzeptionell und pränatal ansetzender Präventionsstrategien von kindlichem Übergewicht ist eine Identifizierung früher Risikofaktoren von großer Bedeutung. Sowohl eine Senkung des BMI vor Beginn der Schwangerschaft als auch eine sorgfältige Überwachung der Glukosestoffwechsellage bei adipösen Frauen u.a. auch im letzten Drittel der Schwangerschaft könnten helfen, das Übergewichtsrisiko der Kinder im Vorschulalter zu reduzieren.

Summary

The increasing prevalence of overweight and obesity in childhood and adolescence are challenging problems with serious consequences. Therefore, early preventive measures are of major relevance. Alterations of the metabolic environment in pregnancy can already set the course for later childhood obesity *in utero* via mechanisms of ‘fetal programming’. However, it is still unclear which prenatal risk factor(s) contribute(s) most to the development of childhood overweight. The aim of the present study was to analyze and prioritize the impact of prenatal risk factors on childhood overweight at preschool age. In the context of the prospective PEACHES (**P**rogramming of **E**nhanced **A**diposity Risk in **C**hildhood - **E**arly **S**creening) cohort study, data of 575 mother-child pairs were analyzed. Data on prenatal factors including maternal preconception body mass index (BMI), gestational weight gain (GWG), smoking during pregnancy, glucose tolerance status at the end of the second trimester, maternal glycated hemoglobin (HbA1c) at delivery and childhood anthropometric data were obtained. On the basis of this data set, the impact of prenatal factors on offspring’s BMI z-score and overweight status (BMI > 90th percentile) at the age of 4 years was investigated. The identification of risk factors and estimation of the greatest impact of influences was performed using different adjustment models and multivariate linear regression models considering potential confounding factors. BMI z-score at the age of 4 years increased according to maternal preconception BMI. After adjustment, an increase in the child’s BMI z-score was associated with increased maternal preconception BMI (β -coefficient = 0.03, ($p < 0.001$)) and high maternal glycated hemoglobin (HbA1c ≥ 5.7 % [39 mmol/mol]) at delivery ($\beta = 0.22$, 95%-CI: 0.03; 0.41, $p = 0.024$). Similarly, the proportion of overweight at the age of 4 years increased significantly according to the maternal preconception BMI category. Maternal obesity grade II and III were the strongest risk factors for childhood overweight (odds ratio = 4.32, 95%-CI: 2.12; 8.47). Other prenatal risk factors such as gestational diabetes and smoking in pregnancy had a comparatively smaller impact on BMI z-score and the development of overweight in children aged 4 years. For the development of preconception and prenatal prevention strategies the identification of early-life risk factors is of major relevance. Reducing maternal pre-conception weight as well as careful monitoring of glucose metabolism also during the last trimester of pregnancy in obese women could help to reduce overweight of preschool children.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
1 Einleitung	1
1.1 Übergewicht und Adipositas bei Müttern und Kindern	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Prävalenz	2
1.1.3 Ätiologie	3
1.1.4 Konsequenzen	4
1.2 Fetale adipogene Programmierung	6
1.3 Pränatale Risikofaktoren für kindliches Übergewicht und Adipositas	9
1.3.1 Mütterliche präkonzeptionelle Adipositas	9
1.3.2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft	9
1.3.3 Glykämische Dysbalance	12
1.3.4 Rauchen in der Schwangerschaft	15
1.3.5 Geburtsgewicht	16
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Studienpopulation	19
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.2.2 Rekrutierung	19
2.3 Studienablauf	20
2.4 Ablauf der Datenerhebung	22
2.4.1 Schwangerschaft und Geburt	22
2.4.2 Frühe postnatale Phase und Vorschulalter	22
2.5 Einflussgrößen und Endpunktparameter	24
2.5.1 Präkonzeptionelle und pränatale Variablen	24
2.5.2 Perinatale Variablen	26
2.5.3 Endpunktvariablen der Kinder mit 4 Jahren	27

2.6	Dateneingabe und Erstellung des Datensatzes für die Analyse	27
2.7	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	29
3.2	Differenzierung der Mutter-Kind-Paare nach maternalen präkonzeptionellem BMI	32
3.3	Differenzierung der adipösen und übergewichtigen Mütter nach dem maternalen HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Geburt	35
3.4	Einfluss pränataler Faktoren auf den kindlichen BMI z-Score mit 4 Jahren	37
3.5	Einfluss pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus mit 4 Jahren	43
4	Diskussion	47
4.1	Studienpopulation	48
4.2	Endpunkt BMI z-Score und Übergewichtsstatus im Alter von 4 Jahren	53
4.3	Pränatale Risikofaktoren mit Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score und Übergewichtsstatus mit 4 Jahren	56
4.3.1	Mütterliche präkonzeptionelle Adipositas	57
4.3.2	Mütterlicher HbA1c-Wert bei Geburt	62
4.3.3	Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft.....	65
4.3.4	Rauchen in der Schwangerschaft.....	68
5	Stärken und Schwächen der Studie	73
6	Ausblick.....	75
7	Abkürzungsverzeichnis.....	77
8	Literaturverzeichnis.....	79
9	Abbildungsverzeichnis.....	107
10	Tabellenverzeichnis.....	108
11	Anhang	109
12	Publikationen und Kongressbeiträge.....	111
13	Curriculum Vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
15	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

1.1 Übergewicht und Adipositas bei Müttern und Kindern

1.1.1 Definition

Adipositas ist gekennzeichnet durch einen für das Alter und Geschlecht pathologisch erhöhten Körperfettanteil, welcher die Gesundheit nachteilig beeinflusst (1). Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) dient als allgemeine Berechnungsgröße zur Gewichtsklassifikation der *Body Mass Index* (BMI, Körpermassenindex), welcher sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße (m) zum Quadrat ergibt (2). Die WHO definiert bei Erwachsenen Übergewicht als einen BMI-Bereich von 25,0 kg/m² bis 29,9 kg/m² und Adipositas ab einem BMI ≥ 30 kg/m², wobei die Adipositas in drei Schweregrade eingeteilt wird. Adipositas Grad I ist definiert als ein BMI von 30,0 kg/m² bis 34,9 kg/m² und Grad II als ein BMI von 35,0 kg/m² bis 39,9 kg/m². Erwachsene mit einem BMI ≥ 40 kg/m² werden dem dritten Schweregrad zugeteilt (2).

Während im Erwachsenenalter Übergewicht und Adipositas mittels dieser festgelegten BMI-Kategorien definiert wird, erfolgt entsprechend den physiologischen Veränderungen der prozentualen Körperfettmasse im Kindes- und Jugendalter die Bestimmung von Übergewicht und Adipositas anhand alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilen einer Referenzpopulation (3). Hierbei gibt ein Perzentil an, wie viel Prozent an gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kindern, einen höheren oder niedrigeren BMI-Wert haben (4).

Als nationale Referenzwerte können die deutschen Perzentilkurven nach Kromeyer-Hauschild et al. (5) oder die Perzentilkurven basierend auf den repräsentativen Daten des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (3) herangezogen werden. Gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) gilt ein BMI-Wert oberhalb der 90. Alters- und Geschlechtsperzentile als Übergewicht, ein BMI über der 97. Perzentile wird für die Definition von kindlicher Adipositas herangezogen (6). Als extreme Adipositas wird ein Überschreiten der 99,5. Alters- und Geschlechtsperzentile angegeben. Diese Angaben basieren auf den Empfehlungen der European Obesity Child Group (EOCG) und der International Obesity Task Force (IOTF) (7-9).

Ein alters- und geschlechtsspezifischer Vergleich anthropometrischer Daten von Kindern oder Gruppen von Kindern mit einer Referenzpopulation kann mit Hilfe eines BMI z-Score erfolgen (10). Der BMI z-Score dient als statistische Methode, um den anthropometrischen Wert in Form von Standardabweichungen oder Z-Werten vom Referenzmittelwert oder

Median darzustellen und ist somit ein Maß für die Streuung. Dabei gilt eine Standardabweichung > 2 als Übergewicht und > 3 als Adipositas (11).

1.1.2 Prävalenz

Die weltweite Epidemie von Übergewicht und Adipositas betrifft bereits viele Kinder und junge Erwachsene und führt gleichzeitig zu einem korrespondierenden Anstieg von Frauen, welche mit einem erhöhten BMI die Schwangerschaft beginnen (12-14). Nach Schätzungen der WHO waren im Jahr 2016 mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig und davon mehr als 650 Millionen adipös (1). Wenn aktuelle Trends weiter anhalten, werden voraussichtlich bis zum Jahr 2030 geschätzte 38 % der adulten Weltbevölkerung übergewichtig und weitere 20 % adipös sein (15).

Diese besorgniserregende Epidemie ist vor allem bei jungen Menschen und Frauen im gebärfähigen Alter zu beobachten (16). Die vom Robert Koch-Institut durchgeführte „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) hat gezeigt, dass der Anteil übergewichtiger und adipöser Frauen in allen Altersgruppen deutlich zugenommen hat, insbesondere jedoch unter den Jüngeren (17). Laut der Deutschen Perinatalstatistik ist der Anteil adipöser schwangerer Frauen (BMI: 30,0 – 39,9 kg/m²) von 8,2 % im Jahr 1995 auf 13 % im Jahr 2011 angestiegen. Der Anteil an Schwangeren mit Adipositas Grad III (BMI \geq 40 kg/m²) hat sich bereits von 1995 bis zum Jahr 2011 verdreifacht (0,6 % versus 1,8 %) (18). Während im Jahr 1995 20,9 % aller Schwangeren in Deutschland übergewichtig waren, litten im Jahr 2011 bereits 25,4 % der schwangeren Frauen an Übergewicht (BMI: 25,0 – 29,9 kg/m²) (18). Die Daten des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) haben gezeigt, dass bereits jede dritte Frau im reproduktionsfähigen Alter übergewichtig oder adipös ist (19). Kim et al. fanden bei US-amerikanischen Frauen einen 70-prozentigen Anstieg der präkonzeptionellen Adipositas innerhalb eines Jahrzehnts (1993 – 2003). In den USA war mehr als jede fünfte Frau zu Beginn der Schwangerschaft adipös (20). Prävalenzen aus dem Jahr 2012 basierend auf den Daten der *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) zeigten, dass 58,5 % der US-amerikanischen Frauen im gebärfähigen Alter (20 – 39 Jahre) übergewichtig waren, davon bereits 31,8 % adipös (21). Insbesondere bezüglich der präkonzeptionellen Adipositas zeigte sich ein Anstieg der Prävalenz auf 37,0 % im Jahr 2014 (22).

Diese drastische Entwicklung ist auch bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten (19). Nach Schätzungen der WHO waren im Jahr 2016 weltweit bereits über 42 Millionen Kinder unter fünf Jahren übergewichtig (23). Nach Ergebnissen der repräsentativen Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (2003 – 2006) waren 15 % aller Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig (BMI $>$ 90. Perzentile), davon 6,3 % adipös (BMI $>$ 97. Perzentile)

(4). Demnach lebten zu diesem Zeitpunkt in Deutschland etwa 1,9 Millionen übergewichtige Kinder und Jugendliche, davon circa 800.000 Adipöse (4). Im Rahmen der KiGGS Welle 2 (2014 – 2017) erfolgte eine zweite Folgeuntersuchung und Befragung von Teilnehmern der KiGGS Basisuntersuchung zur Analyse der gesundheitlichen Entwicklung der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (24). Von den übergewichtigen 2 bis 6 jährigen Kindern, blieben 24 % innerhalb von 11 Jahren übergewichtig und von den adipösen Kindern waren 65 % auch weiterhin adipös. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein frühes bereits bestehendes hohes Körpergewicht häufig bis ins Jugend- und junge Erwachsenenalter bestehen bleibt (24, 25). Während im Vorschulalter (3 – 6 Jahre) nach den Daten der KiGGS Welle 2 insgesamt 10,2 % der Mädchen und 7,3 % der Jungen in Deutschland übergewichtig sind, steigt die Anzahl übergewichtiger Kinder mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an (16,2 % bei den 14- bis 17-jährigen Mädchen, 18,5 % bei den 14- bis 17-jährigen Jungen) (24). Ein ähnlicher Anstieg zeigt sich auch bezüglich der kindlichen Adipositas. Die Adipositasprävalenz beträgt unter den drei- bis sechsjährigen Mädchen 3,2 % und 1,0 % bei den Jungen sowie 7,7 % und 9,2 % bei den Mädchen und Jungen im Altersbereich von 14 bis 17 Jahren (24).

Ein signifikanter Anstieg der Adipositasprävalenz im Kindes- und Jugendalter kann auch in anderen westlichen Industrienationen wie den USA beobachtet werden (26). Basierend auf den Daten der *National Health and Nutrition Examination Survey* von 2011 bis 2012 waren ein Drittel der Zwei bis 19-Jährigen übergewichtig und ein Fünftel (17,4 %) litt bereits an Adipositas. Im Vorschulalter (2 – 5 Jahre) waren 22,8 % der Kinder übergewichtig, einschließlich 8,9 % der Kinder adipös und im Alter von 6 bis 19 Jahren hatten mehr als ein Drittel der Kinder Übergewicht (34,5 %) (21).

Der deutliche Anstieg in der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bereits im Kindes- und Jugendalter und bei Frauen im gebärfähigen Alter (26) sowie die damit assoziierten langzeitlichen gesundheitlichen Folgen für Mutter und Kind, weist auf die Notwendigkeit effektiver Präventionsmaßnahmen hin (27, 28).

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiopathogenese von Übergewicht und Adipositas ist multifaktoriell bedingt (29). Verantwortlich für die Adipositas-Epidemie sind neben genetischen Ursachen (30-32) auch umweltbedingte (33) und soziokulturelle Einflüsse (34) wie z.B. eine reduzierte körperliche Aktivität (35) und ungünstige Ernährungsgewohnheiten mit einem hohen Konsum energiereicher und zuckerhaltiger Lebensmittel (36, 37). Adipositas ist das Ergebnis einer positiven Energiebilanz, resultierend aus einem Missverhältnis zwischen einem übermäßigen energiereichen Verzehr und niedrigem Energieverbrauch (38, 39). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von kindlicher Adipositas gelten ein niedriger

sozioökonomischer Status einschließlich eines niedrigen Bildungsniveaus der Eltern (40), eine reduzierte Schlafdauer (41, 42) sowie eine überproportional starke Gewichtszunahme des Kindes in den ersten ein bis zwei Lebensjahren (43, 44). Auch das intrauterine Milieu hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Übergewicht und Adipositas. Verschiedene prä- und perinatale Einflussfaktoren (45) einschließlich mütterlicher Adipositas, Gestationsdiabetes, exzessiver Gewichtszunahme und Rauchen in der Schwangerschaft sowie ein hohes Geburtsgewicht und eine kurze Stilldauer (46, 47) erhöhen das Risiko für späteres Übergewicht (48). Eine syndromal oder endokrinologisch bedingte Grunderkrankung ist nur bei etwa einem Prozent der Betroffenen ursächlich (49).

1.1.4 Konsequenzen

Übergewicht und Adipositas im Kindesalter und in der Schwangerschaft ist mit vielen nachteiligen gesundheitlichen Folgen assoziiert (50). Die maternale Adipositas in der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten maternalen und fetalen Risiko für Morbidität und frühzeitiger Mortalität verbunden (51, 52). Übergewicht und Adipositas vor und während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für die Mutter für Schwangerschafts-komplikationen wie beispielsweise der Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage, dem Gestationsdiabetes (53) oder Diabetes mellitus Typ 2, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (54, 55), Präeklampsie (56), Fehlgeburt (57) oder einer Entbindung per Kaiserschnitt (58) und ist sowohl mit kurzzeitigen, als auch mit langfristigen Konsequenzen für das Wohlbefinden und die Gesundheit von Mutter und Kind verbunden (59).

Die Komorbiditäten der Adipositas im Kindesalter betreffen bereits eine Vielzahl an Organsystemen wie beispielsweise endokrine, kardiovaskuläre, pulmonale (60) und gastrointestinale Organsysteme (38) und äußern sich z.B. in Form von arterieller Hypertonie (61, 62), beeinträchtigter Glukosetoleranz (63, 64), Lipidstoffwechselstörungen (65), Hyperurikämien oder einem metabolischen Syndrom (66-68). Mit zunehmender BMI-Kategorie im Kindes- und Jugendalter nimmt die Prävalenz für Herz- und Kreislauferkrankungen stetig zu (69). Bei adipösen und übergewichtigen Kindern wurden in Studien frühzeitige Veränderungen der Gefäßwände nachgewiesen, welche mit einer beginnenden Arteriosklerose assoziiert waren (70). In der Bogalusa Heart Study wiesen mehr als die Hälfte (58 %) aller eingeschlossenen Schulkinder mit Übergewicht mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf, ein Viertel der Kinder wiesen sogar zwei oder mehr Risikofaktoren auf (71). Weitere Gesundheitsfolgen von Übergewicht im Kindesalter sind muskuloskelettale Probleme, welche mit einer vorzeitigen Arthrose oder Gelenkfehlstellungen einhergehen und oftmals mit Hüft- und Kniegelenksschmerzen, Genu valgum, Knick-, Senk-, Spreizfußbildung assoziiert sind (72, 73). Zudem ist Übergewicht im Kindes- und Jugendalter mit einer vermehrten Bildung von Gallensteinen (insbesondere bei

Gewichtsreduktion), der Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettleber (NASH) (74), Pubertätsentwicklungsstörungen (75, 76), einem Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCO) bei Mädchen (77) oder eine Gynäkomastie bei Jungen verbunden. Kindliches Übergewicht und Adipositas sowie die damit assoziierten Komorbiditäten persistieren auch häufig im Erwachsenenalter (25).

Auch psychosoziale Probleme können Folge von kindlicher Adipositas sein (78, 79). Funktionelle oder individuelle Beeinträchtigungen, welche zur Einschränkung von Aktivitäten führen, reduzieren nachhaltig die Lebensqualität betroffener Kinder und Jugendlicher (80). Psychosoziale Probleme äußern sich möglicherweise in Form von Depressionen (81) oder einem niedrigen Selbstwertgefühl der Betroffenen (82). Aus vergeblichen Diätversuchen resultieren häufig weitere Störungen wie Essverhaltensstörungen (Bulimie oder *binge eating disorder*) (83).

Auf Grund der vielen assoziierten Komorbiditäten sind Übergewicht und Adipositas für das Gesundheitssystem mit erheblichen Kosten verbunden und verursachen sowohl direkt anfallende Ausgaben, welche die Behandlung der Adipositas und deren Komorbiditäten betreffen, als auch indirekte Kosten beispielsweise durch Verlust von Lebensqualität oder Produktivitätsverlust durch eine vorzeitige Erwerbsunfähigkeit und Berentung (84, 85). Eine im Jahr 2015 veröffentlichte Studie veranschlagt die Kosten in Deutschland, verbunden mit Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) im Jahr 2008 mit rund 16,7 Millionen Euro. Die direkten anfallenden Kosten für Adipositas belaufen sich auf 8,6 Millionen Euro, die indirekte Summe für die Behandlung der assoziierten Begleiterkrankungen auf 8,1 Millionen Euro (86). Nicht nur die wachsenden Kosten erscheinen besorgniserregend, sondern insbesondere das Wohlbefinden und die Gesundheit der betroffenen Personen sind deutlich eingeschränkt.

Um diesen Teufelskreislauf (Abbildung 1) zu durchbrechen, muss Prävention bereits vorgeburtlich auf den Weg gebracht werden (28, 87). Insbesondere muss ein erhöhtes Problembewusstsein, nicht nur bei den werdenden Eltern, sondern auch bei den behandelnden Ärzten und Hebammen geschaffen werden. Risikogruppen wie z.B. übergewichtige und adipöse Schwangere müssen rechtzeitig erfasst werden und zu gesundheitsbewusstem Verhalten motiviert und unterstützt werden. Präventionsmaßnahmen könnten z.B. in Form von Lebensstilveränderungen einschließlich einer Verbesserung der metabolischen Fitness bereits vor der Schwangerschaft umgesetzt werden (88, 89).

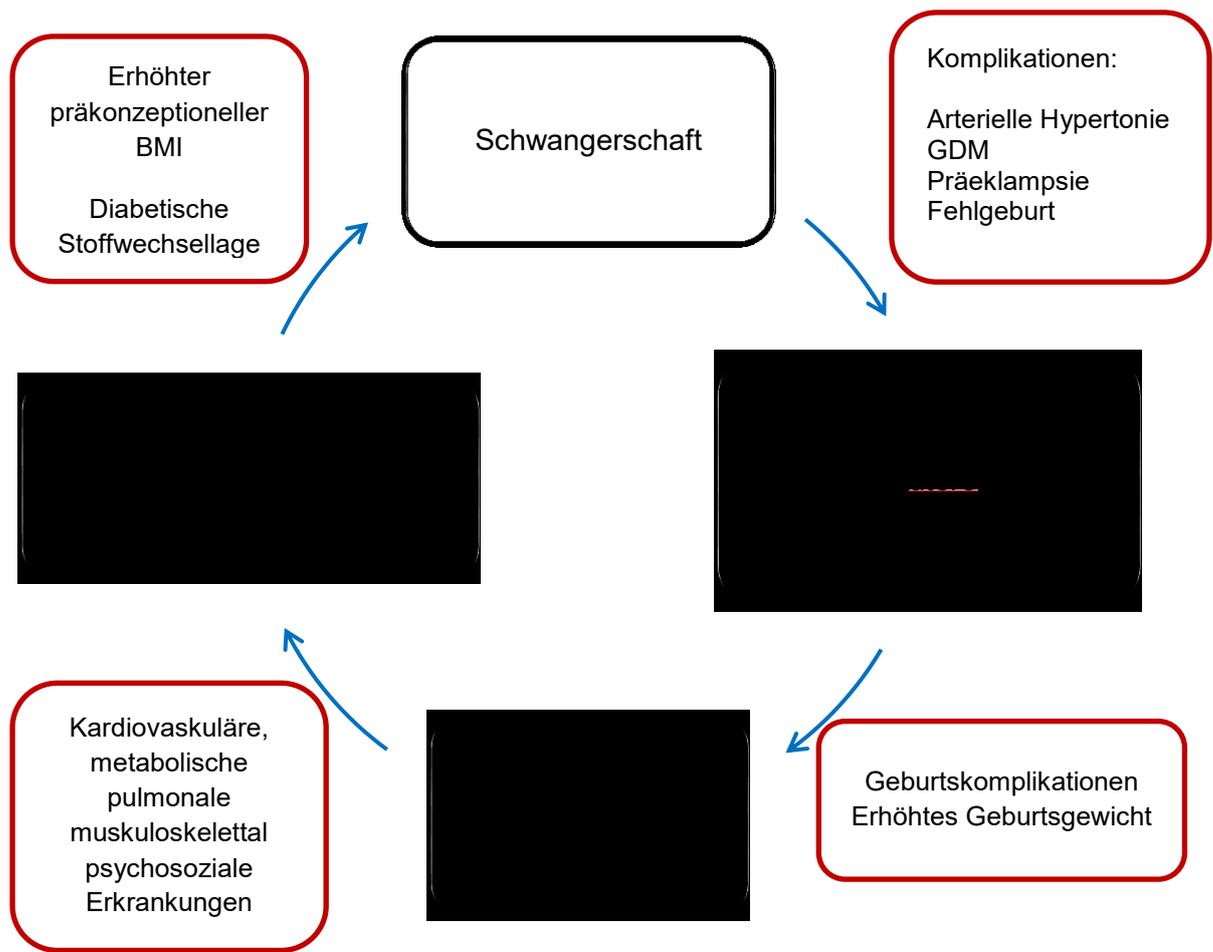


Abb. 1: „Teufelskreis“ der fetal programmierten Adipositas; modifiziert nach Catalano et al. (90)
 BMI, body mass index

1.2 Fetale adipogene Programmierung

„Fetale Programmierung“ ist definiert als ein Prozess, bei welchem „ein Stimulus oder Ereignis während kritischer Entwicklungsphasen zur Manifestation von Veränderungen des Stoffwechsels führt und die künftige Funktionsweise von Organen bzw. Organsystemen dauerhaft festlegt“ (91). Diese noch junge medizinische Teildisziplin beschäftigt sich mit der frühen pränatalen Krankheitsentstehung. Dietz et al. beschreiben verschiedene kritische Entwicklungsphasen, welche auf das Risiko an Übergewicht und Adipositas zu erkranken, besonders starken Einfluss nehmen können. Diese Phasen beinhalten die pränatale Periode, die frühe postnatale Phase (*rapid postnatal weight gain*), den sogenannten *Adiposity Rebound* (zwischen dem fünften und siebten Lebensjahr) und das Erwachsensein (92). Der Zeitraum von Konzeption bis zur Geburt stellt eine Phase von außerordentlichem Wachstum, zellulärer Differenzierung und funktioneller Entwicklung dar und reagiert

äußerst sensibel auf hormonell- oder umweltbedingte Veränderungen des intrauterinen Milieus (93).

Durch umweltbedingte Einflüsse kommt es über Veränderungen im „Epigenom“ zur Ausprägung von chronischen Krankheiten wie z.B. Störungen im Stoffwechsel (94). Die moderne Epigenetik beschäftigt sich mit der Modulierung der Genexpression und den damit verbundenen Veränderungen im Phänotyp. Zu den epigenetischen Mechanismen, welche als Schaltersysteme die Aktivitätszustände der Gene regulieren, zählen u.a. die Methylierung der Nukleotide der Desoxyribonukleinsäure (DNS), die Modifikation von Histonen oder Chromatinumstrukturierungen (95). Im Falle einer „Fehlprogrammierung“ durch umweltinduzierte, epigenetische Veränderungen kann die Entwicklung von chronischen Erkrankungen begünstigt werden und das diabetogene, kardiovaskuläre und adipogene Risiko zeitlebens erhöht sein (91, 96).

Zahlreiche tierexperimentelle Daten bestätigen den Einfluss einer intrauterinen Überflusssituation für die Prädisposition von Übergewicht und Insulinresistenz bei den Nachkommen (97, 98). In einer kürzlich veröffentlichten Studie fanden Wentzel et al. bei den Nachkommen von Ratten, welche mit einer hochkalorischen Nahrung mit hohem Fettanteil (*high fat diet*) in der Schwangerschaft ernährt wurden, im Vergleich zu den Kontrolltieren (*control diet* mit 4,3g Fett, 19,2 g Proteine und 67,3 g Kohlenhydrate) erhöhte Glukosespiegel, Aminosäuren und Leptinspiegel (99). Ein verstärkter plazentarer Nährstofftransport von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren vom Muttertier auf den Fetus führt beispielsweise zu Fehladaptation der fetalen pankreatischen Betazellen mit der Folge einer Hyperinsulinämie (100). Zudem zeigte sich bei den Rattennachkommen von den Muttertieren, welche während der Schwangerschaft mit einer hochkalorischen, fettreichen Nahrung gefüttert wurden, eine erhöhte Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL6 und IL10 und eine verminderte Expression antioxidativer Enzyme (99). Vermehrter oxidativer Stress ist mit negativen Auswirkungen auf den Fetus verbunden und resultiert langfristig in einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, einschließlich einer endothelialen Dysfunktion und Dyslipidämie, metabolischen Erkrankungen wie z.B. Typ-2 Diabetes und einer vorzeitigen Leberverfettung (101, 102). Untersuchungen an Nagern und Primaten haben gezeigt, dass Veränderungen von metabolischen Botenstoffen entscheidend zur Regulierung neuroendokriner Systeme, welche für die Steuerung von Hungergefühl und Sättigung verantwortlich sind, beitragen (103) (104, 105). Bei den Nachkommen von Nagern zeigten sich u.a. erhöhte Leptinspiegel, ein erhöhter Körperfettanteil, eine gestörte Glukosetoleranz sowie eine Hyperphagie mit gesteigertem Appetit (100, 106). Entscheidend für den Effekt auf die Nachkommen ist neben der Dauer auch der Zeitpunkt der Exposition, wobei dem

Zeitfenster um die Konzeption und der Pränatalperiode eine große Bedeutung zugeschrieben wird (97).

Verschiedene Risikofaktoren vor und während der Schwangerschaft werden als frühe Determinanten für kindliches Übergewicht und Adipositas im Humanbereich auf der Basis epidemiologischer Daten diskutiert. Hierzu zählen unter anderem neben einem Übergewicht der Mutter vor Konzeption, eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, das Vorliegen eines Gestationsdiabetes (GDM) oder auch Dysglykämien in der späten Schwangerschaft sowie Rauchen während der Schwangerschaft (48) (Abbildung 1). Da der Prävention im Hinblick auf die ansteigende Übergewichtsproblematik und den damit verbunden gesundheitlichen Konsequenzen eine tragende Rolle zugeteilt wird, besteht ein zunehmender Forschungsbedarf der beschriebenen Risikofaktoren sowie der längerfristigen Auswirkungen auf die Kinder (107). Bislang noch unzureichend verstandene Mechanismen im Rahmen der „fetalen Programmierung“ müssen weiter identifiziert und entschlüsselt werden.

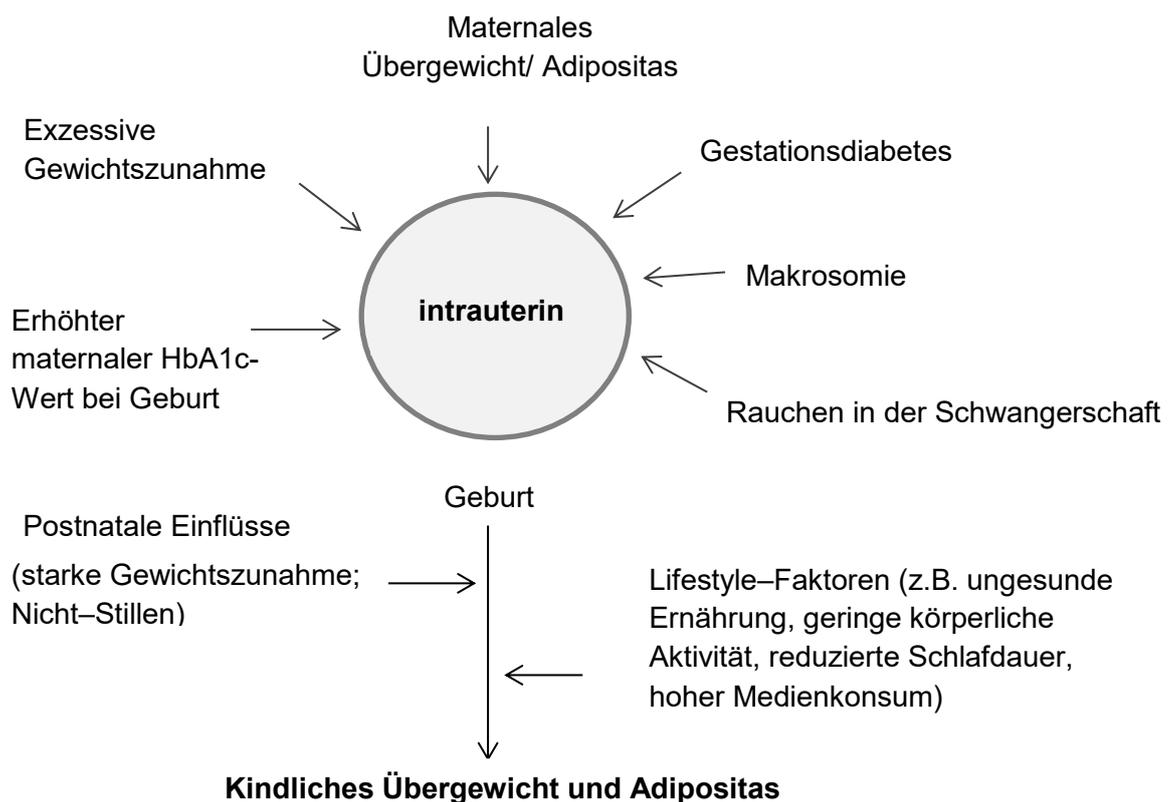


Abb. 2: Pränatale und postnatale Risikofaktoren für die Entwicklung von kindlichem Übergewicht und Adipositas

1.3 Pränatale Risikofaktoren für kindliches Übergewicht und Adipositas

1.3.1 Mütterliche präkonzeptionelle Adipositas

Im Allgemeinen lässt sich in den letzten Jahren ein zunehmender Anstieg des Körpergewichts bei Frauen im gebärfähigen Alter verzeichnen, sodass diese bereits zu Beginn der Schwangerschaft häufig übergewichtig sind (19, 108). Ein hoher präkonzeptioneller maternaler BMI gilt als einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung von späterem Übergewicht im Kindesalter (OR = 2 - 3) (109, 110). Whitaker et al. konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 8400 Kindern in den USA zeigen, dass Kinder von Müttern mit Adipositas, basierend auf dem BMI im ersten Trimester, ein bis zu dreifach so hohes Risiko haben, im Alter von 2 Jahren adipös zu werden (109). Die Prävalenz der Adipositas der Nachkommen dieser Frauen stieg im Alter von 2, 3 und 4 Jahren auf 15,1 %, 20,6 % und 24,1 % an (109). Auch Catalano et al. identifizieren in einer Studie den präkonzeptionellen BMI als stärksten Einflussfaktor für Übergewicht im Kindesalter (111). Nachkommen von präkonzeptionell adipösen Müttern hatten im Alter von 5 bis 6 Jahren einen signifikant höheren BMI, größeren Taillenumfang sowie eine höhere viszerale und subkutane Fettmasse (111). Salsberry et al. untersuchten verschiedene perinatale Risikofaktoren auf die Gewichtsentwicklung von Kindern bis ins Alter von sieben Jahren (112). Die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas war stark mit dem präkonzeptionellen BMI der Mutter assoziiert. In einer im Jahr 2018 veröffentlichten Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigten die Nachkommen von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen höheren BMI z-Score mit 4 Jahren als jene Nachkommen von Müttern mit Normalgewicht vor der Konzeption (113). Auch Beobachtungen von Kral et al. legen einen Einfluss des intrauterinen Milieus und insbesondere des mütterlichen präkonzeptionellen BMI auf die kindliche Übergewichtsentwicklung nahe (114). Kinder von adipösen Frauen mit einem adipositaschirurgischen Eingriff, zeigten ein geringeres Risiko für Übergewicht im Vergleich zu Geschwisterkindern, welche vor dem Eingriff geboren wurden. Nach einer gewichtsreduzierenden Operation der Mutter war die Prävalenz der Adipositas bei den Nachkommen um 52 % geringer im Vergleich zu den Geschwisterkindern und die Prävalenz der schweren Adipositas um 45,1 % geringer (114). Frauen, die sich vor der Schwangerschaft einer bariatrischen Operation unterzogen, hatten seltener Adipositas-assoziierte Komorbiditäten wie z.B. einen GDM oder eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (115).

1.3.2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

Das US-amerikanische *Institute of Medicine* (IOM) veröffentlichte 1990 Leitlinien für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (GWG = *gestational weight gain*) in

Abhängigkeit vom präkonzeptionellen BMI der Mutter (116). Es erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen, wobei für die BMI-Einteilung die Kategorien der Metropolitan Life Insurance Company verwendet wurden. Die im Jahr 2009 überarbeiteten Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft können der Tabelle 1 entnommen werden (117). Auch diese Empfehlungen stützen sich auf den BMI, aber nun anhand der BMI-Einteilung nach der WHO. An der Einteilung der empfohlenen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ändert sich kaum etwas. Für adipöse Schwangere wird eine engere Gewichtsspanne von 5,0 - 9,0 kg empfohlen, eine Differenzierung zwischen dem Grad der Adipositas findet nicht statt. Eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ist definiert als eine Gewichtszunahme oberhalb des empfohlenen Bereichs nach Kriterien der IOM (117).

Tabelle 1: Empfehlungen für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft; Institute of Medicine (IOM) 2009 (117)

Präkonzeptioneller BMI (kg/m ²)	Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (kg)
Untergewicht (< 18,5)	12,5 – 18,0
Normales Gewicht (18,5 – 24,9)	11,5 – 16,0
Übergewicht (25,0 – 29,9)	7,0 – 11,5
Adipositas (≥ 30)	5,0 – 9,0

BMI, body mass index

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine „exzessive Gewichtszunahme“ oberhalb der Grenzwerte der IOM ein ernstzunehmender Risikofaktor für fetale und maternale gesundheitliche Folgen ist (118). Der Prozentsatz an Frauen mit einer exzessiven Gewichtszunahme in der Schwangerschaft hat weltweit stark zugenommen (117, 119). Adipöse Frauen, die ≥ 9,1 kg Gewicht in der Schwangerschaft zugenommen hatten, benötigten häufiger eine Entbindung per Kaiserschnitt, hatten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie und die Geburt eines großen Kindes (Makrosomie > 4000 g) (120). Bo et al. beobachtete einen positiven Zusammenhang zwischen einer erhöhten Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft und dem Risiko für die Geburt eines makrosomen Neugeborenen mit einem OR von 1,08 mit jeder Zunahme um ein Kilogramm Körpergewicht der Mutter (121). Diese Beobachtungen stimmen überein mit den Ergebnissen einer Studie von Diouf et al., welche zeigte, dass eine Gewichtszunahme in der Schwangerschaft von mehr als 16 kg bei normalgewichtigen Frauen das Risiko für die Geburt eines *large-for-gestational-age* (LGA) Neugeborenen stark erhöhte (122). Wan et al. fanden in ihrer Studie eine erhöhte Prävalenz

für Übergewicht (12,7 %) und Adipositas (9,9 %) bei Nachkommen (6 – 18 Jahren) von Müttern mit einer exzessiven Gewichtszunahme in der Schwangerschaft im Vergleich zu Nachkommen von Müttern, welche eine adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft verzeichnet hatten (11,0 % und 6,8 %) (123).

Zudem ist eine disproportional hohe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von kindlichem Übergewicht und Adipositas (119). Eine mütterlich induzierte Nährstoffüberflusssituation *in utero* führt über Mechanismen der „fetalen Programmierung“ zu einer Fehlanpassung des Fetus und somit zu einer Prägung für eine spätere Adipositas (43). In einer großen bayrischen Kohortenstudie der eigenen Arbeitsgruppe wurde der Zusammenhang zwischen maternaler Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem Risiko für kindliches Übergewicht untersucht (124). Daten zum Körpergewicht von 6837 Kindern im Alter zwischen fünf und sechs Jahren bei Schuleingang wurden erhoben. Mehr als die Hälfte aller schwangeren Frauen (53,6 %) hatte die Obergrenze für eine adäquate Gewichtszunahme überschritten. Unter den Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft zu viel Gewicht zugenommen hatten, waren 13 % übergewichtig und 17 % wiesen einen erhöhten Taillenumfang auf (124). In der gleichen Kohorte untersuchten Bayer et al. trimesterspezifische Unterschiede der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft mit Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score (125). Hierbei zeigte sich, dass sich die Gewichtszunahme in allen Trimestern der Schwangerschaft auf den kindlichen BMI z-Score auswirkte, am stärksten jedoch im zweiten Trimester. Eine frühzeitige Normalisierung der Gewichtszunahme im Rahmen von geeigneten Präventionsmaßnahmen kann sich begünstigend auf das kindliche Übergewichtsrisiko auswirken (125).

Ähnliche Ergebnisse konnten in systematischen Übersichtsarbeiten von Nehring et al., Lau et al. und Mamun et al. zusammengefasst werden (126-128). Eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft war mit einem etwa 1,4-fach erhöhten Übergewichtsrisiko des Kindes assoziiert (127, 128). Perng et al. fanden eine Assoziation zwischen der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft um jeweils weitere 5 kg und einem erhöhten Risiko für Adipositas und höheren Leptinspiegeln bei den Nachkommen im Alter von 6 – 10 Jahren unabhängig vom maternalen präkonzeptionellen BMI (129). Oken et al. zeigten eine direkte Assoziation zwischen der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und kindlichem Übergewicht im Vorschulalter von drei Jahren (130). Auch in einer portugiesischen Studie konnte ein erhöhtes Übergewichtsrisiko im Alter von 3 - 6 Jahren beobachtet werden, wenn die Mutter in der Schwangerschaft exzessiv gemäß IOM-Kriterien an Gewicht zugenommen hatte (119). In einigen Studien wurde dieser Zusammenhang als linear beschrieben, sodass eine exzessive Gewichtszunahme mit einem steigenden BMI im Kindesalter einhergeht (131). Eine zu geringe Gewichtszunahme, entsprechend der IOM

Richtlinien, ist hingegen mit einer Frühgeburtlichkeit, einem zu niedrigen Geburtsgewicht (<2500g), *small-for-gestational-age* (SGA) Kindern und Stillschwierigkeiten verbunden und somit nicht vorbeugend (132).

1.3.3 Glykämische Dysbalance

1.3.3.1 Gestationsdiabetes

Ein Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung unterschiedlichen Schweregrades, welche erstmalig neu in der Schwangerschaft auftritt bzw. diagnostiziert wird (133, 134) (ICD-10 O24.4).

Seit März 2012 ist der orale Glukosetoleranztest (oGTT), als Suchtest auf GDM, Teil der Mutterschaftsrichtlinien und soll bei jeder Schwangeren zwischen der 24. - 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden (135). Dabei wird ein zweistufiges Verfahren empfohlen. Bei allen Schwangeren wird zunächst ein Screening-Test (Glucose-Challenge-Test, GCT) mit 50g Glukose durchgeführt, bei pathologischem Ergebnis [gemessene Blutglukosewerte > 135 mg/dl (7,5 mmol/l) nach einer Stunde] sollte sich zeitnah ein diagnostischer 75g oGTT anschließen. Als pathologisch wird beim 75g oGTT ein Überschreiten von einem der folgenden Grenzwerte angesehen: nüchtern 92 mg/dl ($\geq 5,1$ mmol/l), nach einer Stunde 180 mg/dl ($\geq 10,0$ mmol/l), nach zwei Stunden 153 mg/dl ($\geq 8,5$ mmol/l) (136).

Der GDM ist eine der am häufigsten auftretenden schwangerschaftsbegleitenden Komplikationen (137, 138). Weltweit ist die Prävalenz des GDM in den letzten Jahren angestiegen (137, 139) und so sind schätzungsweise 15 % aller Frauen von einer Hyperglykämie (GDM und manifester Diabetes mellitus Typ 2) in der Schwangerschaft betroffen (140). Nach einer Auswertung der Daten aller gesetzlich Krankenversicherten des ambulanten Bereichs aus den Jahren 2014 – 2015 waren 13,2 % aller schwangeren Frauen nach der neuen Screening Aufgrund der international unterschiedlichen Screeningverfahren und Grenzwerte Leitlinie (135) in Deutschland von einem Gestationsdiabetes betroffen (141). zur Diagnose eines GDM kommt es zu Schwankungen der Prävalenzschätzungen (140, 142, 143).

Die Häufigkeit des GDM, hat nicht nur nachteilige Auswirkungen für die Gesundheit von Mutter und Kind, sondern reflektiert auch die steigende Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2, die ansteigenden Adipositasraten und die zunehmende Häufigkeit des metabolischen Syndroms in der Gesellschaft (144, 145). Frauen mit einem GDM haben ein bis zu 7-fach erhöhtes Risiko in den Folgejahren einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln verglichen mit normoglykämischen Schwangerschaften (146, 147). Ein GDM ist mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte, Frühgeburten,

schwangerschaftsinduzierter arterieller Hypertonie, Präeklampsie, der Geburt eines makrosomen Kindes, Entbindung per Kaiserschnitt und Geburtsverletzungen wie z.B. Schulterdystokie assoziiert (148-151).

Mit steigendem mütterlichem präkonzeptionellen BMI nimmt das Risiko für die Entwicklung eines GDM zu (53, 152). Ogonowski et al. beobachteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen maternaler präkonzeptioneller Adipositas und dem Risiko für die Entwicklung eines GDM. Mit jedem Anstieg um eine Einheit im BMI stieg das Risiko für einen GDM um 11,6 % an (153).

Die Veränderungen im intrauterinen Milieu, welche durch eine erhöhte maternale Glukosekonzentration hervorgerufen werden, sind mit einer fetalen Makrosomie und späterer kindlicher Adipositas assoziiert (154, 155). In einer retrospektiven Analyse von schwangeren Frauen mit präkonzeptionell bestehendem insulinabhängigen Diabetes oder GDM, zeigten Plagemann et al., dass die Nachkommen beider untersuchten Gruppen häufig im Kindesalter Übergewicht oder Adipositas entwickelten (156). Im Alter zwischen 1 und 4 Jahren waren 14,3 % der Nachkommen von Müttern mit GDM und im Alter von 5 bis 9 Jahren sogar 20 % der Kinder übergewichtig oder adipös. Der maternale präkonzeptionelle BMI wurde in dieser Analyse jedoch nicht berücksichtigt (156). Verschiedene weitere Studien haben über den Zusammenhang von GDM und kindlichem Übergewicht berichtet, wobei nur wenige für maternales präkonzeptionelles Übergewicht adjustiert haben (154, 157). Im Rahmen einer Analyse des National Collaborative Perinatal Project (NCPP) zeigte sich eine klare Assoziation zwischen einem GDM der Mutter und späterer kindlicher Adipositas, auch nach Adjustierung für den präkonzeptionellen BMI, die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, das Geburtsgewicht des Neugeborenen und das Familieneinkommen (158). Im Alter von 7 Jahren hatten die Nachkommen von Müttern mit GDM ein höheres Gewicht, einen höheren BMI und BMI z-Score verglichen mit den Nachkommen von Müttern ohne GDM. In einer Übersichtsarbeit von Kim et al. wurde der Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und GDM in der Schwangerschaft auf die Gewichtsentwicklung von Kindern analysiert. Diese Assoziation war nach Adjustierung für maternales Übergewicht jedoch signifikant abgeschwächt (159). Nur einige wenige Studien untersuchten die Assoziation zwischen GDM und kindlichem Übergewichtsrisiko unter Berücksichtigung des Einflusses des maternalen präkonzeptionellen BMI (154, 157). Daten der deutschen PEPO-Kohorte (*German Perinatal Prevention of Obesity*) aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigten eine starke Assoziation zwischen einem maternalen GDM und späterem Übergewicht und Adipositas bei den Nachkommen zum Zeitpunkt der Schuleingangsuntersuchung, auch nach Adjustierung relevanter Störfaktoren wie z.B. dem maternalen präkonzeptionellen BMI. Das OR für den Einfluss des GDM auf Übergewicht bzw. Adipositas bei Kindern betrug 1,81 (95%-KI: 1,23; 2,65) bzw. 2,80 (95%-KI: 1,58; 4,99)

(160). Diese Studie identifizierte einen GDM der Mutter in der Schwangerschaft als unabhängigen Risikofaktor für kindliches Übergewicht und Adipositas. Da die Studienlage jedoch bisher nicht eindeutig ist, bleibt unklar, welcher Anteil des beobachteten Effektes auf kindliches Übergewicht dem GDM und welcher dem präkonzeptionellen maternalen BMI geschuldet ist (161, 162).

1.3.3.2 Mütterlicher HbA1c-Wert bei Geburt

Der maternale HbA1c-Wert (glykiertes Hämoglobin) zum Zeitpunkt der Geburt spiegelt die Glukosestoffwechsellage der letzten acht bis zwölf Wochen der Schwangerschaft wider und ist als Marker für die Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus seit langem etabliert (163). Immer häufiger wird der HbA1c-Wert bei nicht-diabetischen Populationen als Risikomarker für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen verwendet (113, 164). Hohe Konzentrationen von glykiertem Hämoglobin der Mutter bei Geburt zeigen Hyperglykämien im letzten Drittel der Schwangerschaft an, auch wenn ein GDM anhand eines oralen Glukosetoleranztests bereits ausgeschlossen wurde (113).

Ensenauer et al. beobachteten, dass 27,4 % der adipösen Frauen einen erhöhten HbA1c-Wert von $\geq 5,7$ % bei Geburt hatten, trotz Testung im zweiten Trimester und Ausschluss eines GDM nach den strengen Kriterien der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (165). Ein wesentlich höherer Anteil von adipösen Frauen, als normalgewichtige Frauen, entwickeln metabolische Störungen in der Schwangerschaft, einschließlich einer Glukoseintoleranz, die mit erhöhten Gesundheitsrisiken im späteren Leben sowohl bei Müttern als auch bei Kindern verbunden sind (166). Maternale Hyperglykämien führen zu erhöhten fetalen Glukosekonzentrationen und einer daraus resultierenden fetalen Hyperinsulinämie (167, 168). Das Peptidhormon Insulin regt das fetale Wachstum stärker an. Ein erhöhter maternaler HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Geburt ist mit einem erhöhten Geburtsgewicht der Nachkommen assoziiert (169, 170). Ensenauer et al. zeigten, dass Nachkommen von adipösen Frauen ohne GDM, die aber zum Zeitpunkt der Geburt erhöhte HbA1c-Werte aufwiesen, mit größerer Wahrscheinlichkeit als LGA [OR = 3,56 (95%-KI: 1,64; 8,02)] geboren wurden. Das mittlere C-Peptid des Nabelschnurblutserums war um 0,09 ng/ml erhöht (170). Einige Studien ergaben, dass eine *in utero* Exposition gegenüber extrem hohen Glukosespiegeln zu einer "Fehlprogrammierung" des Appetitregulationssystems im Hypothalamus führen kann (171, 172). Ein daraus resultierender verstärkter Appetit und eine erhöhte Nahrungsaufnahme könnten möglicherweise eine schnellere Gewichtszunahme bei Neugeborenen mit erhöhtem maternalen HbA1c-Wert bei der Geburt erklären und damit auch anteilig die steigende Übergewichtsepidemie im Kindes- und Jugendalter (173).

1.3.4 Rauchen in der Schwangerschaft

Rauchen in der Schwangerschaft wird als weiterer pränataler Risikofaktor für die Entwicklung von kindlichem Übergewicht über Mechanismen der „fetalen Programmierung“ diskutiert (174, 175). Die Assoziation zwischen mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft und einem niedrigen Geburtsgewicht beim Neugeborenen ist seit vielen Jahren bekannt (176) und kann beispielsweise auf eine kürzere Gestationsdauer sowie auf eine intrauterine Wachstumsretardierung zurückgeführt werden (177). In einigen Studien wurde ein erhöhtes Übergewichtsrisiko für Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten, beobachtet (178-180).

Oken et al. führten im Jahr 2008 eine systemische Übersichtsarbeit basierend auf 14 Beobachtungsstudien mit Daten von 84563 Kindern durch und untersuchten den Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft und späterem kindlichen Übergewicht (178). Es zeigte sich, dass Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten, im Alter zwischen 3 und 33 Jahren häufiger übergewichtig waren, verglichen mit Nachkommen nichtrauchender Mütter [OR = 1,50 (95%-KI: 1,36; 1,65)]. Übereinstimmend mit der oben genannten Übersichtsarbeit, stellten Huang et al. ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht im Kindesalter von 5 bis 21 Jahren fest, wenn die Mutter in der Schwangerschaft geraucht hatte (179). Basierend auf 17 Studien konnten Ino et al. im Jahr 2010 ein OR von 1,64 (95%-KI: 1,42; 1,90) für Übergewicht finden bei Kindern von Müttern, welche während der Schwangerschaft geraucht hatten, verglichen mit Kindern von Müttern, welche Nichtraucherinnen waren (180).

Riedel et al. untersuchten die Unterschiede der Gewichtsverläufe von Kindern in Abhängigkeit vom Alter mittels eines BMI z-Scores, welche *in utero* einem nikotinhaltigen Milieu ausgesetzt waren (181). Die Daten basierten auf zwei deutschen Kohorten, der Kieler Adipositas Präventionsstudie (KOPS) und der multizentrischen Allergiestudie (MAS). Bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten, konnte im Mittel ein stärkerer Anstieg im BMI z-Score beobachtet werden im Vergleich zu Kindern, deren Mütter Nichtraucherinnen waren. Die größten Unterschiede im kindlichen BMI z-Score fanden sich im Altersbereich von 4 bis 6 Jahren (181). In einer weiteren Studie, in welche 4974 deutsche Kinder aus dem Raum Bayern bei Schuleingang zwischen 2001 und 2002 eingeschlossen wurden, wird das Rauchverhalten während des ersten Trimesters als besonders kritische Phase im Hinblick auf ungünstige Folgen für die Nachkommen identifiziert (175). Die Prävalenz von kindlicher Adipositas lag bei 1,9 % (95%-KI: 1,5; 2,4) bei Kindern, deren Mütter Nichtraucherinnen waren, bei 4,5 % (95%-KI: 2,9; 6,7) bei Kindern, deren Mütter nur während des ersten Trimesters geraucht hatten und bei 5,9 % (95%-KI: 3,8; 8,7) bei Kindern, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft geraucht hatten.

1.3.5 Geburtsgewicht

Schätzungsweise 6 bis 10 Prozent aller Neugeborenen weltweit wiegen bei der Geburt mehr als 4000 Gramm (g) (182). Gemäß den Daten des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) hatten im Jahr 2016 8,9 % aller Neugeborenen in Deutschland ein Geburtsgewicht von 4000 bis 4499 g, 1,2 % der Neugeborenen wogen bei Geburt sogar ≥ 4500 g (19).

Fetale Makrosomie bezeichnet ein Neugeborenes mit einem überproportional hohen Geburtsgewicht und wird von verschiedenen Autoren in der Literatur definiert als ein Geburtsgewicht > 4000 g, > 4500 g oder > 5000 g (183, 184). Fast jedes 5. Neugeborene adipöser Frauen wird mit einem erhöhten Geburtsgewicht geboren (185). Ein Geburtsgewicht über 4000 g ist mit Geburtskomplikationen und der Entwicklung von späterer Adipositas assoziiert (186). Gillman et al. beobachteten in ihrer Arbeit, dass mit jeder Zunahme des Geburtsgewichtes um weitere 1000 g, das Risiko für Übergewicht im Jugendalter (Alter zwischen 9 und 14 Jahren) um das 1,4-fache anstieg [OR = 1,4; (95%-KI: 1,2; 1,6)] auch nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren (154). In einer anderen Studie zeigten Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 85. Perzentile ein erhöhtes Risiko für Übergewicht im Alter von 6, 9 und 15 Jahren (187). Im Rahmen einer großen Metaanalyse mit 66 eingeschlossenen Studien konnte ein positiver linearer Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und späterem Risiko für Übergewicht beobachtet werden (186). Daten basierend auf der europäischen „*Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infants*“ (IDEFICS) Kohorte zeigten, dass makrosome Neugeborene im Alter von 2 bis 8 Jahren ein signifikant höheres Körpergewicht, einen höheren BMI, einen erhöhten Taillenumfang und eine größere Hautfaltendicke aufwiesen im Vergleich zu normgewichtig geborenen Kindern (188). Es gibt jedoch auch Evidenz dafür, dass ein zu niedriges Geburtsgewicht mit einem erhöhten Risiko für eine zentrale Adipositas assoziiert ist (189). Insbesondere eine zentrale Adipositas ist mit einem steigenden Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden (190).

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Im Kontext mit „fetaler Programmierung“ gibt es eine wachsende Evidenz für die Entstehung von ernährungsmitbedingten Krankheiten bereits *in utero* (50). Die pränatale Periode gilt als ein sensibles Zeitfenster für die Entwicklung des heranwachsenden Kindes, welches durch verschiedene Umwelteinflüsse Auswirkungen auf die Ausprägung von Gesundheit und Krankheit nehmen kann (48). Ein hoher BMI im frühen Kindesalter gilt als determinierend für die Entwicklung und Manifestation von späterem Übergewicht und Adipositas (191). Bereits intrauterine Störungen des metabolischen Milieus können über Mechanismen der fetalen Programmierung die Weichen für kindliches Übergewicht stellen (113, 192). Verschiedene Einflüsse früh im Leben stellen sich zunehmend als Risikofaktoren für späteres Übergewicht dar (193).

Forschungslücke: Bisher ist unklar, welche(r) pränatale(n) Risikofaktor(en) den größten Anteil an der frühen Entwicklung von späterem kindlichen Übergewicht im Vorschulalter beitragen.

Ziel der Dissertation ist es, den Einfluss ausgewählter pränataler Risikofaktoren (hoher maternaler präkonzeptioneller BMI, exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, gestörte Glukosetoleranz am Ende des zweiten Trimesters und hoher maternaler HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt) auf den BMI z-Score und die Entwicklung von Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) bei Kindern im Alter von vier Jahren zu analysieren und priorisieren.

Im Hinblick auf früh ansetzende Präventionsmaßnahmen ermöglicht die zu erwartende Gewichtung der pränatalen Risikofaktoren eine Identifizierung der stärksten Einflüsse auf das kindliche Übergewichtsrisiko. Kinder, welche gegenüber ungünstigen adipogenen Einflüssen vorgeburtlich exponiert sind, sollten erfasst werden, bevor es zur klinischen Manifestation des Übergewichts kommt.

2 Material und Methoden

Die Dissertation erfolgte im Rahmen der im Jahr 2010 initiierten prospektiven Humanstudie PEACHES (Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood - Early Screening), deren Studiendesign, Studienpopulation sowie Studienablauf nachfolgend beschrieben werden. Des Weiteren werden Angaben zur Datenerhebung gemacht und die statistische Auswertung erläutert.

2.1 Studiendesign

Bei PEACHES handelt es sich um eine fortlaufende, prospektive Mutter-Kind-Kohorte unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Regina Ensenaer, welche seit August 2010 durch das Forschungszentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München in Zusammenarbeit mit 24 Geburtskliniken in Südbayern und seit März 2015 in Kooperation mit der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf durchgeführt wird. Die Studie wird u.a. vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie liegt sowohl durch die Ethikkommission der LMU München (Studennummer 165-10, 07.07.2010), als auch von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studennummer 5046, 28.04.2015) vor.

Das übergeordnete Studienziel ist die Untersuchung von Langzeiteffekten der maternalen Adipositas in der Schwangerschaft auf Übergewicht und assoziierte metabolische Erkrankungen bei Mutter und Kind. Insbesondere werden biochemische Parameter aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen sowie klinische Parameter während und vor der Schwangerschaft herangezogen und deren Beitrag zur Früherkennung des kindlichen Übergewichtsrisikos analysiert. Hierfür werden verschiedene Parameter pränatal erhoben und die Kinder longitudinal in ihrer Entwicklung, von der Geburt über die frühe postnatale Phase bis hin zum Schuleingang, auf die Entstehung von Übergewicht und assoziierten metabolischen Störungen beobachtet. Da die bisherigen Maßnahmen zur Therapie bei steigender Übergewichts- und Adipositasprävalenz von Mutter und Kind wenig erfolgreich sind, ist das langfristige Studienziel die Entwicklung von Indikatoren zur Früherkennung von Übergewicht und die Etablierung geeigneter Präventionsstrategien, um der Übergewichtsproblematik und den damit verbundenen gesundheitlichen Konsequenzen möglichst frühzeitig entgegenzuwirken.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In das Studienkollektiv der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte wurden gesunde adipöse (BMI $\geq 29,5$ kg/m²) und übergewichtige (BMI $\geq 25,0$ kg/m² bis 29,4 kg/m²) schwangere Frauen mit und ohne Gestationsdiabetes und deren Kinder sowie normalgewichtige Schwangere (BMI 18,5 kg/m² bis 24,9 kg/m²) mit und ohne Gestationsdiabetes als Kontrollgruppe und ihre Kinder eingeschlossen. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Ausschlusskriterien waren ein manifester präkonzeptioneller Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Mehrlingsschwangerschaften oder andere chronische Erkrankungen der Mutter. Zudem wurden Frühgeborene oder Neugeborene mit Fehlbildungen und/ oder genetischen Defekten ausgeschlossen. Einen Überblick der Auswahlkriterien gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmerinnen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter ≥ 18 Jahre	Manifester Diabetes mellitus Typ 1 und 2
Präkonzeptioneller BMI $\geq 29,5$ kg/m ² mit und ohne GDM	schwere chronische Erkrankung der Mutter
Präkonzeptioneller BMI 25,0 kg/m ² bis 29,4 kg/m ² mit und ohne GDM	Mehrlingsschwangerschaft
Präkonzeptioneller BMI 18,5 kg/m ² bis 24,9 kg/m ² mit GDM	Genetische Defekte und kongenitale Anomalien des Neugeborenen
Präkonzeptioneller BMI 18,5 kg/m ² bis 24,9 kg/m ² ohne GDM (gesunde Kontrollgruppe)	Frühgeburt (< 37. + 0 Schwangerschaftswoche)

BMI, body mass index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus

2.2.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der schwangeren Frauen wurde durch Ärzte, Hebammen und das PEACHES Studienteam in den 24 Geburtskliniken durchgeführt und erfolgte in der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission im April 2015. Die Teilnehmerinnen gaben ein schriftliches Einverständnis. Die Rekrutierungsphase in Düsseldorf erstreckte sich von April 2015 bis Januar 2016 bei Vorstellung der Frauen in der Schwangeren-Ambulanz, der Pränatal-

Diagnostik sowie bei stationärem Aufenthalt in der Geburtsklinik. Zusätzlich konnten Informationen über die Medien (Zeitungsartikel, PEACHES-Homepage) sowie über ausliegende Studienflyer und Plakate entnommen werden. Interessierte schwangere Frauen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten bei ihrem Anmeldegespräch zur Geburtsplanung im Kreißaal Düsseldorf den PEACHES-Studienflyer mit anhängender Einverständniserklärung. Die Schwangeren wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und konnten bei gewünschter Studienteilnahme die unterschriebene Einverständniserklärung zur Entbindung in den Kreißaal mitbringen.

2.3 Studienablauf

Bei PEACHES handelt es sich um eine prospektive Mutter-Kind-Kohorten-Studie, welche mehrere Untersuchungen umfasst. Es werden Daten der Mütter vor der Geburt, zum Zeitpunkt der Geburt und in Form einer postpartalen Nachuntersuchung erhoben. Kindliche Daten werden zum Zeitpunkt der Geburt sowie in einem ersten Follow-Up drei Monate nach der Geburt und im Alter von 3, 5 und 8 Jahren erhoben. Einmal jährlich werden kindliche anthropometrische Daten (Körpergröße und Körpergewicht) sowie diverse Variablen zu u.a. Ernährung, Bewegung und Lebensumständen des Kindes über Fragebögen erfasst. Insgesamt wurden 1707 Mutter-Kind-Paare, einschließlich 120 Mutter-Kind-Paare im Raum Düsseldorf, in das Studienkollektiv eingeschlossen. Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie gibt Abbildung 3.

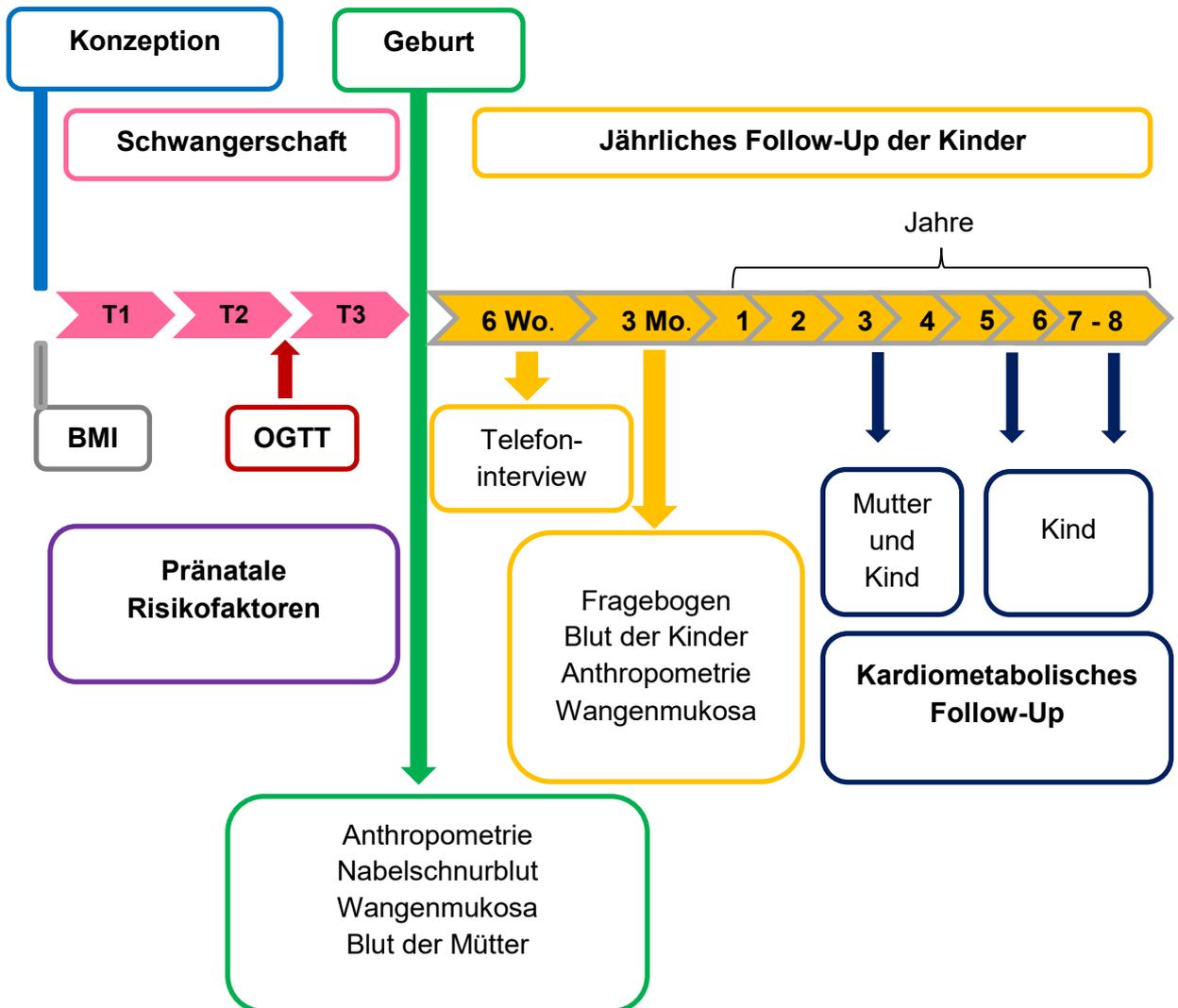


Abb. 3: PEACHES Studiendesign

BMI, body mass index; OGTT, oraler Glukosetoleranztest; T, Trimester

2.4 Ablauf der Datenerhebung

2.4.1 Schwangerschaft und Geburt

Zum Zeitpunkt der Geburt (U1) des Kindes erfolgte eine Kopie des Mutterpasses, um die anthropometrischen Messgrößen Körpergewicht und Körpergröße der Mutter sowie die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zu erheben. Dem Perinatalbogen wurden die Informationen zum Geburtsdatum, Geburtsmodus, Gestationsalter sowie Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang des Neugeborenen entnommen. Bei jeder Schwangeren wurde im Zuge der regulären Blutentnahme direkt vor oder nach der Entbindung ein EDTA-Röhrchen mit venösem Blut zur Bestimmung des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) abgenommen. Zum Zeitpunkt der Geburt wurden aus der abgeklemmten Nabelschnur ca. 10 ml Blut entnommen. Nacheinander wurden vier Röhrchen mit Hilfe einer Kanüle und einem Adapter gefüllt. Bei den Röhrchen 1, 3 und 4 handelte es sich um Serumröhrchen, Röhrchen 2 war ein Pax-Gene RNA-Röhrchen mit einem Puffer. Mit Hilfe einer Einweg-Spritze wurden jeweils zwei Tropfen Nabelschnurblut auf eine Trockenblutkarte getropft. Die Trockenblutkarte wurde bei Raumtemperatur für ca. 2 Stunden getrocknet. Des Weiteren erfolgte ein Abstrich der Wangenmukosa des Neugeborenen direkt nach der Geburt und vor dem Anlegen des Kindes an die Brust der Mutter mittels zweier Abstrich-Stäbchen. Alle gesammelten Probenmaterialien wurden ins Münchener Studienzentrum am Forschungszentrum Kubus des Dr. von Haunerschen Kinderspitals gesendet und dort weiterverarbeitet. Nach der Zentrifugation (1800 g für 5 Minuten bei 22 °C, Hettich Zentrifuge Universal 30 F, Tuttlingen, Deutschland) wurden 1,2 ml des kindlichen Serums sowie das mütterliche, venöse Blut zur Analyse verschiedener metabolischer und hormoneller Parameter einschließlich des C-Peptids (in µg/l) in ein zentrales Labor (Becker & Kollegen in München, Deutschland) weiter versendet.

2.4.2 Frühe postnatale Phase und Vorschulalter

Sechs bis acht Wochen *postpartal* erfolgte ein telefonischer Erstkontakt mit der teilnehmenden Frau zur Erfragung des aktuellen Gesundheitszustandes von Mutter und Kind sowie zur Eruierung verschiedener prä- und postnataler Faktoren (Abb. 3). In Form eines standardisierten Telefoninterviews durch Frau Prof. Dr. med. Regina Ensenaer wurden zu diesem Zeitpunkt Informationen zu Parität, älteren Geschwisterkindern, Rauchverhalten in der Schwangerschaft, Gesundheitsstatus und Ernährung des Kindes erfasst. Zudem wurde das Stillverhalten in den ersten Lebenswochen, Erkrankungen der Mutter vor und während der Schwangerschaft sowie das Ernährungsverhalten der Mutter anhand eines *food frequency questionnaire* (FFQ) nach Winkler et al. erhoben (194).

Alle teilnehmenden Probandinnen erhielten nach dem Telefoninterview einen ersten Fragebogen zur Schwangerschaft und Geburt, welcher verschiedene Angaben zu Lebensstilfaktoren und Besonderheiten vor, während und nach Schwangerschaft enthielt. Hier wurde u.a. das Ausmaß der körperlichen Bewegung in Alltag und Freizeit vor und während der Schwangerschaft abgefragt. Zudem wurden Angaben zum Rauchverhalten, zum Stillverhalten und zu bestehenden chronischen Erkrankungen der Mutter gemacht. Ferner wurden eingenommene Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel und besondere Ernährungsformen in der Schwangerschaft (u.a. laktosefreie Ernährung, vegane/vegetarische Ernährung) abgefragt. Die Frauen wurden zu ihrem emotionalen Befinden in der Schwangerschaft, zu den aktuellen Körpermaßen sowie zur Erwerbstätigkeit bzw. zum beruflichen Beschäftigungsgrad beider Elternteile befragt. Mit 3 bis 4 Monaten zum Zeitpunkt der U4-Vorsorgeuntersuchung (Abb. 3) wurden die Studienteilnehmerinnen zusammen mit ihrem Säugling zur Untersuchung in die Kinderklinik der Universitätsklinik Düsseldorf oder für Mutter-Kind-Paare im Raum Bayern in das Dr. von Haunersche Kinderspital der LMU München eingeladen. Die „PEACHES U4 Follow-Up Untersuchung“ wurde durch Frau Prof. Dr. med. Regina Ensenaer zusammen mit Ihrem PEACHES-Team durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden alle PEACHES-Kinder, die in Düsseldorf geboren wurden, im Alter von 3 – 4 Monaten nachuntersucht (n=120) (Abb. 3). Hierbei wurden Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang des Kindes gemessen und es erfolgten eine Blutabnahme sowie ein Abstrich der Wangenmukosa beim Säugling. Die Ergebnisse der U4 Follow-Up Untersuchung, welche durch das Düsseldorfer PEACHES-Team (Frau Prof. Dr. med. Regina Ensenaer, Dr. oec. troph. Verena Geurden, Julia Markman, Daria Caspari und Kristin Lange) für alle Düsseldorfer Kinder durchgeführt wurden, fließen nicht in die Datenanalyse dieser Arbeit ein. Für die vorliegende Dissertation wurde ein größerer Beobachtungszeitraum von 4 Jahren gewählt, um die längerfristigen Konsequenzen der pränatalen Einflussfaktoren auf die Entwicklung von kindlichem Übergewicht zu beurteilen. Es wurde der Gesamt-Datensatz herangezogen, da PEACHES-Kinder aus dem Düsseldorfer Raum zum Zeitpunkt der Datenanalyse (Juni 2017) das 4. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten. Einmal jährlich zum Geburtstag des Kindes bis einschließlich des 5. Lebensjahres und dann erneut mit 8 Jahren werden die Daten von Gewicht, Größe und der daraus berechnete BMI sowie die Entwicklung des Kindes einschließlich des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens mittels eines zugeschickten Fragebogens bzw. im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen (Abb. 3) erhoben. Daten werden aus dem Kinderuntersuchungsheft übernommen, welches die dokumentierten Ergebnisse der Früherkennungsuntersuchungen (U1–U9) bis zum 5. Lebensjahr der Kinder enthält.

2.5 Einflussgrößen und Endpunktparameter

2.5.1 Präkonzeptionelle und pränatale Variablen

Maternaler präkonzeptioneller Body-Mass-Index. Mit Hilfe des Anamnesebogens aus dem Mutterpass wurde der präkonzeptionelle BMI [$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m}^2\text{)}$] berechnet. Für den Fall, dass das maternale Gewicht vor der Schwangerschaft nicht angegeben werden konnte, wurde der BMI mit Hilfe des ersten vom behandelnden Gynäkologen gemessenen Gewichts (< 12. Schwangerschaftswoche) berechnet. Maternales Übergewicht wurde in dieser Analyse definiert als ein BMI von 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m² und maternale Adipositas als ein BMI $\geq 29,5$ kg/m². Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Adipositas in Grad I mit einem BMI Bereich von 29,6 kg/m² bis 34,9 kg/m² und Adipositas Grad II und III zusammengefasst mit einem BMI $\geq 35,0$ kg/m² (195).

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft errechnete sich aus der Differenz zwischen dem letztgemessenen (≥ 35 . Schwangerschaftswoche) und erstgemessenen Gewicht (in kg) in der Schwangerschaft (< 12. Schwangerschaftswoche). Anhand der IOM-Kriterien (117) wurde die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom präkonzeptionellen BMI in die Kategorien inadäquat, adäquat und exzessiv eingeteilt (Tab. 1).

Glukosestatus in der Schwangerschaft. Zur retrospektiven Ermittlung des Glukosestatus in der Schwangerschaft wurden die zuständigen Gynäkologen und Diabetologen durch das PEACHES-Team kontaktiert. Basierend auf den Ergebnissen der HAPO-Studie erfolgte die Diagnose eines GDM in der Schwangerschaft nach den Kriterien der *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) (136, 196), die auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfohlen werden (197). Der oGTT wurde als positiv gewertet, wenn beim 75-g oGTT einer oder mehrere der folgenden Grenzwerte überschritten wurden; nüchtern 92 mg/dL ($\geq 5,1$ mmol/l), nach einer Stunde 180 mg/dL (≥ 10 mmol/l), nach zwei Stunden 153 mg/dL ($\geq 8,5$ mmol/l) (Tabelle 3). In einer zweistufigen Prozedur folgte auf einen positiven 50-g *Glucose-Challenge-Test* (GCT), definiert als 1-stündige Glukosekonzentration nach Belastung $\geq 7,8$ mmol/l (198), bei erhöhtem Wert der 75-g oGTT gemäß IADPSG-Diagnosekriterien (Tabelle 3). Es wurde zudem die Art der Blutabnahme (venös oder kapillär) erfasst. Frauen, bei welchen keine Testung der oralen Glukosetoleranz in der Schwangerschaft durchgeführt wurde, wurden als eigene Gruppe klassifiziert („ohne oGTT“).

Tabelle 3: Grenzwerte zur Diagnose eines GDM nach einem 75-g oGTT anhand der IADPSG Kriterien (199)

Zeitpunkt	Grenzwert (mg/dl)
nüchtern	92
nach 1 Stunde	180
nach 2 Stunden	153

oGTT, oraler Glukosetoleranztest; IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study

Rauchverhalten in der Schwangerschaft. Das Rauchverhalten wurde unterschieden in „nie geraucht“ und „jemals geraucht“ in der Schwangerschaft. Zur Validierung der selbstberichteten Angaben der Mütter im standardisierten Interview wurde eine zweite Datenquelle in Form des ersten Fragebogens zur Schwangerschaft und Geburt hinzugezogen. Eine einmalige positive Angabe des Rauchens in der Schwangerschaft wurde ausnahmslos als „jemals geraucht“ gewertet, unter der Annahme, dass Mütter, die nie in der Schwangerschaft geraucht hatten, sich zu keiner Zeit als Raucherinnen bezeichnen würden.

Ernährung in der Schwangerschaft. Die Erhebung der Ernährung in der Schwangerschaft erfolgte trimesterspezifisch in Form eines Häufigkeitsfragebogens *food frequency questionnaire* (FFQ) (194) während des standardisierten Telefoninterviews wenige Wochen nach der Geburt. Der Verzehr von Lebensmittelgruppen beispielsweise Süßigkeiten, Getränke, Brotsorten wurde für jedes Trimester abgefragt und in sechs Kategorien abgestuft (1 = nahezu täglicher Konsum bis 6 = nie). Insgesamt wurden 25 Lebensmittelbereiche abgefragt. Zur Bewertung der Konsumhäufigkeiten auf der Basis der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) erfolgte eine Codierung nach Winkler et al. (200) (0 = fehlende/ geringe Verzehrhäufigkeit, 1 = durchschnittliche Verzehrhäufigkeit, 2 = optimale Verzehrhäufigkeit). Am Ende wurden alle Indizes innerhalb eines Trimesters summiert, um ein Endergebnis zu erhalten. Je höher dieser Wert war, desto besser war der Ernährungsstatus der schwangeren Frau im entsprechenden Trimester (Wert ≥ 16 : günstiges Ernährungsverhalten, Wert 15 und 14: normales Ernährungsverhalten, Wert ≤ 13 : ungünstiges Ernährungsverhalten).

Chronische (Vor-)Erkrankungen. Chronische Erkrankungen der Mutter (wie z.B. eine familiäre Prädisposition für einen Diabetes mellitus) wurden vor Einschluss in die

PEACHES-Kohorte und im Rahmen des standardisierten Telefoninterviews 6 bis 8 Wochen *postpartum* evaluiert. Hier wurden nochmal sämtliche Arten von chronischen Erkrankungen der Mutter abgefragt u.a. endokrinologische Erkrankungen oder psychische Erkrankungen wie z.B. therapiebedürftige Depressionen.

2.5.2 Perinatale Variablen

HbA1c-Wert bei Geburt. Zum Zeitpunkt der Geburt erfolgte zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration der letzten 8 – 12 Schwangerschaftswochen und Ermittlung möglicher Dysglykämien in der Spätschwangerschaft die Abnahme eines EDTA-Röhrchens bei der Mutter. Das glykierte Hämoglobin wurde zentral in einem Labor (Becker & Kollegen, München, Deutschland) mittels High performance liquid chromatography (HPLC) mit dem Tosoh G8 HPLC Analyzer (Tosoh Bioscience, Stuttgart, Deutschland) entsprechend dem *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (201) bestimmt. Der Begriff „Dysglykämie in der Spätschwangerschaft“ wurde in dieser Arbeit verwendet, wenn der mütterliche HbA1c-Wert bei Geburt größer oder gleich dem Grenzwert von 5,7 % lag, entsprechend einer veröffentlichten Studie der eigenen Arbeitsgruppe (170). Um eine Eisenmangelanämie als mögliche Ursache für einen Anstieg des HbA1c-Wertes auszuschließen, wurde bei den Müttern zusätzlich ein Blutbild durchgeführt (202).

Parität. Informationen zu Parität (erstgebärend versus mehrgebärend) wurden dem Geburtsbogen sowie dem ersten Fragebogen zur Schwangerschaft der Mutter entnommen.

Geburtsmodus und Gestationsalter. Der Geburtsmodus (Spontangeburt oder Kaiserschnittentbindung) sowie das Gestationsalter wurden über den Geburtsbogen aus der Geburtsklinik erhoben.

Neonataler Gesundheitszustand nach Geburt. Der Gesundheitsstatus des Kindes nach der Geburt (Sepsis, Hypoglykämie, Ikterus, Malformationen des Neugeborenen) wurde zweifach erhoben, über die Aufzeichnungen der Geburtsklinik und im Rahmen des Telefoninterviews.

Sozioökonomischer Status. Der elterliche sozioökonomische Status wurde unter Verwendung des Brandenburger Sozialindex nach Böhm et al. (203) aus den Angaben zur Schulbildung und Erwerbstätigkeit der Eltern über Daten aus dem Fragebogen erhoben. Der Bildungshintergrund wurde in die Kategorien „niedrig“ (< 10 Jahre formale Bildung, Punktzahl: 1), „mittel“ (10 Jahre formale Bildung, Punktzahl: 2) und „hoch“ (> 10 Jahre formale Bildung, Punktzahl: 3) und die Art der Beschäftigung von Mutter und Vater in „nicht erwerbstätig“ (Punktzahl: 1) und „mindestens teilzeitbeschäftigt“ (Punktzahl: 2) eingeteilt. Die Klassifikation des sozioökonomischen Status erfolgte gemäß der Punktzahl in die

Kategorien „niedrig“ (Gesamtpunktzahl der Eltern ≤ 6), „mittel“ (Gesamtpunktzahl der Eltern 7 – 8) und „hoch“ (Gesamtpunktzahl der Eltern ≥ 9).

2.5.3 Endpunktvariablen der Kinder mit 4 Jahren

BMI z-Score. Die dokumentierten Daten zum Körpergewicht und Körpergröße wurden aus dem Kinderuntersuchungsheft übernommen und auf eine alters- und geschlechtsspezifische Perzentilenkurve aufgetragen. Der Z-Score, auch „*standard deviation score*“ (SDS), ist ein statistisches Maß, welcher den gemessenen BMI-Wert eines Kindes in Relation zu einer Referenzpopulation gleichen Alters und Geschlechts stellt. Mit Hilfe der z-Score-Standardisierung können die gemessenen BMI-Werte auf eine Standardnormalverteilung übertragen werden und mittels Standardabweichung angegeben werden, um wie viel ein individueller BMI-Wert vom BMI-Medianwert einer alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe abweicht. Die alters- und geschlechtsspezifischen BMI z-Scores wurden gemäß den Kinderwachstumsstandards der WHO berechnet (204). Bei einem z-Score von 0 entspricht der gemessene BMI-Wert des Kindes dem BMI-Medianwert der alters- und gleichspezifischen Referenzpopulation, ein gemessener BMI-Wert mit einer Standardabweichung nach oben (+1) bzw. nach unten (-1) entspricht dem Bereich der 84. bzw. 16. Perzentile (3). Eine Standardabweichung $> +2$ entspricht dem 97,7. Perzentil der Referenzpopulation und wird für die Definition von Übergewicht herangezogen, ein BMI-Wert mit einer Standardabweichung von $> +3$ entspricht der Definition von Adipositas (11).

Kindliches Übergewicht. Die Bestimmung von Übergewicht im Kindesalter von 4 Jahren erfolgte anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven. Kinder mit einem BMI $> 90.$ Perzentile basierend auf der repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie im Alter von 4 Jahren wurden als übergewichtig klassifiziert (3).

2.6 Dateneingabe und Erstellung des Datensatzes für die Analyse

Die Daten aus den Geburtsprotokollen, dem Mutterpass, den Fragebögen und die Ergebnisse des oGTT sowie die erhobenen Daten aller PEACHES Mutter-Kind-Paare wurden in pseudonymisierter Form in die passwortgeschützte PEACHES-Datenbank (Microsoft Access) durch das PEACHES-Team eingegeben. Die Eingabe wurde zweifach geprüft und auf Plausibilität kontrolliert. Die für die Dissertation relevanten Daten wurden von Microsoft Access ermittelt und in eine Excel-Datei exportiert.

2.7 Statistische Analyse

In dieser Datenanalyse wurden der Effekt der erhobenen prä- und perinatalen Risikoparameter (hoher maternaler präkonzeptioneller BMI, exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, gestörte Glukosetoleranz am Ende des 2. Trimesters, hoher maternaler HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt) in Bezug auf den Endpunkt kindlicher BMI z-Score und kindliches Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) mit 4 Jahren analysiert und priorisiert.

Mittels deskriptiver Statistik erfolgte eine Charakterisierung der Studienpopulation. Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Um die Signifikanz der Mittelwertunterschiede zweier kontinuierlicher Variablen zu prüfen, wurde ein ungepaarter T-Test durchgeführt, bei den kategorialen Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test angewandt. Unterschiede bei mehr als zwei Gruppen wurden mittels einer Varianzanalyse (*Analysis of Variance*; ANOVA) mit nachgeschaltetem *post-hoc*-Test nach Tukey (205) analysiert. Potenzielle Einflussfaktoren des BMI z-Score bzw. Übergewichtstatus im Alter von vier Jahren wurden anhand von univariaten und multivariaten Regressionsmodellen, unter Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren, beschrieben. Diese Modelle wurden nach *Akaike's Information Criterion* (AIC) und R-Quadrat (R^2) ausgewählt. Anhand des AIC wurde die Anpassungsgüte des geschätzten Modells ermittelt und die Komplexität des Modells berücksichtigt (je kleiner AIC, desto besser die Anpassungsgüte). Als weiteres Maß wurde für die Modelle das Bestimmtheitsmaß (R^2) herangezogen. Mit Hilfe des R-Quadrats wurde die Modellgüte abgelesen. Dabei gibt R-Quadrat an, wie viel Prozent der Varianz der abhängigen Variable erklärt werden, und liegt immer zwischen den Werten 0 und 1. Es gilt, je größer R^2 , desto besser ist das Modell. Das Signifikanzniveau (p) wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die statistischen Analysen erfolgten unter Verwendung der Statistiksoftware R (Version 3.3.1, <http://cran.r-project.org>) und des Software-Programmes Graphpad Prism 7.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Das Flow-Chart (Abbildung 4) stellt die in dieser Arbeit untersuchte Studienpopulation in Relation zur gesamten PEACHES-Kohorte dar. In der PEACHES-Kohorte (n = 1684, Stand Juni 2017) lagen für 1382 Mutter-Kind-Paare vollständige Daten zu den zu untersuchenden Einflussvariablen vor. Ausgeschlossen aus dem Studienkollektiv wurden im Rahmen dieser Analyse insgesamt 302 Mutter-Kind-Paare mit zu diesem Zeitpunkt fehlenden Daten (n = 240) zur GDM-Testung in der Schwangerschaft, zum mütterlichen präkonzeptionellen BMI und zum mütterlichen HbA_{1c}-Wert bei Geburt sowie Mütter mit einem BMI $\leq 17,9$ kg/m² (n = 9). Zudem wurden Frauen mit einem manifesten Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (n = 14), Frauen, bei denen eine Zwillingsschwangerschaft vorlag (n = 14), und Teilnehmerinnen, welche nach 2015 in die PEACHES-Kohorte aufgenommen wurden (n = 25) ausgeschlossen. Von den 1382 Mutter-Kind-Paaren mit vollzähligen Daten zu allen untersuchten Einflussvariablen dieser Arbeit, wurden weitere 807 mit zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vorliegenden anthropometrischen Daten der Kinder im Alter von vier Jahren (n = 112) und Kinder, welche zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht 4 Jahre alt waren (n = 695), ausgeschlossen. Für die statistische Analyse der vorliegenden Dissertation wurde somit ein Datensatz von 575 Mutter-Kind-Paaren herangezogen, bei denen alle Daten zu den untersuchten Einfluss- und Zielvariablen vorlagen.

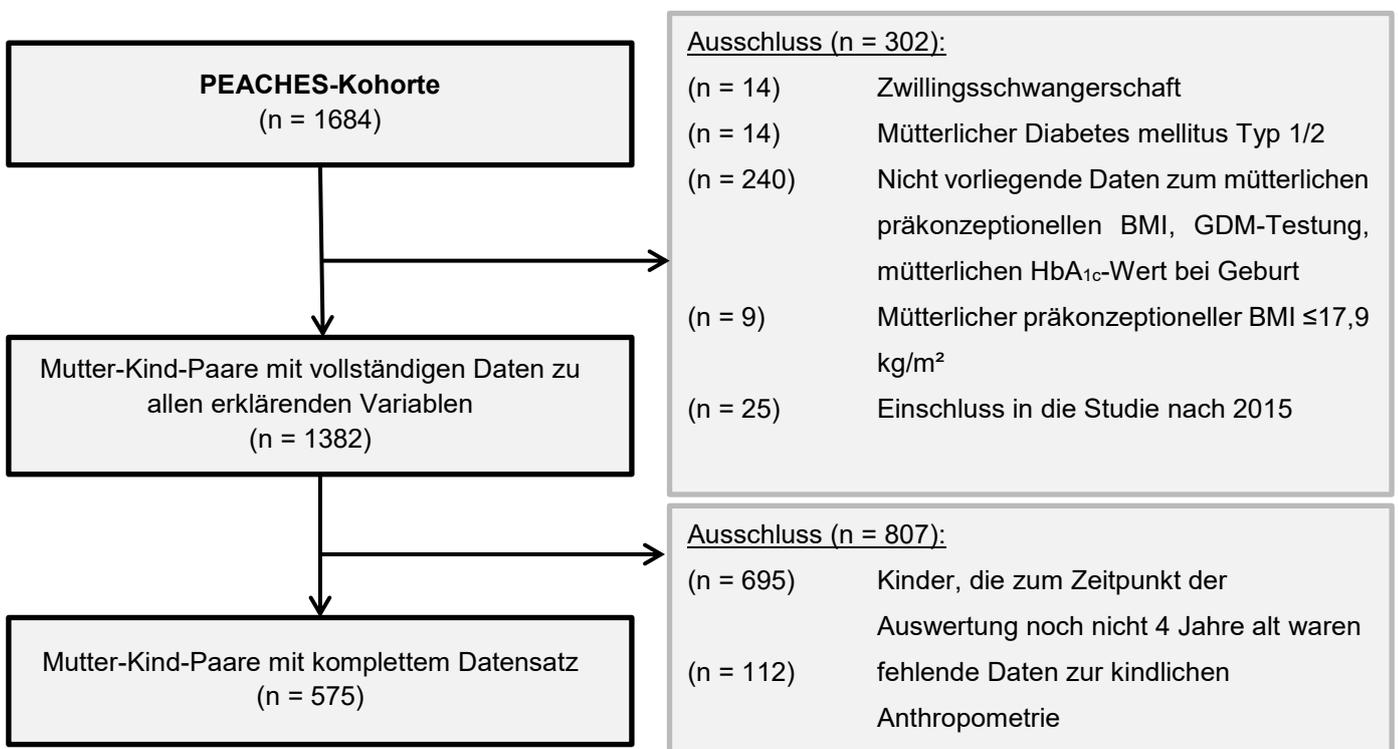


Abb. 4: Flow-Chart der Studienpopulation von 575 Daten des kumulativen Datensatzes der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte (Stand Juni 2017)

Tabelle 4 zeigt die Charakterisierung der Studienpopulation (n = 575) im Vergleich zu den ausgeschlossenen Mutter-Kind-Paaren (n = 1109).

Ausgeschlossene Teilnehmerinnen unterschieden sich nicht von den eingeschlossenen Teilnehmerinnen bezüglich des mütterlichen Alters, des präkonzeptionellen BMI, der maternalen Adipositas-Kategorien, dem Rauchen in der Schwangerschaft sowie den meisten kindlichen Parametern. Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, dem Anteil von Frauen mit einer exzessiven Gewichtszunahme, dem Anteil an übergewichtigen bzw. adipösen Müttern in der Gruppe, der Häufigkeit von GDM und dem Anteil erhöhter maternaler HbA1c-Werte ($\geq 5,7\%$) bei Geburt sowie bezüglich des Gestationsalters der Neugeborenen.

Das durchschnittliche mütterliche Alter des untersuchten Studienkollektivs lag zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes bei $32,3 \pm 5,0$ Jahren. Der BMI der Frauen vor Konzeption lag bei $31,2 \pm 8,1$ kg/m². Dabei wiesen 10,3 % der Frauen Übergewicht auf und 58,6 % wurden als adipös eingeordnet. Bei 33,5 % (n = 137) der adipösen Frauen lag ein BMI im Bereich von 30,0 bis 34,9 kg/m² und bei 35,6 % ein BMI ≥ 35 kg/m² vor. Während der Schwangerschaft nahmen die Teilnehmerinnen im Durchschnitt $12,2 \pm 6,1$ kg an Gewicht zu, worunter bei über der Hälfte (52,9 %) der Frauen eine exzessive Gewichtszunahme zu beobachten war. 22,0 % der Frauen gaben an, in der Schwangerschaft geraucht zu haben. Bei 36,0 % der Schwangeren zeigte sich eine positive GDM-Testung. Der maternale HbA1c-Wert bei Geburt betrug im Mittel $5,52 \pm 0,40$ %, ein HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % lag bei 26,4 % (n = 152) der Mütter vor. Fast die Hälfte (49,6 %) aller Neugeborenen waren weiblich. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug $3491,8 \pm 463,0$ g, das Gestationsalter betrug $39,4 \pm 1,3$ Wochen. Die gemessene C-Peptid Konzentration im Nabelschnurblut lag bei $0,52 \pm 0,38$ µg/l. Die Vorsorgeuntersuchung U8 der Kinder, erfolgte im durchschnittlichen Alter von $4,0 \pm 0,1$ Jahren.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation; eingeschlossene und ausgeschlossene Studienteilnehmerinnen

Parameter	Eingeschlossen in die Analyse (n = 575)	Ausgeschlossen aus der Analyse* (n = 1109)	p-Wert
Mutter			
Alter [Jahre]	32,3 ± 5,0	32,6 ± 5,7	0,32
Präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²]	31,2 ± 8,1	31,3 ± 8,0	0,88
Präkonzeptionelle BMI-Kategorie ² [n (%)]			
Übergewicht	59 (10,3)	178 (16,3)	0,0087
Adipositas	337 (58,6)	616 (56,3)	
präkonzeptionelle Adipositas-Kategorie ³ [n (%)]			
Adipositas Grad I	137 (33,5)	272 (66,5)	0,075
Adipositas Grad II und III	190 (35,6)	344 (64,4)	
Totale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft [kg]	12,2 ± 6,1	11,5 ± 6,4	0,023
Gewichtszunahme, exzessiv ⁴ [n (%)]	304 (52,9)	508 (46,7)	0,022
Rauchen in der Schwangerschaft ⁵ , jemals [n (%)]	126 (22,0)	260 (24,5)	0,28
GDM ⁶ , ja [n (%)]	207 (36,0)	529 (56,3)	<0,001
HbA _{1c} bei Geburt [%]	5,52 ± 0,40	5,46 ± 0,36	<0,001
HbA _{1c} ≥ 5,7 % bei Geburt ⁷ [n (%)]	152 (26,4)	328 (33,5)	0,0041
Kind			
Geschlecht, weiblich [n (%)]	285 (49,6)	290 (50,4)	0,98
Gestationsalter [Wochen]	39,4 ± 1,3	39,1 ± 1,4	<0,001
Geburtsgewicht [g]	3491,8 ± 463,0	3444,8 ± 484,4	0,052
Nabelschnurblut C-Peptid [µg/l]	0,52 ± 0,38	0,54 ± 0,41	0,30
U8 Follow-Up Untersuchung			
Alter bei U8 [Jahre]	4,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1	0,70

Daten dargestellt als MW ± SA oder % (n); p < 0,05 signifikant und in Fettdruck

Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen durchgeführt.

Abkürzungen: SA = Standardabweichung, MW = Mittelwert, HbA_{1c} = glykiertes Hämoglobin, BMI = body mass index, GDM = Gestationsdiabetes mellitus

¹BMI präkonzeptionell: Quotient aus erstem gemessenem Körpergewicht und Körpergröße im Quadrat

² Maternale BMI-Kategorie: Übergewicht BMI 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m²; Adipositas BMI ≥ 29,5 kg/m²

³Adipositas-Kategorie: Adipositas Grad I BMI 29,5 bis 34,9 kg/m²; Adipositas Grad II BMI 35 bis 39,9 kg/m², Adipositas Grad III BMI \geq 40 kg/m²

⁴Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m² (Normalgewicht), > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m² (Übergewicht), > 9,0 kg bei einem BMI \geq 30,0 kg/m² (Adipositas)

⁵Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag, nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag

⁶GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

⁷Maternaler HbA1c bei Geburt \geq 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenauer et al. 2015 (170)

3.2 Differenzierung der Mutter-Kind-Paare nach maternalen präkonzeptionellem BMI

Von den 575 Müttern, welche in die Analyse eingeschlossen wurden, waren 58,6 % präkonzeptionell adipös, 10,3 % waren übergewichtig und 31,1 % der PEACHES-Mütter wurden als normalgewichtig klassifiziert (Abbildung 5). Des Weiteren erfolgte eine Differenzierung der adipösen und übergewichtigen PEACHES-Mütter nach dem HbA1c-Wert < 5,7 % und \geq 5,7 % zum Zeitpunkt der Geburt (Abbildung 5). Von den adipösen und übergewichtigen PEACHES-Müttern hatten 32,3 % einen erhöhten HbA1c-Wert bei Geburt.

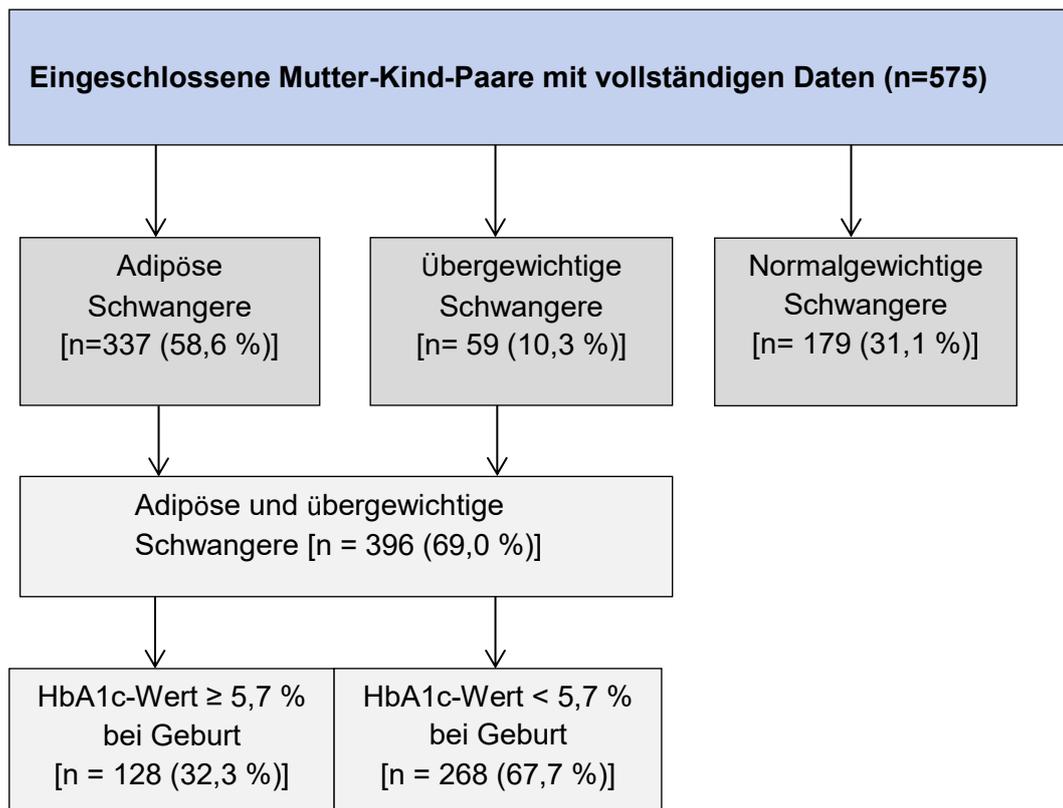


Abb. 5: Differenzierung der PEACHES-Mütter nach dem präkonzeptionellen BMI sowie der übergewichtigen und adipösen Mütter nach maternalem HbA1c Wert \geq 5,7 % und < 5,7 % zum Zeitpunkt der Geburt

HbA_{1c}, glykiertes Hämoglobin; Maternaler HbA1c bei Geburt \geq 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenauer et al. 2015 (170)

In Tabelle 5 wurden die eingeschlossenen Mütter der Studienpopulation anhand des maternalen präkonzeptionellen BMI in zwei Gruppen unterteilt. Übergewichtige und adipöse Frauen wurden in dieser Analyse zusammengefasst und mit den normalgewichtigen Frauen verglichen.

Der präkonzeptionelle BMI der normalgewichtigen Frauen betrug im Mittel $22,0 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$. Bei den übergewichtigen und adipösen PEACHES-Müttern betrug der mittlere präkonzeptionelle BMI $35,6 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$. Adipöse und übergewichtige Schwangere zeigten bei Geburt einen im Mittel höheren HbA1c-Wert ($5,52 \pm 0,37 \%$) im Vergleich zu den normalgewichtigen Frauen. Bei 39,9 % der adipösen und übergewichtigen versus 27,4 % der normalgewichtigen Frauen unserer Population wurde ein GDM im 2. Trimester der Schwangerschaft diagnostiziert. Normalgewichtige Studienteilnehmerinnen nahmen im Mittel $13,9 \pm 4,4 \text{ kg}$ in der Schwangerschaft zu und somit absolut betrachtet mehr an Gewicht als die Gruppe der Mütter mit Übergewicht und Adipositas ($11,4 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$). Während die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft normalgewichtiger Frauen damit im Mittel innerhalb des empfohlenen Bereichs nach Kriterien der IOM lag, überschritten adipöse und übergewichtige Schwangere diese Empfehlungen viel häufiger: 63,6 % der übergewichtigen und adipösen Frauen hatten exzessiv an Gewicht in der Schwangerschaft zugenommen, dagegen verzeichneten 29,1 % der Frauen mit Normalgewicht eine exzessive Gewichtszunahme. Unter allen adipösen und übergewichtigen Frauen nahmen nur 21,0 % adäquat an Gewicht zu, während fast die Hälfte (43,0 %) aller normalgewichtigen Frauen eine adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft verzeichneten.

Der Prozentsatz der Frauen, welche in der Schwangerschaft jemals geraucht hatten, betrug etwa 24 % bei den Adipösen und Übergewichtigen und 18 % bei den Normalgewichtigen. Während etwa 45 % der Neugeborenen von normalgewichtigen Frauen Jungen waren, brachten übergewichtige und adipöse Frauen 53 % Jungen zur Welt. Signifikante Unterschiede zeigten sich im Geburtsgewicht der Kinder von übergewichtigen und adipösen Müttern im Vergleich zur Gruppe der normalgewichtigen Mütter ($3520,8 \pm 473,7\text{g}$ vs. $3427,6 \pm 432,7\text{g}$). Kinder, welche von einer adipösen oder übergewichtigen Mutter geboren wurden, wogen im Mittel damit fast 100 g mehr verglichen mit Kindern von normalgewichtigen Frauen. In Bezug auf die Körperlänge der Neugeborenen bei Geburt unterschieden sich beide Gruppen jedoch nicht signifikant voneinander. Kinder adipöser und übergewichtiger Frauen zeigten bei der Vorsorgeuntersuchung U8 im Alter von durchschnittlich 4 Jahren ein höheres Körpergewicht und einen höheren BMI verglichen mit Nachkommen von normalgewichtigen Müttern. Bezüglich der Körpergröße zeigten sich keine Unterschiede in beiden Gruppen. 17,4 % der Kinder von übergewichtigen und adipösen Müttern überschritten mit 4 Jahren die 90. BMI-Perzentile basierend auf der

repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie (3) und wurden somit als übergewichtig klassifiziert im Vergleich zu nur 5 % der Kinder von normalgewichtigen Müttern.

Tabelle 5: Maternale und kindliche Parameter gemäß der maternalen präkonzeptionellen BMI-Kategorie der eingeschlossenen PEACHES-Mütter (n=575)

Parameter	Adipös/ Übergewichtig (n = 396)	Normalgewichtig (n = 179)	p-Wert
Mutter			
Präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²]	35,6 ± 6,0	22,0 ± 1,7	<0,0001
GDM ² , ja [n (%)]	158 (39,9)	49 (27,4)	<0,0001
GDM, nein [n (%)]	238 (60,1)	130 (72,6)	0,005
HbA1c-Wert bei Geburt ³ [%]	5,52 ± 0,37	5,3 ± 0,31	<0,0001
HbA1c-Wert bei Geburt < 5,7 [%]	268 (67,7)	155 (86,6)	<0,0001
HbA1c-Wert bei Geburt ≥ 5,7 [%]	128 (32,3)	24 (13,4)	
Totale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft [kg]	11,4 ± 6,6	13,9 ± 4,4	<0,0001
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft			
inadäquat ⁴ , [n (%)]	61 (15,4)	50 (27,9)	<0,0001
adäquat ⁵ , [n (%)]	83 (21,0)	77 (43,0)	
exzessiv ⁶ , [n (%)]	252 (63,6)	52 (29,1)	<0,0001
Rauchen ⁷ in der Schwangerschaft, jemals [n (%)]	94 (23,7)	32 (17,9)	0,143
Rauchen in der Schwangerschaft, nie [n (%)]	302 (76,3)	147 (82,1)	
Sozioökonomischer Status ⁸ [%]			
hoch	116 (29,7)	128 (71,9)	<0,0001
niedrig/mittel	274 (70,3)	50 (28,1)	
Kind			
Geschlecht, männlich [n (%)]	210 (53,0)	80 (44,7)	
Geschlecht, weiblich [n (%)]	186 (47,0)	99 (55,3)	0,078
Geburtsgewicht [g]	3520,8 ± 473,7	3427,6 ± 432,7	0,025
Länge bei Geburt [cm]	51,9 ± 2,5	51,8 ± 2,4	0,735
U8 Follow-Up Untersuchung			

U8 Gewicht [kg]	17,7 ± 2,4	16,7 ± 2,0	<0,0001
U8 Größe [cm]	104,5 ± 4,4	103,9 ± 4,3	0,1158
U8 BMI [kg/m ²]	16,1 ± 1,6	15,4 ± 1,3	<0,0001
BMI > 90. Perzentile ⁹ [n (%)]	69 (17,4)	9 (5,0)	<0,0001
BMI ≤ 90. Perzentile [n (%)]	327 (82,6)	170 (95,0)	

Daten dargestellt als MW ± SA oder % (n); p < 0,05 signifikant und in Fettdruck
 Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

Abkürzungen: SA=Standardabweichung, MW=Mittelwert, HbA_{1c}=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, GDM=Gestationsdiabetes mellitus, OGTT=oraler Glukosetoleranztest, IOM=Institute of Medicine

¹BMI präkonzeptionell: Quotient aus ersten gemessenen Gewicht und Körpergröße im Quadrat

²GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

³Maternaler HbA_{1c} bei Geburt ≥ 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenauer et al. 2015 (170)

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Kriterien (117) definiert:

⁴Inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als: Gewichtszunahme < 11,5 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m²; < 7,0 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m²; < 5,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁵Adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als: Gewichtszunahme 11,5-16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m²; 7,0-11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m²; 5,0-9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁶Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m²; > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m²; > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁷Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag, nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag

⁸Sozioökonomischer Status in hoch und niedrig/mittel berechnet nach Brandenburger Sozialstatus (203)

⁹Übergewicht der Kinder mit 4 Jahren definiert als BMI > 90. Perzentile basierend auf der repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie (3)

3.3 Differenzierung der adipösen und übergewichtigen Mütter nach dem maternalen HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt der Geburt

Tabelle 6 zeigt die weitere Differenzierung der adipösen und übergewichtigen Studienteilnehmerinnen (n = 396) nach dem maternalen HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt der Geburt. Der mittlere maternale HbA_{1c}-Wert bei Geburt unterschied sich in beiden Gruppen erwartungsgemäß (hoher HbA_{1c}-Wert: 5,93 ± 0,25 % vs. normaler HbA_{1c}-Wert: 5,32 ± 0,23 %, p < 0,0001). In keinem weiteren untersuchten maternalen Parameter wurden signifikante Unterschiede beobachtet. Jedoch wogen Kinder von übergewichtigen und adipösen Frauen mit erhöhtem HbA_{1c}-Wert bei Geburt mehr (3641,7 ± 475,6 g) als Kinder von übergewichtigen und adipösen Frauen mit normalen HbA_{1c}-Werten bei Geburt (3463,1 ± 462,7 g). Bei der U8-Untersuchung der Kinder im Alter von 4 Jahren wurden in Bezug auf Größe, Gewicht und BMI keine signifikanten Unterschiede gefunden und lediglich ein Trend für mögliche höhere BMI-Werte mit 4 Jahren nach Exposition gegenüber einem hohen HbA_{1c}-Wert bei Geburt vermutet.

Tabelle 6: Maternale und kindliche Parameter der übergewichtigen und adipösen PEACHES-Mütter (n=396) differenziert nach maternalem HbA_{1c}-Wert $\geq 5,7\%$ und $< 5,7\%$ zum Zeitpunkt der Geburt

Parameter	HbA _{1c} bei Geburt $\geq 5,7\%$ (n = 128)	HbA _{1c} bei Geburt $< 5,7\%$ (n = 268)	p-Wert
Mutter			
Präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²]	36,3 ± 6,4	35,2 ± 5,8	0,095
GDM ² , ja [n (%)]	62 (48,4)	96 (35,8)	
GDM, nein [n (%)]	66 (51,6)	172 (64,2)	0,022
HbA _{1c} -Wert bei Geburt ³ [%]	5,93 ± 0,25	5,32 ± 0,23	<0,0001
Totale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft [kg]	12,2 ± 6,0	11,0 ± 6,8	0,097
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft			
inadäquat ⁴ ; [n (%)]	13 (10,2)	48 (17,9)	
adäquat ⁵ ; [n (%)]	27 (21,1)	56 (20,9)	0,125
exzessiv ⁶ ; [n (%)]	88 (68,8)	164 (61,2)	0,9924
Rauchen ⁷ in der Schwangerschaft, jemals [n (%)]	33 (25,8)	61 (22,8)	0,593
Rauchen in der Schwangerschaft, nie [n (%)]	95 (74,2)	207 (77,2)	
Sozioökonomischer Status ⁸ [%]			
hoch	32 (25,4)	84 (31,8)	0,238
niedrig/mittel	94 (74,6)	180 (68,2)	
Kind			
Geschlecht, männlich [n (%)]	73 (57,0)	137 (51,1)	
Geschlecht, weiblich [n (%)]	55 (43,0)	131 (48,9)	0,320
Geburtsgewicht [g]	3641,7 ± 475,6	3463,1 ± 462,7	<0,0001
Länge bei Geburt [cm]	52,1 ± 2,5	51,8 ± 2,5	0,215
U8 Follow-Up Untersuchung			
U8 Gewicht [kg]	17,8 ± 2,6	17,6 ± 2,3	0,364
U8 Größe [cm]	104,2 ± 4,6	104,6 ± 4,4	0,321
U8 BMI [kg/m ²]	16,3 ± 1,5	16,0 ± 1,6	0,065

Daten dargestellt als MW ± SA oder % (n); p < 0,05 signifikant und in Fettdruck

Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

Abkürzungen: SA=Standardabweichung, MW=Mittelwert, HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, GDM=Gestationsdiabetes mellitus, OGTT=oraler Glukosetoleranztest, IOM=Institute of Medicine

¹BMI präkonzeptionell: Quotient aus ersten gemessenen Gewicht und Körpergröße im Quadrat

²GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

³Maternaler HbA1c bei Geburt $\geq 5,7\%$ definiert als erhöht nach Ensenauer et al. 2015 (170)

Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Kriterien (117) definiert:

⁴Inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als: Gewichtszunahme $< 11,5$ kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m²; $< 7,0$ kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m²; $< 5,0$ kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m²

⁵Adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als: Gewichtszunahme 11,5-16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m²; 7,0-11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m²; 5,0-9,0 kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m²

⁶Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als: Gewichtszunahme $> 16,0$ kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², $> 11,5$ kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², $> 9,0$ kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m²

⁷Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag, nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag

⁸Sozioökonomischer Status in hoch und niedrig/mittel berechnet nach Brandenburger Sozialstatus (203)

3.4 Einfluss pränataler Faktoren auf den kindlichen BMI z-Score mit 4 Jahren

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse, mit welcher der Einfluss ausgewählter pränataler Risikofaktoren auf den kindlichen BMI z-Score im Alter von 4 Jahren untersucht wurde. Signifikante Assoziationen mit dem kindlichen BMI z-Score mit 4 Jahren fanden sich für einen ansteigenden maternalen präkonzeptionellen BMI, die mütterliche Übergewichts-/Adipositas-Kategorie, Rauchen in der Schwangerschaft, einen ansteigenden maternalen HbA1c-Wert bei Geburt, den maternalen HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bei Geburt und eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Im Vergleich zu Kindern normalgewichtiger Mütter lag der kindliche BMI z-Score im Alter von 4 Jahren bei Kindern übergewichtiger Mütter um 0,36 Einheiten und bei Kindern adipöser Mütter um 0,51 Einheiten höher. Der höchste Anstieg im BMI z-Score mit 4 Jahren wurde bei ausgeprägter Adipositas (Grad II und III) der Mutter vor Konzeption beobachtet ($\beta = 0,58$). Keine signifikante Assoziation zeigte sich zwischen dem kindlichen BMI z-Score und der Diagnose eines GDM der Mutter.

Tabelle 7: Einfluss pränataler Faktoren auf den BMI z-Score der 575 eingeschlossenen Kinder mit 4 Jahren; Ergebnisse der univariaten Analyse

Parameter	Kindlicher BMI z-Score, 4 Jahre	
	Univariate Analyse (n=575)	
	Regressionskoeffizient (β)	p-Wert
Mütterlicher präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²]	0,03	<0,001
Mütterliche präkonzeptionelle BMI-Kategorie ² (Kontrolle: Normalgewicht, n=176)		
Übergewicht	0,36	0,021
Adipositas	0,51	<0,001
Präkonzeptionelle Adipositas-Kategorie ³		
Adipositas Grad I	0,45	<0,001
Adipositas Grad II und III	0,58	<0,001
GDM ⁴ , positiv (Kontrolle: GDM negativ, n=368)	0,07	0,433
Gewichtszunahme, exzessiv ⁵ (Kontrolle: Gewichtszunahme nicht exzessiv, n=271)	0,23	0,0091
Mütterlicher HbA1c-Wert bei Geburt ⁶ [%]	0,39	<0,001
Mütterlicher HbA1c-Wert \geq 5,7 % bei Geburt (Kontrolle: HbA1c-Wert < 5,7 %, n=423)	0,34	<0,001
Rauchen in der Schwangerschaft, jemals ⁷ (Kontrolle: kein Rauchen in der Schwangerschaft, n=449)	0,28	0,008

Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse mit Outcome kindlicher BMI z-Score im Alter von 4 Jahren und mütterlichen pränatalen Einflussfaktoren als erklärende Variablen; Signifikanzniveau $p < 0,05$, signifikante Werte in Fettdruck.

Abkürzungen: HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, GDM=Gestationsdiabetes mellitus

¹BMI präkonzeptionell: Quotient aus ersten gemessenen Gewicht und Körpergröße im Quadrat

²Maternale BMI-Kategorie: Übergewicht BMI 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m²; Adipositas BMI \geq 29,5 kg/m²

³Adipositas-Kategorie: Adipositas Grad I BMI 29,5 bis 34,9 kg/m²; Adipositas Grad II BMI 35 bis 39,9 kg/m², Adipositas Grad III BMI \geq 40 kg/m²

⁴GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

⁵Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁶Maternaler HbA1c bei Geburt ≥ 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenaer et al. 2015 (170)

⁷Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag, nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag

Abbildung 6 verdeutlicht die Assoziation zwischen dem kindlichen BMI z-Score und der mütterlichen BMI-Kategorie. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des BMI z-Score in Abhängigkeit von der maternalen präkonzeptionellen BMI-Kategorie. Während der BMI z-Score bei Kindern von normalgewichtigen Müttern im Median bei 0,05 liegt, steigt er über 0,40 bzw. 0,47 bei Kindern von Müttern mit Übergewicht bzw. Adipositas Grad I bis hin zu 0,63 bei Kindern von Müttern mit Adipositas Grad II und III an.

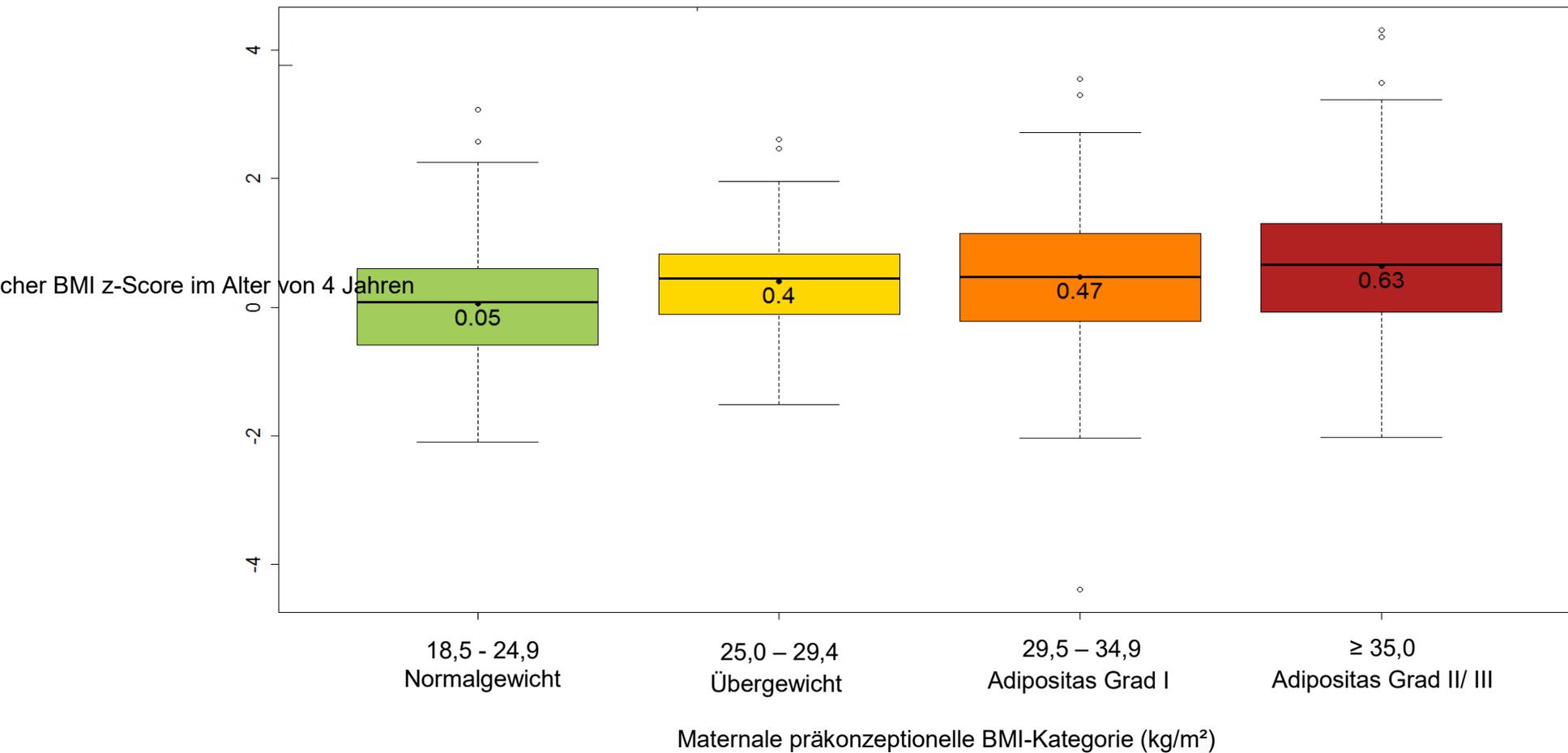


Abb. 6: Kindlicher BMI z-Score im Alter von vier Jahren nach mütterlicher präkonzeptioneller BMI-Kategorie

Die Analysen wurden mittels one-way ANOVA durchgeführt; $p < 0,0001$. Boxplots mit horizontalen Linien innerhalb der Box zeigen den Median an, 25. und 75. Perzentile als obere und untere Grenze der Boxen, Minimum und Maximum der Daten entsprechend als Antenne (Whisker) dargestellt, Punkte entsprechen Datenausreißern ($< 25.$ bzw. $> 75.$ Perzentile).

ANOVA, analysis of variance, BMI, body mass index;

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse dargestellt, in welcher eine schrittweise Adjustierung mittels Vorwärtsselektion der potenziellen Störfaktoren (Anstieg im maternalen präkonzeptionellen BMI, exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, mütterlicher HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt, Rauchen in der Schwangerschaft, GDM) auf den kindlichen BMI z-Score im Alter von 4 Jahren durchgeführt wurde. Die Identifizierung signifikanter Risikofaktoren und Abschätzung des größten Einflusses erfolgte nach Auswahl anhand der Anpassungsgüte der fünf Adjustierungsmodelle. In allen fünf Modellen zeigte sich der mütterliche präkonzeptionelle BMI durchweg als signifikant mit dem BMI z-Score des Kindes mit 4 Jahren assoziiert. Modell 4 erklärte 8 % der Varianz im kindlichen BMI z-Score und konnte somit als das beste Modell herausgestellt werden. Ein zusätzliches Hinzufügen des GDM der Mutter in der Schwangerschaft (siehe Modell 5) führte nicht zu einer Verbesserung des Modells.

Tabelle 8: Vergleich von verschiedenen Adjustierungsmodellen zur Abschätzung des Einflusses von pränatalen Faktoren auf den kindlichen BMI z-Score im Alter von 4 Jahren

Modell	Pränatale Einflussfaktoren	Kindlicher BMI z-Score, 4 Jahre		
		R-Quadrat	AIC	Signifikante Einflussgrößen
1	Mütterlicher BMI ¹	0,060	1617,5	BMI
2	Mütterlicher BMI + exzessive Gewichtszunahme ²	0,066	1616,3	BMI
3	Mütterlicher BMI + exzessive Gewichtszunahme + mütterlicher HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bei Geburt ³	0,075	1613,0	BMI, HbA1c-Wert $\geq 5,7$ bei Geburt
4	Mütterlicher BMI + exzessive Gewichtszunahme + Mütterlicher HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bei Geburt + Rauchen ⁴ in der Schwangerschaft	0,080	1612,4	BMI, HbA1c-Wert $\geq 5,7$ bei Geburt
5	Mütterlicher BMI + exzessive Gewichtszunahme + Mütterlicher HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bei Geburt + Rauchen in der Schwangerschaft + GDM ⁵	0,079	1614,3	BMI, HbA1c-Wert $\geq 5,7$ bei Geburt

Multivariate Regressionsanalyse mit Outcome kindlicher BMI z-Score im Alter von 4 Jahren und mütterlichen pränatalen Einflussfaktoren als erklärende Variablen.

Abkürzungen: HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, AIC=Akaike information criterion
 BMI präkonzeptionell: Quotient aus ersten gemessenen Gewicht und Körpergröße im Quadrat

¹Maternale BMI-Kategorie: Übergewicht BMI 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m²; Adipositas BMI $\geq 29,5$ kg/m²,
 (Referenzgruppe: Normalgewicht, BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²)

²Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m², (Referenzgruppe: nicht-exzessiv)

³Maternaler HbA1c bei Geburt ≥ 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenauer et al. 2015 (170), (Referenzgruppe: maternaler HbA1c bei Geburt < 5,7 %)

⁴Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag. Nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag (Referenzgruppe)

⁵GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit den ausgewählten pränatalen Einflussfaktoren aus Modell 4. Die stärkste Assoziation zeigte sich zwischen einem ansteigenden maternalen präkonzeptionellen BMI und dem kindlichen BMI z-Score ($p < 0,001$). Auch ein hoher mütterlicher HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ zum Zeitpunkt der Geburt war ein starker Risikofaktor ($p = 0,023$). Mütterliches Rauchen und eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zeigten nach Adjustierung im multivariaten Modell keinen Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score. Nach Adjustierung wurde die Effektstärke für den maternalen HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7\%$ kleiner als in der univariaten Regressionsanalyse (Tab. 7), die Effektstärke für den maternalen präkonzeptionellen BMI zeigte sich unverändert.

Tabelle 9: Einfluss ausgewählter pränataler Faktoren auf den kindlichen BMI z-Score im Alter von 4 Jahren; Ergebnisse der multivariaten Analyse

Parameter	Kindlicher BMI z-Score, 4 Jahre	
	Multivariate Analyse	
	Regressionskoeffizient (β) (95% KI)	p-Wert
Mütterlicher präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²]	0,03 (0,02-0,04)	<0,001
Gewichtszunahme, exzessiv ²	0,11 (-0,06-0,29)	0,19
Mütterlicher HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bei Geburt ³	0,22 (0,03-0,40)	0,023
Rauchen in der Schwangerschaft, ja ⁴	0,17 (-0,04-0,37)	0,108

Multivariate Regressionsanalyse mit Outcome kindlicher BMI z-Score im Alter von 4 Jahren und mütterlichen pränatalen Einflussfaktoren als erklärende Variablen; Daten dargestellt als $p < 0,05$ signifikant und in Fettdruck und präsentiert im 95% Konfidenzintervall.

Abkürzungen: HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, KI=Konfidenzintervall

BMI präkonzeptionell: Quotient aus ersten gemessenen Gewicht und Körpergröße im Quadrat

¹Maternale BMI-Kategorie: Übergewicht BMI 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m²; Adipositas BMI $\geq 29,5$ kg/m², (Referenzgruppe: Normalgewicht, BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²)

²Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², > 9,0 kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m², (Referenzgruppe: nicht-exzessiv)

³Maternaler HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7$ % definiert als erhöht nach Ensenaer et al. 2015 (170), (Referenzgruppe: maternaler HbA1c-Wert bei Geburt $< 5,7$ %)

⁴Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag. Nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag (Referenzgruppe)

3.5 Einfluss pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus mit 4 Jahren

Tabelle 10 zeigt den Einfluss pränataler Risikofaktoren auf das kindliche Übergewichtsrisiko mit 4 Jahren, wobei Übergewicht im Kindesalter als BMI > 90 . Perzentile basierend auf der repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie (3) definiert wurde. Dargestellt sind die Odds Ratios (OR) mit zugehörigem 95 % Konfidenzintervallen sowie der korrespondierende p-Wert. Mit steigender mütterlicher BMI-Kategorie vor Konzeption stieg die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen mit 4 Jahren übergewichtig sind, kontinuierlich an. Kinder von Müttern mit Adipositas Grad I vor Konzeption hatten ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko [OR = 3,14 (95%-KI: 1,49; 6,63)] für Übergewicht mit 4 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das größte Risiko für Übergewicht im Alter von 4 Jahren bestand für Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas Grad II und III [OR = 4,32 (95%-KI: 2,12; 8,47)]. Die maternale Adipositas bei Konzeption stellte sich als der stärkste Risikofaktor für späteres kindliches Übergewicht heraus. Auch eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft verglichen mit einer nicht-exzessiven (adäquaten und inadäquaten) Gewichtszunahme erhöhte die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht mit 4 Jahren um 59,0 %. Mit einem erhöhten mütterlichen HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt stieg das Risiko für das Kind um 65,0 % [OR = 1,65 (95%-KI: 1,08; 2,51)]. Mütterliches Rauchen sowie ein GDM zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Übergewichtsrisiko des Kindes.

Tabelle 10: Einfluss pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus^a im Alter von 4 Jahren; Ergebnisse der univariaten Analyse

Parameter	Kindliches Übergewicht ^a (BMI > 90. Perzentile) mit 4 Jahren	
	OR (95% KI)	p-Wert
Mütterliche präkonzeptionelle BMI-Kategorie ¹ (Kontrollgruppe: normalgewichtig, n=176)	1,00	
Übergewicht	2,32 (0,90-5,96)	0,080
Adipositas	3,60 (1,83-7,07)	<0,001
präkonzeptionelle Adipositas-Kategorie ² (Kontrollgruppe: <24.9 kg/m ² , n=176)	1,00	
Adipositas Grad I	3,14 (1,49-6,63)	0,00271
Adipositas Grad II und III	4,23 (2,12-8,47)	<0,001
GDM ³ , positiv (Kontrollgruppe: GDM negativ, n=368)	1,24 (0,81-1,88)	0,319
Gewichtszunahme, exzessiv ⁴ (Kontrollgruppe: nicht-exzessiv, n=271)	1,59 (1,03-2,45)	0,035
Mütterlicher HbA1c-Wert ≥ 5,7 % bei Geburt ⁵ (Kontrollgruppe: HbA1c-Wert < 5,7 %, n=423)	1,65 (1,08-2,51)	0,020
Rauchen in der Schwangerschaft, jemals ⁶ (Kontrollgruppe: niemals, n=449)	1,31 (0,83-2,08)	0,246

Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse für das Outcome kindliches Übergewicht im Alter von 4 Jahren und pränatale Einflussfaktoren als erklärende Variablen; Daten dargestellt als p < 0,05 signifikant und in Fettdruck und präsentiert im 95% Konfidenzintervall

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, GDM=Gestationsdiabetes, OR= Odds Ratio

^aÜbergewicht der Kinder mit 4 Jahren definiert als BMI > 90. Perzentile basierend auf der repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie (3)

¹Maternale BMI-Kategorie: Übergewicht BMI 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m²; Adipositas BMI ≥ 29,5 kg/m²

²Adipositas-Kategorie: Adipositas Grad I BMI 29,5 bis 34,9 kg/m²; Adipositas Grad II ≥ 35 bis 39,9 kg/m², Adipositas Grad III ≥ 40 kg/m²

³GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

⁴Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁵Maternaler HbA1c bei Geburt ≥ 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenaer et al. 2015 (170)

⁶Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag, nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag

Abbildung 7 zeigt die Prävalenz von kindlichem Übergewicht mit 4 Jahren in Abhängigkeit von der maternalen präkonzeptionellen BMI-Kategorie. Mit steigender präkonzeptioneller BMI-Kategorie der Mutter nimmt die Übergewichtsprävalenz der Kinder konstant zu. 5 % der Kinder von normalgewichtigen Müttern waren im Alter von 4 Jahren übergewichtig, während bei einem maternalen präkonzeptionellen BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ bereits mehr als ein Fünftel der Kinder Übergewicht hatte.

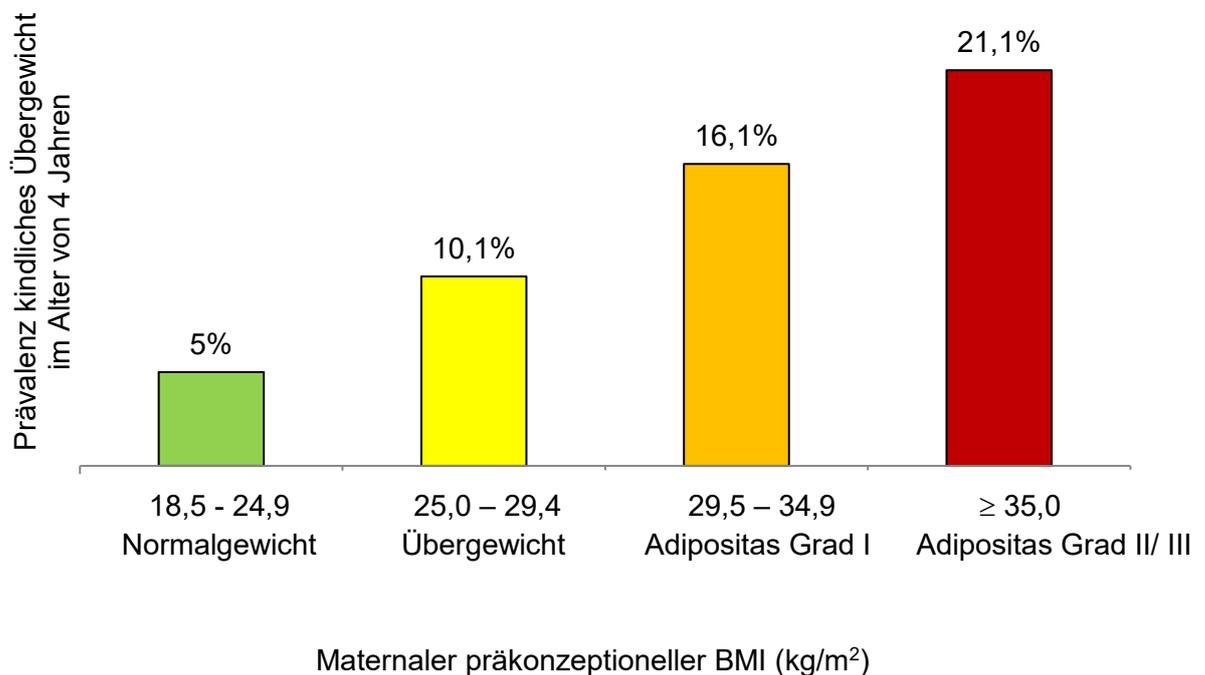


Abb. 7: Prävalenz von kindlichem Übergewicht zum Alterszeitpunkt 4 Jahre nach mütterlicher BMI-Kategorie bei Konzeption

BMI, body mass index

In einem letzten Schritt wurden nun alle potenziellen Risikofaktoren mit Einfluss auf den kindlichen Übergewichtsstatus im Alter von 4 Jahren mittels multivariater Regression adjustiert und schrittweise mittels Vorwärtsselektion in die Modelle 1 bis 5 eingeschlossen (Tabelle 11). Die Identifizierung signifikanter Risikofaktoren und Abschätzung des größten Einflusses erfolgte nach Auswahl anhand der Anpassungsgüte der fünf Adjustierungsmodelle. Von den fünf möglichen Modellen bevorzugten wir dasjenige Modell mit dem minimalsten AIC-Wert (Modell 1: AIC = 443,77); der R^2 -Wert wurde aufgrund guter Überstimmung in der vorherigen Analyse (Tabelle 8) nicht nochmals mit berechnet. In allen fünf Modellen zeigte sich der mütterliche präkonzeptionelle BMI durchweg als signifikant

mit dem BMI z-Score des Kindes mit 4 Jahren assoziiert. Das Hinzufügen weiterer pränataler Risikofaktoren konnte unser Modell nicht weiter verbessern (Tabelle 11). In allen Modellen erwies sich ausschließlich die mütterliche BMI-Kategorie als signifikanter Einflussfaktor. In der darauffolgenden Analyse (Tabelle A1) erwies sich ausschließlich die maternale Adipositas-Kategorie (Referenzgruppe: normalgewichtig, BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²) im Modell 1 (kleinster AIC 440,96) als signifikanter Einflussfaktor, so dass von einer Adjustierung für einzelne Störfaktoren in einem weiteren multivariaten Modell, wie in Tabelle 9 dargestellt, abgesehen wurde.

Tabelle 11: Vergleich von verschiedenen Adjustierungsmodellen zur Abschätzung des Einflusses pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus im Alter von 4 Jahren

Modell	Pränatale Einflussfaktoren	Kindliches Übergewicht ^a , (BMI > 90. Perzentile) mit 4 Jahren	
		AIC	Signifikante Einflussgrößen
1	Mütterliche BMI-Kategorie ¹	443,77	BMI-Kategorie
2	Mütterliche BMI-Kategorie+ exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ²	444,8	BMI-Kategorie
3	Mütterliche BMI-Kategorie + exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft + Mütterlicher HbA1c-Wert ³ ≥ 5,7% bei Geburt	444,93	BMI-Kategorie
4	Mütterliche BMI-Kategorie + exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft+ Mütterlicher HbA1c-Wert ≥ 5,7% bei Geburt + Rauchen in der Schwangerschaft ⁴	446,48	BMI-Kategorie
5	Mütterliche BMI-Kategorie + exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft + Mütterlicher HbA1c-Wert ≥ 5,7% bei Geburt + Rauchen in der Schwangerschaft + GDM ⁵	448,26	BMI-Kategorie

Multivariate Regressionsanalyse mit Outcome kindliches Übergewicht im Alter von 4 Jahren und mütterlichen pränatalen Einflussfaktoren als erklärende Variablen.

Abkürzungen: HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, AIC=Akaike information criterion

^aÜbergewicht der Kinder mit 4 Jahren definiert als BMI > 90. Perzentile basierend auf der repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie (3).

¹Maternale BMI-Kategorie: Übergewicht BMI 25,0 kg/m² bis 29,4 kg/m²; Adipositas BMI ≥ 29,5 kg/m², (Referenzgruppe: Normalgewicht, BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²)

²Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m², (Referenzgruppe: nicht-exzessiv)

³Maternaler HbA1c bei Geburt ≥ 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenauer et al. 2015 (170), (Referenzgruppe: maternaler HbA1c bei Geburt < 5,7 %)

⁴Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag. Nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag (Referenzgruppe)

⁵GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

4 Diskussion

Im Kontext der Zunahme von Übergewicht und Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter und den damit verbundenen gesundheitlichen langzeitlichen Folgen für Mutter und Kind ist die Kenntnis früher Einflussfaktoren von enormer Wichtigkeit insbesondere vor dem Hintergrund, dass Strategien zur gezielten Prävention derzeit nicht ausreichend realisiert sind und zukünftig bereits früh ansetzende Anstrengungen erforderlich sind, um einen Teufelskreislauf zu durchbrechen. In die vorliegende Arbeit fließen die Daten von 575 Mutter-Kind-Paaren ein, welche im Rahmen der großen prospektiven Mutter-Kind-Studie PEACHES erhoben wurden. Der Einfluss pränataler Risikofaktoren einschließlich eines ansteigenden maternalen präkonzeptionellen BMI, einer exzessiven Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, einer gestörten Glukosetoleranz am Ende des zweiten Trimesters und des maternalen HbA1c-Werts bei Geburt (erhöht: ≥ 5,7 %) auf den kindlichen BMI z-Score und Übergewichtsstatus (BMI > 90. Perzentile) im Alter von 4 Jahren wurde analysiert. Der kindliche BMI z-Score im Alter von 4 Jahren stieg in Abhängigkeit vom maternalen präkonzeptionellen BMI kontinuierlich an. Wir fanden eine starke Assoziation des kindlichen BMI z-Score mit 4 Jahren sowohl mit dem Anstieg der maternalen präkonzeptionellen BMI-Kategorie als auch mit einem hohen maternalen HbA1c-Wert (≥ 5,7 %) bei Geburt. Jedoch war ein am Ende des 2. Trimesters diagnostizierter Gestationsdiabetes nach Adjustierung in dieser Analyse nicht signifikant mit dem kindlichen BMI z-Score assoziiert. Die maternale Adipositas, davon Grad II und III, stellte sich innerhalb der Gruppe der pränatalen Faktoren als stärkster Risikofaktor für kindliches Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) heraus. Andere Risikofaktoren wie Rauchen in der Schwangerschaft oder eine exzessive Gewichtszunahme ergaben einen vergleichsweise geringeren Einfluss auf den kindlichen Gewichtsstatus mit 4 Jahren. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere ein bereits vor der Schwangerschaft bestehendes Übergewicht einschließlich Adipositas der Mutter sowie Dysglykämien im letzten Trimester

der Schwangerschaft negative Folgen auf das Körpergewicht der Nachkommen haben. Bisherige Therapie- und Präventionsmaßnahmen waren nicht ausreichend, um der Übergewichtsepidemie im Kindesalter rechtzeitig entgegenzuwirken (206, 207). Der Kern aller Bemühungen sollte bereits vorgeburtliche Strategien zur Prävention einschließen, mit einem Fokus auf die Risikogruppe der adipösen Frauen im gebärfähigen Alter.

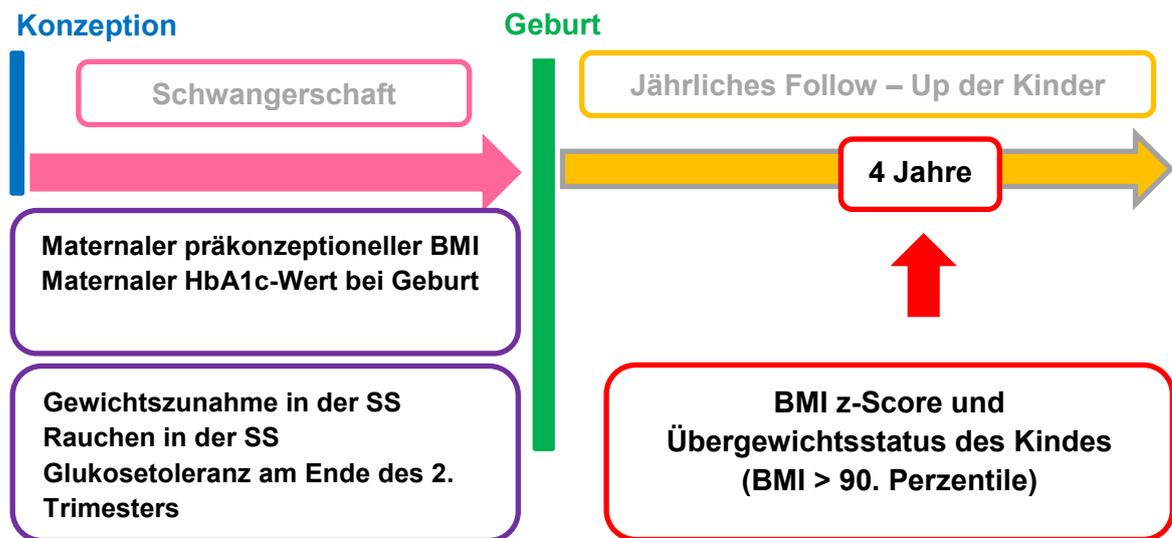


Abb. 8: Untersuchte pränatale Faktoren mit Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score und Übergewichtszustand im Alter von 4 Jahren

BMI, body mass index; HbA1c, glykiertes Hämoglobin, SS, Schwangerschaft;

4.1 Studienpopulation

Im Vergleich zu den aus der Analyse ausgeschlossenen Müttern waren die eingeschlossenen Mütter etwas häufiger adipös vor der Konzeption und nahmen häufiger in der Schwangerschaft exzessiv an Gewicht zu. Hingegen war bei einem geringeren Anteil der eingeschlossenen Mütter ein GDM diagnostiziert worden sowie ein erhöhter maternaler HbA1c-Wert ($\geq 5,7\%$) bei Geburt gemessen worden. Es wurden somit mehr adipöse Frauen und Frauen mit einer exzessiven Gewichtszunahme in der Schwangerschaft eingeschlossen, jedoch gleichzeitig solche Frauen, welche im Hinblick auf die Glukosestoffwechsellage sich als „metabolisch gesünder“ zeigten. Bei den Kindern unter den eingeschlossenen Mutter-Kind-Paaren fand sich ein diskret längeres Gestationsalter, was ggf. mit der stabileren metabolischen Situation der adipösen Mütter in Zusammenhang stehen könnte. Im Hinblick auf die Charakterisierung der Studienpopulation (eingeschlossene versus ausgeschlossene Mutter-Kind-Paare) müssen die vorliegenden

Daten dieses Subdatensatzes der PEACHES-Kohorte nochmals mit dem gesamten PEACHES-Datensatz abgeglichen werden.

Eingeschlossene Mütter wurden anhand des präkonzeptionellen BMIs in zwei Gruppen unterteilt, wobei präkonzeptionell übergewichtige und adipöse Frauen als eine Gruppe zusammengefasst wurden und mit den normalgewichtigen Frauen verglichen wurden.

Der mittlere BMI in der Gruppe der normalgewichtigen Mütter ($22,0 \text{ kg/m}^2$) lag nach international geltender Klassifikation der WHO im mittleren BMI-Bereich für normales Körpergewicht (2). Adipöse und übergewichtige Frauen wiesen jedoch einen durchschnittlichen BMI von $35,5 \text{ kg/m}^2$ auf und wurden somit häufig als Adipositas Grad II eingestuft. Dieser Schweregrad der Adipositas ist bereits mit einem bedeutsamen Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft und Komorbiditäten assoziiert (2).

Adipöse und übergewichtige Mütter der PEACHES-Kohorte unterschieden sich auch bezüglich der mittleren Gewichtszunahme in der Schwangerschaft von den normalgewichtigen Müttern. Normalgewichtige Frauen verzeichneten eine stärkere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft als adipöse Frauen, welche sich jedoch mit einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von $13,9 \text{ kg}$ innerhalb der Empfehlungen der IOM für Frauen mit Normalgewicht bei Konzeption hielt (117). Adipöse und übergewichtige Frauen nahmen im Mittel $11,4 \text{ kg}$ an Gewicht zu und überschritten somit in fast zwei Drittel der Fälle die BMI-spezifischen Empfehlungen der IOM (117). Als mögliche Erklärung für eine vergleichsweise geringere absolute Gewichtszunahme der übergewichtigen und adipösen Schwangeren im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren könnten neben durchgeführten Therapieinterventionen bei adipösen schwangeren Frauen, ein höherer Grundumsatz oder ein bereits größeres vorhandenes Fettdepot bei Übergewichtigkeit zur Versorgung des Energiebedarfs des Fetus diskutiert werden, welches mit einer Restriktion der Gewichtszunahme verbunden ist (208).

Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ist eine physiologische Reaktion des Körpers, um für den heranwachsenden Fetus optimale Versorgungsbedingungen zu schaffen und den metabolischen Anforderungen gerecht zu werden. Bereits in der Frühschwangerschaft kommt es zu einer Vermehrung der Fettmasse (209). Während normalgewichtige schwangere Frauen in der Frühschwangerschaft vor allem subkutanes Fettgewebe im Bereich des Stammes und der Oberschenkel anlagern, kommt es bei übergewichtigen und adipösen Frauen häufiger zu einer Vermehrung der viszeralen Fettdepots (209, 210), welche mit einem erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Risiko assoziiert sind (190, 211).

Wir fanden insbesondere einen alarmierend hohen Anteil an Frauen mit einer exzessiven Gewichtszunahme unter den adipösen und übergewichtigen Frauen. Auch in der Literatur geht ein erhöhtes Gewicht vor der Konzeption mit einem höheren Risiko für eine exzessive

Gewichtszunahme während der Schwangerschaft einher (212). Allerdings nahmen auch in unserer Datenanalyse etwa ein Drittel (29,1 %) der normalgewichtigen Frauen im Verlauf der Schwangerschaft exzessiv an Gewicht zu. Rode et al. berichteten in ihrer Studie über einen Anteil von 38,6 % der normalgewichtigen Schwangeren mit einer exzessiven Gewichtszunahme (213). Der Anteil adipöser Frauen mit exzessiver Gewichtszunahme lag in dieser Arbeit mit 47,8 % aber noch unter dem Anteil in der PEACHES-Kohorte mit etwa zwei Drittel der übergewichtigen und adipösen Frauen mit einer exzessiven Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Ode et al. berichteten über einen Anteil von 60,0 % aller adipösen Frauen, welche exzessiv an Gewicht zunahmen im Vergleich zu 40,7 % aller normalgewichtigen Frauen (214). In einer kürzlich veröffentlichten Datenanalyse mit den Teilnehmerdaten von gesunden schwangeren Frauen aus 33 randomisierten Studien in 16 Ländern nahmen zwei Drittel der Frauen außerhalb der IOM-Empfehlungen an Gewicht in der Schwangerschaft zu; 36,6 % lagen oberhalb und etwa ein Drittel (29 %) der Schwangeren unterhalb der Empfehlungen gemäß IOM Kriterien (215). Über die Hälfte der Frauen mit Übergewicht bei Konzeption und 45 % der adipösen Frauen lagen über den IOM-Empfehlungen, verglichen mit nur 19 % der normalgewichtigen Frauen. Mehrere Arbeiten zeigten, dass übergewichtige und adipöse Schwangere häufiger die Empfehlungen der IOM überschritten unabhängig vom Glukosetoleranzstatus (216-218). Hashim et al. fanden in ihrer Studie eine etwa 2,2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer exzessiven Gewichtszunahme bei Schwangeren mit einem präkonzeptionellen BMI ≥ 25 kg/m² im Vergleich zu jenen Frauen mit einem BMI < 25 kg/m² vor Konzeption (219). In der vorliegenden Arbeit zeigten 27,9 % der normalgewichtigen Frauen und 15,4 % der adipösen und übergewichtigen PEACHES-Mütter eine inadäquate Gewichtszunahme im Verlauf der Schwangerschaft. Sowohl eine Gewichtszunahme oberhalb der Empfehlungen der IOM als auch unterhalb dieser Empfehlungen (118) gilt laut aktueller Studienlage nicht als gesundheitsfördernd und ist mit negativen Folgen für Mutter und Kind verbunden (220). Eine inadäquate Gewichtszunahme ist beispielsweise mit einer Frühgeburtlichkeit und *small-for-gestational-age* Kindern assoziiert (221). Insgesamt hatten nur ein Fünftel der übergewichtigen und adipösen Schwangeren und weniger als 50 % der normalgewichtigen Schwangeren eine Gewichtszunahme innerhalb der IOM-Empfehlungen. Die aktuelle Studienlage und die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass bisher die Aufklärung und das Monitoring einer adäquaten Gewichtszunahme in der Schwangerschaft unzureichend sind (222). Interventionen und Strategien zur Verringerung der negativen Auswirkungen infolge einer exzessiven Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sind von großer Relevanz und Ansatzpunkt vieler Studien (223-225)

Des Weiteren entwickelten mehr adipöse und übergewichtige schwangere Frauen einen GDM als normalgewichtige Schwangere (40 % versus 27 %). Ein hoher maternaler BMI vor der Konzeption gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes und für die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 einige Jahre nach der Geburt (53). Frauen, welche in der Schwangerschaft übergewichtig oder adipös waren, wiesen ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines GDM auf (226). Frauen mit einem präkonzeptionellen BMI > 35 kg/m² zeigten in einer Übersichtsarbeit von Torloni et al. sogar eine 5,5-fach erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für einen GDM (53). Als möglicher Erklärungsansatz für die höheren GDM-Prävalenzen bei adipösen schwangeren Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren kann ein durch Adipositas bedingtes erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Insulinresistenz angegeben werden (227). Durch hormonelle Veränderungen des maternalen Metabolismus kommt es zu einem steigenden Insulinbedarf in der Schwangerschaft und zu einer physiologischen Insulinresistenz ab dem zweiten Trimester (228). Insbesondere adipöse Schwangere sind jedoch meistens nicht in der Lage die Insulinsekretion adäquat zu steigern, um eine progressive Insulinresistenz ausreichend zu kompensieren. Häufig besteht bei adipösen Frauen bereits präkonzeptionell eine höhere Insulinresistenz als bei normalgewichtigen Frauen (229), welche sich zu der physiologischen Insulinresistenz während der Schwangerschaft addiert. Eine durch Adipositas bedingte Dysregulation der Adipozyten in der Schwangerschaft ist mit einer vermehrten Freisetzung von Adiponektin, Leptin und proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) assoziiert (230, 231), welche u.a. durch eine Modulation der Insulinsignalwege eine Insulinresistenz begünstigen (55, 232). Unter den eingeschlossenen schwangeren Frauen der PEACHES-Kohorte wurden bei adipösen und übergewichtigen Müttern ein signifikant höherer HbA1c-Wert bei Geburt gemessen verglichen mit den normalgewichtigen Schwangeren (5,5 % gegenüber 5,3 %). Der erhöhte maternale HbA1c-Wert bei Geburt, welcher die Glukosestoffwechsellage der letzten acht bis zwölf Wochen widerspiegelt, weist auf Hyperglykämien insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft hin (113). Eine inadäquate Therapie eines bereits diagnostizierten GDM, eine exzessive Gewichtszunahme im dritten Trimester der Schwangerschaft, eine unzureichende Überwachung der Glukosestoffwechsellage adipöser Risikoschwangerschaften oder ein verspätet aufgetretener GDM, welcher im oGTT in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche nicht gescreent wurde, könnten ursächlich für die erhöhten HbA1c-Werte bei Geburt sein. Laut Ensenaer et al. gilt ein HbA1c-Wert am Ende der Schwangerschaft von $\geq 5,7$ % als erhöht (165). Der mittlere HbA1c-Wert bei Geburt beider Gruppen der PEACHES-Kohorte lag im empfohlenen Bereich für normale HbA1c-Werte, jedoch bereits an der oberen Grenze.

Neugeborene adipöser und übergewichtiger Mütter hatten ein um ca. 100 g höheres Geburtsgewicht im Vergleich zu Neugeborenen normalgewichtiger Frauen. Neugeborene von adipösen und übergewichtigen Müttern, welche einen HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Geburt hatten, wogen mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3641,7 g am meisten. Späte Dysglykämien insbesondere im letzten Trimester der Schwangerschaft wirken sich negativ auf das Geburtsgewicht der Kinder aus. Kinder von übergewichtigen und adipösen Müttern mit erhöhtem HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Geburt wurden häufiger als LGA-Kinder geboren und zeigten negative Auswirkungen bezüglich ihres BMI-Werts mit 4 Jahren. Bei übergewichtigen und adipösen Müttern, welche GDM-negativ getestet wurden, jedoch Glukosestörungen am Ende der Schwangerschaft entwickelten, besteht laut aktueller Datenlage ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer prädiabetischen Stoffwechsellage oder sogar eines Diabetes mellitus Typ 2 postpartum (113). Sowohl ein hoher maternaler präkonzeptioneller BMI als auch eine Störung der Glukosestoffwechsellage in der Schwangerschaft sind starke Risikofaktoren für die Geburt eines makrosomen Neugeborenen (113). Mehrere Studien berichten über einen positiven Zusammenhang zwischen einem hohen maternalen präkonzeptionellen BMI und einem steigenden Risiko für eine fetale Makrosomie (233, 234).

Teilnehmende Kinder der PEACHES-Kohorte unterschieden sich zum Zeitpunkt der U8 (4 Jahre) signifikant in Bezug auf das mittlere Körpergewicht und den BMI. Kinder, welche von übergewichtigen und adipösen Müttern geboren wurden, wogen zum Alterszeitpunkt von vier Jahren im Durchschnitt 17,7 kg verglichen mit Kindern von normalgewichtigen Müttern, welche ein mittleres Gewicht von 16,7 kg verzeichneten. Unter den Kindern von übergewichtigen und adipösen Müttern hatte ein höherer Anteil (17,4 %) die 90. Perzentile mit 4 Jahren basierend auf der repräsentativen deutschen Population der KiGGS-Studie überschritten verglichen mit jenen Kindern von normalgewichtigen Müttern (5 %).

Innerhalb der PEACHES-Kohorte berichteten mehr adipöse und übergewichtige Schwangere als normalgewichtige Frauen, dass sie jemals während der Schwangerschaft geraucht hatten (23,7 % versus 17,9 %). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, bei welchen ein größerer Anteil an übergewichtigen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen in der Schwangerschaft geraucht hatte (174, 235). Ode et al. berichtete über einen Anteil von 29,0 % an adipösen Frauen, welche in der Schwangerschaft geraucht hatten und nur 4 % an normalgewichtigen Frauen (214). Einige Studien beobachteten eine Assoziation zwischen dem Rauchen während der Schwangerschaft und einem erhöhten späteren Übergewichtsrisiko beim Kind (174, 175). Daten der deutschen KiGGS-Studie ergaben höhere Prävalenzen bezüglich des Rauchverhaltens schwangerer Frauen in städtischen als in ländlichen Regionen sowie bei Frauen mit niedrigerem sozioökonomischem Status (236). Teilnehmende Frauen der

PEACHES-Studie kamen sowohl aus städtischen als auch aus ländlichen Regionen sowie aus allen sozialen Schichten. Wir fanden in der vorliegenden Datenanalyse unter den normalgewichtigen Frauen einen höheren sozioökonomischen Status verglichen mit den übergewichtigen und adipösen Müttern. Unter der Gruppe der normalgewichtigen Frauen fand sich ein höherer Anteil an Nichtraucherinnen während der Schwangerschaft. Der Zusammenhang zwischen einem hohen sozioökonomischen Status und größerem Anteil an Nichtraucherinnen in der Schwangerschaft könnte durch ein mögliches größeres Gesundheitsbewusstsein erklärt werden. In einer im Jahr 2018 veröffentlichten deutschen Studie war ein höherer Tabakkonsum mit einem geringen Bildungsstand und einem geringeren Nettoeinkommen assoziiert (237). Es fand sich insbesondere ein hoher Prozentsatz (42 %) an Raucher/innen, welche keine abgeschlossene Schulbildung vorweisen konnten. Ein niedriger sozioökonomischer Status könnte aufgrund der Bewältigung schwieriger Lebenslagen mit einem erhöhten Stresslevel und einem höheren Risiko für Suchtverhalten verbunden sein. Insbesondere kann Stress gesundheitsschädigende Verhaltensweisen wie z.B. Rauchen und ungesunde Ernährung verstärken (238). Diese Ergebnisse zeigen, dass Risikokonstellationen existieren, wozu u.a. eine präkonzeptionelle Adipositas und eine soziale Benachteiligung zählen, in welchen ein besonders hoher Anteil an Frauen während der Schwangerschaft raucht. Das Wissen um solche Risikokonstellationen ist im Hinblick auf Präventionsmaßnahmen besonders relevant.

4.2 Endpunkt BMI z-Score und Übergewichtsstatus im Alter von 4 Jahren

In der vorliegenden Datenanalyse im Rahmen der PEACHES-Kohorte wählten wir zwei primäre Endpunkte: den absoluten BMI z-Score und den Übergewichtsstatus (BMI > 90. Perzentile) im Alter von 4 Jahren.

Die Kenntnis des Zeitpunktes, ab wann ein erhöhtes Risiko für Übergewicht beginnt, ist von entscheidender Bedeutung für die Gestaltung effektiver Präventionsmaßnahmen. In der Literatur werden verschiedene Zeitfenster für die Entwicklung von späterem Übergewicht und Adipositas diskutiert. Hierzu zählen u.a. der Zeitraum um die Konzeption, die Pränatalperiode, die frühe postnatale Phase und der sogenannte „*Adiposity Rebound*“ (92). Insbesondere die ersten 3 - 5 Lebensjahre erscheinen als ein wegweisender Schlüssel für langanhaltende Veränderungen im BMI (239). Um diese spezifischen Entwicklungsmuster zu erfassen, ist das Wissen der physiologischen Veränderungen im BMI essentiell. Physiologisch steigt der BMI nach der Geburt bis zum ersten Lebensjahr stark an und sinkt im Anschluss kontinuierlich, bis auf einen Tiefpunkt um das 6. Lebensjahr herum, ab (240). Als „*Adiposity Rebound*“ wird ein erneuter Wiederanstieg des BMIs nach diesem Abfall

beschrieben (241). In der französischen prospektiven Studie von Rolland-Cachera et al. wurde 1984 erstmals festgestellt, dass ein vorzeitiges Auftreten des *Adiposity Rebounds* (vor dem 5,5. Lebensjahr) das Risiko für die Entwicklung von späterem Übergewicht und Adipositas im Alter von 16 Jahren deutlich erhöht hatte im Vergleich zum späteren Auftreten des Rebounds (240). Das Auftreten des *Adiposity Rebounds* kann als ein „Screening-Werkzeug“ dienen, um Kinder mit einem hohen Risiko für die Entwicklung und Manifestation von Übergewicht und Adipositas frühzeitig zu identifizieren.

In vielen Studien ist ein Zusammenhang zwischen einem frühen *Adiposity Rebound* und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von zukünftigem Übergewicht und Adipositas sowie assoziierte metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden worden (242-246). In einer chilenischen Kohorte fanden Linares et al. das Auftreten des *Adiposity Rebounds* im durchschnittlichen Alter von 5 Jahren (247). Die Kinder wurden in ihrer Gewichtsentwicklung von der Geburt bis zum 7. Lebensjahr beobachtet. Das Auftreten des *Adiposity Rebounds* wurde in drei Kategorien klassifiziert: < 5 Jahre als früh, 5 - 7 Jahre als mittel, > 7 Jahre als spät. Bei etwa der Hälfte der Kinder (46,4 %) trat ein *Adiposity Rebound* vor dem 5. Lebensjahr auf. Neben einem hohen Alter der Mutter und Multiparität fanden sie einen erhöhten maternalen präkonzeptionellen BMI als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines frühen *Adiposity Rebounds* [OR = 1,07; (KI = 1,02–1,11)].

In der prospektiven ALSPAC-Kohorte hatten 27 % der Kinder aus England einen frühen *Adiposity Rebound* vor dem 5. Lebensjahr. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines frühen *Adiposity Rebound* und einem erhöhten BMI der Eltern gefunden, nicht aber in Bezug zum Ernährungsverhalten in den ersten Lebensjahren der Kinder oder dem sozioökonomischen Status der Eltern (248).

Riedel et al. zeigten in ihrer Analyse mit den gepoolten Daten von drei großen deutschen Kohorten mit 1287 Kindern, dass der BMI-Status im Alter von 6 Jahren ein wichtiger Indikator für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas im Jugendalter ist (249). Das Risiko für Übergewicht oder Adipositas im Jugendalter lag für Kinder mit einem BMI \geq 75. Perzentile im Alter von sechs Jahren bei beiden Geschlechtern bei etwa 40 % und stieg auf fast 90 % an, wenn sie im Alter von 6 Jahren übergewichtig waren. Ungefähr zwei Drittel der Jugendlichen mit Übergewicht oder Adipositas im Alter von 14 Jahren, hatten mit 6 Jahren einen BMI \geq 75. Perzentile. Ein hohes Normalgewicht mit 6 Jahren wurde als zusätzlicher wichtiger Prädiktor für die Entwicklung von späterem Übergewicht und Adipositas gewertet.

Im Rahmen der Multizentrischen Allergie Studie (MAS) wurde das Eintreten des *Adiposity Rebound* zwischen adipösen Kindern versus normalgewichtige Kinder verglichen und trat bei den adipösen Nachkommen mit durchschnittlich 3 Jahren auf und somit früher als bei den normalgewichtigen Nachkommen (250).

Der Zeitpunkt des *Adiposity Rebounds* scheint entscheidend zu sein. Im Laufe der letzten Jahre hat sich das Einsetzen des Rebounds zunehmend auf einen früheren Zeitpunkt verlagert. Während im Jahr 1984 das Auftreten des *Adiposity Rebounds* bei durchschnittlich 5,6 Jahren lag (240), sinkt es aktuell in vielen Studien auf unter 5 Jahre (247). Diese Unterscheide im Zeitpunkt des Auftretens und die Tendenz zu einem vorzeitigen *Adiposity Rebound* lassen sich mit der Übergewichtsepidemie im Vorschulalter der Kinder in Übereinstimmung bringen. De Onis prognostizierte auf der Basis von 450 Erhebungen aus 144 Ländern, dass die Anzahl von 43 Millionen übergewichtigen Vorschulkindern im Jahr 2010 auf etwa 60 Millionen im Jahr 2020 ansteigen würde (26).

In vielen Studien wurde häufig das Vorschul- und Grundschulalter als kritischer Zeitpunkt für das Auftreten von späterem Übergewicht und Adipositas identifiziert (27, 251, 252). Der BMI der Kinder im Vorschulalter gilt als guter Prädiktor für die Manifestation von späterem Übergewicht (253, 254), da bei den meisten übergewichtigen Vorschulkindern aufgrund niedriger Remissionsraten das Übergewicht bis ins Jugend- und Erwachsenenalter persistiert (255-257). In einer norwegischen Kohortenstudie wurde gezeigt, dass sechs von zehn Kindern, die im Alter von 5 bis 7 Jahren übergewichtig waren, auch im Alter von 15 bis 17 Jahren übergewichtig blieben (191). Ein früher *Adiposity Rebound* fand sich häufiger bei Nachkommen von übergewichtigen oder adipösen Eltern und/oder wenn die Mutter einen hohen präkonzeptionellen BMI hatte (247).

Neben einem hohen präkonzeptionellen BMI der Mutter oder einem frühen *Adiposity Rebound* gilt auch ein schnelles Wachstum in den ersten 1 bis 2 Lebensjahren als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von späterem Übergewicht im Vorschulalter (258). Die ersten zwei Lebensjahre in der Entwicklung des Kindes sind eine entscheidende Phase von Wachstum und Modellierung. Metabolische Veränderungen des intrauterinen Milieus haben lebenslange Effekte auf die physiologische Entwicklung des Gewichtes, die Differenzierung der Zellen und die Krankheitsausprägung einschließlich eines erhöhten Risikos für Übergewicht und Adipositas (92). Dabei finden die größten Variationen in der Gewichtszunahme in den ersten zwei Lebensjahren statt, wenn der Säugling entweder eine signifikant schnelle Gewichtszunahme aufweist (*rapid postnatal weight gain*) oder ein Aufholwachstum (*catch-up growth*) zeigt, um eine intrauterine Restriktion auszugleichen wie es häufig bei Säuglingen von Raucherinnen in der Schwangerschaft gesehen wird (259-261). Eine disproportional hohe Gewichtszunahme in dieser Zeitspanne (1. bis 2. Lebensjahr) ist mit dem Auftreten eines späteren Übergewichts im Vorschulalter und Jugendalter verbunden (262, 263). Ein hoher, disproportionaler Anstieg im BMI während der ersten drei Lebensjahre war mit einem 1,4-fach höheren Risiko für Übergewicht oder Adipositas in der Adoleszenz verbunden verglichen mit Kindern, welche eine stabile Entwicklung des Gewichtes zeigten (252). Auch bei Kindern mit einem niedrigen

Geburtsgewicht verbunden mit einer raschen Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren zeigt sich ein erhöhtes Risiko für späteres Übergewicht und Adipositas (264). Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass sich der Einfluss pränataler Faktoren wie z.B. die Glukosestoffwechsellage in der Schwangerschaft auf das kindliche Übergewichtsrisko nicht vor dem 2. Lebensjahr ausprägt (265). Frauen, die an der HAPO Studie teilgenommen hatten, wurden zusammen mit ihren Nachkommen im Alter von 22 bis 30 Monaten zu einer Nachsorge eingeladen (265). Im Rahmen der Nachuntersuchungen fand sich kein wesentlicher Einfluss von Glukosestörungen in der Schwangerschaft auf das Übergewichtsrisko des Kindes mit 2,5 Jahren (265). Auch in anderen Studien wurden keine signifikanten Assoziationen zwischen der maternalen Glukosekonzentration in der Schwangerschaft und dem BMI z-Score der Nachkommen im Alter 2 Jahren beobachtet (266). Der Effekt pränataler Risikofaktoren auf die Entstehung von Übergewicht scheint sich in diesem frühen Alter, welches durch enorme Wachstumsprozesse bestimmt wird, noch nicht ausreichend auszuprägen. In Übereinstimmung mit der oben genannten Literatur beobachteten auch andere Studien einen Einfluss pränataler Faktoren auf einen Anstieg im kindlichen BMI z-Score über das Vorschulalter hinaus (267, 268).

In Zusammenschau der aktuellen Datenlage wählten wir als primären Endpunkt den BMI z-Score und Übergewichtsrisko (BMI > 90. Perzentile) der Kinder mit 4 Jahren. Mit 4 Jahren befinden sich die Kinder nicht mehr in der ganz jungen Wachstumsphase, jedoch ermöglichte uns dieser Zeitpunkt junge Kinder mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für die Entwicklung von späterem Übergewicht frühzeitig genug zu erfassen. Anhand des BMI z-Scores identifizierten wir auch die Gruppe von Kindern, die bereits in den oberen Perzentilkurven liegen und ein erhöhtes Übergewichtsrisko haben, und mit Hilfe des Übergewichtsrisko (BMI > 90. Perzentile) erfassten wir den Anteil an Kindern mit bereits klinisch manifestem Übergewicht.

Präventionsstrategien müssen konsequenterweise in den kritischen Phasen ansetzen, welche u.a. die Pränatalperiode und die frühe Vorschulzeit einschließen, um der Entwicklung und Manifestation von Übergewicht frühzeitig entgegen wirken zu können.

4.3 Pränatale Risikofaktoren mit Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score und Übergewichtsrisko mit 4 Jahren

Die Ursachen und Kenntnis von frühen Risikofaktoren, welche zur Entstehung von späterem Übergewicht und Adipositas beitragen, ist Grundvoraussetzung für eine effektive Entwicklung von Präventionsmaßnahmen. Zukünftige Interventionen sollten daher so früh wie möglich ansetzen, um das Risiko für Übergewicht und Adipositas rechtzeitig zu

reduzieren und einer Manifestation vorzubeugen. Wie die Ergebnisse dieser Daten der PEACHES-Kohorte zeigen, scheint hierfür insbesondere der Zeitraum um die Konzeption, die Pränatalperiode und frühe Kindheit als besonders geeignet. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Einfluss der für diese Arbeit als relevant gefundenen pränatalen Risikofaktoren auf den kindlichen BMI z-Score und den Übergewichtsstatus (BMI > 90. Perzentile) mit 4 Jahren gewertet. In der Vielzahl an pränatalen Risikofaktoren wurden vier Risikofaktoren mit Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score mit 4 Jahren identifiziert: ansteigender maternaler präkonzeptioneller BMI, maternaler HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt, Rauchen in der Schwangerschaft, exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Der ansteigende maternale präkonzeptionelle BMI sowie das Ausmaß der Adipositas und, unabhängig davon, ein gestörter Glukosestoffwechsel im letzten Drittel der Schwangerschaft stellten sich als die stärksten Einflussgrößen auf den kindlichen Gewichtsstatus bzw. das kindliche Übergewichtsrisiko im Vorschulalter heraus.

4.3.1 Mütterliche präkonzeptionelle Adipositas

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die maternale Adipositas bei Konzeption als stärkster Risikofaktor für späteres kindliches Übergewicht. Es zeigte sich eine starke Abhängigkeit des kindlichen BMI z-Score vom maternalen präkonzeptionellen BMI. Die Prävalenz für kindliches Übergewicht mit 4 Jahren stieg mit zunehmender maternaler präkonzeptioneller BMI-Kategorie kontinuierlich an. Insgesamt waren 21 % der Studienkinder mit 4 Jahren übergewichtig, wenn die Mutter einen präkonzeptionellen BMI ≥ 35 kg/m² (Adipositas Grad II-III) aufwies. Mütterliches Übergewicht und Adipositas waren nicht nur mit einem höheren Risiko für Übergewicht bei Kindern mit 4 Jahren assoziiert, sondern dieses Risiko stieg auch mit zunehmender mütterlicher Adipositas-Kategorie. Eine Adipositas Grad I der Mutter erhöhte die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht des Kindes um etwa das 3-fache, eine Adipositas Grad II – III sogar um mehr als das 4-fache. Frühere Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass mütterliches Übergewicht und Adipositas bei Konzeption positiv mit dem BMI der Nachkommen assoziiert ist (269-272).

Der generelle Zusammenhang zwischen dem Gewichtsstatus der Eltern und einem erhöhten Übergewichtsrisiko der Nachkommen ist schon länger bekannt (273, 274). Hierbei wird das Risiko für die Entwicklung von späterem Übergewicht des Kindes insbesondere durch Verhaltensweisen, Lebensstilfaktoren, dem sozioökonomischen Status Umwelteinflüssen und vor allem durch die intrauterine Umgebung beeinflusst. Der BMI der Nachkommen korreliert signifikant mit dem BMI der Eltern bei Konzeption (275). Einige Studien zeigten jedoch, dass der mütterliche präkonzeptionelle BMI einen stärkeren

Einfluss auf die Entwicklung von Übergewicht bei den Nachkommen hat, als der väterliche BMI (274, 276, 277).

Ein hoher BMI der Mutter vor Konzeption gilt auch in der Literatur als einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung von kindlichem Übergewicht, mit Risikoerhöhungen um das 2- bis 4-fache (278, 279). Betrachtet man die Literatur, ist jedoch die Stärke des Einflusses des maternalen präkonzeptionellen BMI auf das spätere kindliche Übergewichtsrisiko häufig uneinheitlich aufgrund unterschiedlicher *Cut-offs* für die Definition von kindlichem Übergewicht. Hawkins et al. beobachtete ein 1,4-fach größeres Risiko für Übergewicht (definiert als > 90. Perzentile) mit 3 Jahren bei den Nachkommen von Müttern mit einem hohen präkonzeptionellen BMI verglichen mit gleichaltrigen Nachkommen normalgewichtiger Mütter (280). Rooney et al. fanden ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für kindliches Übergewicht (definiert als ≥ 85 . Perzentile) im Alter von 9 bis 14 Jahren, wenn bei der Mutter eine präkonzeptionelle Adipositas bestand (279). Etwa die Hälfte aller Nachkommen von adipösen Müttern in dieser Studie waren in der frühen Kindheit adipös, davon 62 % bis in die Adoleszenz und 44 % sogar bis ins frühe Erwachsenenalter. Adipositas im Alter von 4 bis 5 Jahren wurde in der Arbeit jedoch als BMI ≥ 85 . Perzentile definiert, welche die im Vergleich zu unseren Ergebnissen, höhere Prävalenz erklären könnte. Whitaker et al. beobachtete, dass ein hoher BMI der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft mit ORs im Bereich von 2 bis 3 einer der stärksten Risikofaktoren für spätere kindliche Übergewichtigkeit war (109). Kindliche Adipositas wurde in dieser Studie definiert als BMI > 95. Perzentile und im Alter von 2, 3 und 4 Jahren erhoben. Der mütterliche BMI wurde jedoch nicht präkonzeptionell, sondern im ersten Trimester gemessen. Alle potenziellen Störfaktoren wurden in einem multivariaten Regressionsmodell adjustiert, wie z.B. kindliches Geschlecht, Geburtsgewicht, Herkunft, Raucherstatus der Mutter, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und Alter. Insbesondere konnte ein höheres Risiko für kindliches Übergewicht mit ansteigender BMI-Kategorie der Mutter beobachtet werden (109). Diese Beobachtungen lassen sich mit unseren Ergebnissen in Übereinstimmung bringen. Der ansteigende maternale präkonzeptionelle BMI war in der vorliegenden Arbeit ein vom GDM und maternalen HbA1c-Wert bei Geburt unabhängiger Risikofaktor für späteres kindliches Übergewicht (definiert als BMI > 90. Perzentile) mit 4 Jahren.

Zudem hatten die Nachkommen der übergewichtigen und adipösen PEACHES-Mütter ein im Durchschnitt höheres Geburtsgewicht im Vergleich zu Nachkommen normalgewichtiger Mütter. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass ein hohes Geburtsgewicht mit einem Risiko für die Entwicklung von Übergewicht in der Kindheit und im späteren Leben assoziiert ist (281, 282). Kinder mit einem erhöhten Geburtsgewicht waren auch als Vorschulkinder häufiger übergewichtig (186, 283) und trugen das Übergewicht zum Teil bis ins Jugendalter

mit sich mit (284). Weitere Daten legen nahe, dass kindliches Übergewicht oftmals auch bis ins frühe Erwachsenenalter persistiert (45). Neugeborene von übergewichtigen und adipösen Müttern hatten, im Vergleich zu Neugeborenen von normalgewichtigen Müttern, fast doppelt so häufig ein erhöhtes Geburtsgewicht. Die Ergebnisse einer Metaanalyse verdeutlichten, dass das Risiko für eine fetale Makrosomie ($\geq 4,500$ g) mit dem BMI der Mutter zunehmend anstieg: 13,4 % bei Adipositas versus 7,8 % bei Normalgewicht [gepoolte OR = 2,11 (95%-KI: 1,97; 2,27)] (271). Einige Studien bestätigten, dass eine maternale Adipositas bei Konzeption unabhängig von einer intragraviden maternalen Gewichtszunahme (285, 286) oder einer diabetischen Stoffwechsellage (287) als Risikofaktor für eine fetale Makrosomie gilt. Der maternale BMI war positiv mit der Fettmasse der Neugeborenen bei Geburt assoziiert (288). Sewell et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Anstieg des Körperfettanteils (11 % versus 9,6 %) und der Fettmasse (406 g versus 331 g) von Nachkommen bei Geburt von übergewichtigen und adipösen Müttern (präkonzeptioneller BMI ≥ 25 kg/m²) im Vergleich zu normalgewichtigen Müttern (präkonzeptioneller BMI < 25 kg/m²) (289). Ein erhöhter Fettgewebsanteil beim Neugeborenen ist mit einem Übergewichtsrisiko und damit verbunden metabolischen Komplikationen im späteren Leben assoziiert (111). Kinder von adipösen Müttern verglichen mit Kindern von Normalgewichtigen wiesen mit 6 Jahren einen durchschnittlich höheren BMI, eine höhere Gesamtkörperfettmasse, größeren Bauchumfang, einen höheren systolischen Blutdruck sowie niedrigere Insulinspiegel und HDL-Blutfettwerte auf. Im Vergleich zu Kindern von normalgewichtigen Müttern hatten diejenigen von adipösen Müttern ein erhöhtes Risiko für Übergewicht im Kindesalter [OR = 3,84 (95%-KI: 3,01; 4,90)] und zeigten eine Häufung von kardiometabolischen Risikofaktoren (290). Diese Ergebnisse legen nahe, dass der maternale präkonzeptionelle BMI die kardiometabolische Gesundheit von Nachkommen durch Mechanismen prägt, die die intrauterine Entwicklung der Fettmasse beeinflussen. Die Genese der fetalen Makrosomie sowie der Zusammenhang zwischen maternaler Adipositas und kindlichem Übergewicht sind komplex und in verschiedenen generationsübergreifenden Studien an Tieren und Menschen vielfach untersucht worden (170, 192, 291). Die dem zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher jedoch noch unzureichend verstanden. Verschiedene Ursachen werden derzeit diskutiert, wie insbesondere das intrauterine Milieu (189), welches über epigenetische Mechanismen einschließlich DNS Methylierungen Einfluss auf Veränderungen im Metabolismus der Nachkommen nehmen kann, oder auch eine postnatale Prägung des Kindes durch Nahrungsgewohnheiten, Lebensstilfaktoren und körperliche Aktivität (292, 293). Auch genetische Faktoren (294), wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, sind mit der Entstehung von Übergewicht und Adipositas assoziiert, tragen mit weniger als 1 % der Ätiologie jedoch einen nur geringen Anteil bei (33, 295).

Ausgehend von wegweisenden Arbeiten in den 1980er Jahren der Arbeitsgruppe um Barker, welche die Auswirkungen einer intrauterinen Mangelsituation und den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und unerwünschter kardiometabolischer Ereignisse untersuchte (296), kann sich auch eine intrauterine „Überfluss-Situation“ als nachteilig erweisen und via Mechanismen der „fetalen Programmierung“ mit einer gesteigerten Krankheitsdisposition einhergehen (297). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass das intrauterine Milieu sich zwischen adipösen Frauen und normalgewichtigen Frauen unterscheidet und Einfluss auf das kindliche Gewicht nehmen kann (43). Lipotoxische und glukotoxische Einflüsse, welche vermehrt bei adipösen Frauen zu finden sind, können, wie tierexperimentelle Studien zeigen, zu Veränderungen des intrauterinen Milieus führen und Signalkaskaden aktivieren, welche zu einer vermehrten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und oxidativem Stress in Form von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen (298). Durch einen Überschuss an freien Fettsäuren in Verbindung mit ROS entstehen vermehrt oxidierte, zytotoxische Lipide, welche schädlichen Einfluss auf die Plazenta nehmen können und somit ungünstige Auswirkungen auf das fetale Wachstum haben. Das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas wird frühzeitig erhöht (298).

Der Einfluss des präkonzeptionellen BMI der Mutter auf das Übergewichtsrisiko bei den Nachkommen wird zudem durch Ergebnisse aus der bariatrischen Chirurgie bestärkt (299). Nachkommen von adipösen Müttern, welche nach einem adipositaschirurgischen Eingriff der Mutter geboren wurden, wiesen ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Übergewicht auf, im Vergleich zu Geschwisterkindern, welche vor dem Eingriff geboren wurden (114).

In verschiedenen tierexperimentellen Studien wurde der nachteilige Einfluss eines adipogenen Milieus auf den Fetus während der Schwangerschaft und Stillzeit untersucht (300). In Experimenten der eigenen Arbeitsgruppe zeigten Dahlhoff et al. im Mausmodell, dass der nachteilige Einfluss der maternalen Adipositas organ- und geschlechtsspezifisch war und sich zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben manifestierte (192). Die männlichen Nachkommen von gesunden weiblichen Mäusen, welche während der Trächtigkeit mit hochkalorischer, fettreicher Nahrung (HFD) gefüttert wurden, setzten im mittleren Erwachsenenalter viel Fett an und nahmen deutlich an Gewicht zu. Sie wiesen eine Insulinresistenz, Hyperleptinämie, Hyperurikämie und Lebersteatose auf, obwohl sie nach der Geburt nie fettreiches Futter bekommen hatten. Alle diese Merkmale wurden bei weiblichen Nachkommen nicht festgestellt. Sie wiesen wenig viszerales Fettgewebe auf und die Adipozyten waren ungewöhnlich klein. Stattdessen konnte bei ihnen eine gestörte Nüchtern glukose beobachtet werden, was auf einen prädiabetischen Zustand hinwies (192). In einer weiteren Versuchsreihe wurden die Nachkommen der adipösen Mäuse

ebenfalls mit fettreicher Nahrung gefüttert. Bei den männlichen Versuchstieren traten Lebersteatosen und Insulinresistenzen auf, bei den weiblichen Nachkommen zeigten sich nun stark vergrößerte Adipozyten, sie nahmen mehr an Gewicht zu und entwickelten häufiger einen Typ-2 Diabetes (192). In Übereinstimmung mit den Beobachtungen beim Menschen (301) und den Ergebnissen dieser tierexperimenteller Daten (192) wurde festgestellt, dass sowohl männliche als auch weibliche Nachkommen adipöser Muttertiere ein höheres Gewicht bei Geburt hatten, als Nachkommen von normalgewichtigen Muttertieren. Eine erhöhte Expression von plazentaren Nährstofftransportern und eine erhöhte Nährstoffverfügbarkeit sowie Zufuhr, wie sie bei Mäusen, welche mit hochkalorischer, fettreicher Nahrung gefüttert wurden, beobachtet werden konnte (302), könnten zu einer höheren Plazenta- und Fetalgewichtsrate bei den Nachkommen beitragen, wie es die Ergebnisse im Mausmodell der eigenen Arbeitsgruppe zeigten (192). Bereits in vielen Humanstudien konnte ein erhöhtes Geburtsgewicht sowie die Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren als Risikofaktor für kindliches Übergewicht identifiziert werden (258). Bisher unklar ist noch, zu welchem Zeitpunkt im Kindesalter sich das Übergewichtsrisiko von Kindern adipöser Mütter manifestiert. Berkowitz et al. führten eine longitudinale Studie mit 70 Kindern zur Entwicklung von Übergewicht, beeinflusst durch den mütterlichen präkonzeptionellen BMI, durch (291). Hierfür wurden das Gewicht, die Größe, der BMI und die Körperfettmasse der Kinder von der Geburt bis zum sechsten Lebensjahr in regelmäßigen Abständen gemessen. Kinder adipöser Mütter zeigten bis zum zweiten Lebensjahr fast identische Gewichts- und Größenverläufe wie Kinder normalgewichtiger Mütter. Zum Zeitpunkt des 4. Lebensjahres wurden signifikante Unterschiede im kindlichen BMI, zum Zeitpunkt des 6. Lebensjahres auch Unterschiede in der Körperfettmasse zwischen den beiden Gruppen festgestellt. In der Studie wurde jedoch nur eine kleine Fallzahl (n = 70) untersucht und kindliches Übergewicht über einen BMI >85. Perzentile definiert.

Der gewählte Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren in der vorliegenden Arbeit schien daher ausreichend zu sein, um relevante Veränderungen im BMI z-Score und Gewichtsstatus für eine spätere Vorhersage von Übergewicht zu identifizieren, da durch die derzeitige Studienlage bekannt ist, dass ein erhöhter BMI im Vorschulalter eine hohe Vorhersagekraft für Übergewicht und Adipositas im Jugendalter hat (249). Evidenz aus Metaanalysen lässt sogar darauf schließen, dass die maternale Adipositas vor Konzeption stärker zum Übergewicht von Kindern beiträgt als Störungen der Glukosestoffwechsellage in der Schwangerschaft (161, 162, 303). In der vorliegenden Analyse im Rahmen der PEACHES-Kohorte stellte sich der maternale präkonzeptionelle BMI als dominierender Risikofaktor für kindliches Übergewicht mit 4 Jahren heraus. Ein GDM der Mutter zeigte keine signifikante Assoziation mit dem kindlichen Übergewichtsrisiko. Auch andere Studien

kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, jedoch wurde teilweise nicht ausreichend für weitere signifikante Risikofaktoren, insbesondere für den GDM und eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, adjustiert und es wurden andere Beobachtungszeiträume gewählt. Dass die maternale Adipositas vor Konzeption einen so starken Einfluss auf den Gewichtsstatus der Nachkommen auch noch vier Jahre nach der Geburt ausübt, stellt seine wichtige Rolle als pränataler Risikofaktor heraus.

4.3.2 Mütterlicher HbA1c-Wert bei Geburt

Unsere Daten legen nahe, dass Dysglykämien in der Spätschwangerschaft die Nachkommen für die Entwicklung von Übergewicht in der frühen Kindheit prädispositioniert. Hyperglykämien am Ende der Schwangerschaft gingen mit einem Anstieg im kindlichen BMI z-Score einher, im Unterschied zu einem am Ende des 2. Trimesters diagnostizierten Gestationsdiabetes. Ein maternaler HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Geburt war signifikant mit dem kindlichen Übergewichtsrisiko mit 4 Jahren assoziiert (OR = 1,65). Nur wenige Studien haben sich bisher mit den möglichen längerfristigen Auswirkungen eines dysglykämischen intrauterinen Milieus in der Spätschwangerschaft auf die Gesundheit der Nachkommen beschäftigt (113). Bisher ist das Screening der Blutglukose in der Spätschwangerschaft nicht Teil der routinemäßigen Schwangerschaftsvorsorge. Diese konzentriert sich insbesondere auf ein frühes Glukosescreening (197).

Daten von Pima-Indianern, unter welchen die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 weltweit am höchsten ist, legen nahe, dass eine gestörte maternale Glukosetoleranz im dritten Trimester der Schwangerschaft für die Nachkommen mit ungünstigen Folgen assoziiert ist (304). Es fand sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht bei den Nachkommen, welches am stärksten im Alter von 10 bis 14 Jahren ausgeprägt war, sowie das Auftreten eines anormalen Glukosestoffwechsels einige Jahre später. Der Einfluss des maternalen präkonzeptionellen BMI wurde jedoch nicht berücksichtigt (304). Eine intrauterine Exposition gegenüber Hyperglykämien in der gesamten Schwangerschaft und insbesondere in der Spätschwangerschaft erhöht das Risiko der Nachkommen für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas (113), einer gestörten Glukosetoleranz (305), der frühen Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 (306) und kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich eines Bluthochdrucks bereits in der frühen Kindheit (307). In einer dänischen Studie mit normalgewichtigen Schwangeren mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und hohen Blutzuckerwerten in der späten Schwangerschaft konnte bei den Nachkommen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prädiabetes und eines Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 22 Jahren beobachtet werden (308).

Der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Geburt spiegelt die maternale Glukosestoffwechsellage der letzten acht bis zwölf Wochen der Schwangerschaft wider. Als Indikator für chronische

Hyperglykämien hat sich der HbA1c-Wert in der Diagnosestellung des Diabetes mellitus als hilfreich erwiesen (309). In einigen Studien hat sich der HbA1c-Wert auch bei nichtdiabetischen Populationen als Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse herausgestellt; sogar ein Wert im Rahmen eines subdiabetischen Niveaus (5,5 % bis 6,0%) war mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert (164). Darüber hinaus identifizierten auch Ensenauer et al. einen HbA1c-Cut-off im subdiabetischen Bereich von $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Geburt als Marker für nicht diagnostizierte glykometabolische Störungen in der Spätschwangerschaft (170). Werte bei Geburt oberhalb dieses Cut-offs sind u.a. mit einem erhöhten Risiko für die Geburt eines LGA-Neugeborenen verbunden (170, 310). In einer Analyse der PEACHES-Kohorte der eigenen Arbeitsgruppe fanden Ensenauer et al. bei adipösen Schwangeren ohne GDM eine erhöhte Prävalenz eines HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Geburt (165), welcher neben kurzfristigen auch mit nachteiligen längerfristigen gesundheitlichen Folgen für Mutter und Kind assoziiert war (113).

In einer kürzlich veröffentlichten Datenanalyse der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte verzeichneten die Nachkommen von adipösen, GDM-negativen Müttern mit erhöhtem HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt eine stärkere Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren und hatten einen höheren mittleren BMI im Alter von 4 Jahren im Vergleich zu Nachkommen von adipösen, GDM-negativen Müttern mit normalem HbA1c-Wert bei Geburt (113). Kinder von adipösen Müttern mit einem GDM, die aufgrund der Diagnose in der Schwangerschaft behandelt und gewichtsüberwacht wurden, schienen weniger häufig erhöhte kurz- und langfristige BMI-Werte zu haben als Kinder von adipösen Müttern, welche nach einem unauffälligen Glukosetoleranztest unbehandelt blieben und später in der Schwangerschaft unerkannt eine Dysglykämie entwickelten (113). Bei adipösen Frauen kommt es 3 bis 5,5-mal häufiger zu einem GDM als normalgewichtigen Frauen (311). Etwa die Hälfte aller Frauen mit einem GDM entwickeln innerhalb von 5 Jahren nach der Entbindung einen Diabetes mellitus Typ 2 (312). Adipöse, GDM-negative Frauen mit Hyperglykämien in der Spätschwangerschaft hatten 3 – 4 Jahre nach der Entbindung ein etwa vierfach höheres Risiko für die Manifestation eines Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2, als adipöse, GDM-negative Frauen mit normalem Glukosemetabolismus in der Spätschwangerschaft (113). Dieses Risiko war etwa so hoch wie das Typ-2 Diabetes Risiko von adipösen Gestationsdiabetikerinnen innerhalb dieses Zeitfensters postpartum (146). Die Daten der vorliegenden Arbeit innerhalb der prospektiven PEACHES Mutter-Kind-Kohorte zeigen, dass etwa ein Drittel (32 %) der übergewichtigen und adipösen schwangeren Frauen einen hohen HbA1c-Wert von $\geq 5,7$ % zum Zeitpunkt der Geburt aufwiesen. Bei etwa der Hälfte aller übergewichtigen und adipösen Schwangeren mit erhöhtem HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt in unserer Analyse war ein GDM zuvor gemäß

den IADPSG-Kriterien (136), die den Empfehlungen der deutschen GDM-Leitlinie zugrunde liegen (197), ausgeschlossen worden.

Diese Beobachtungen zeigen, dass Störungen des Glukosestoffwechsels am Ende der Schwangerschaft, selbst nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes, mit gesundheitlichen Kurz- und Langzeitfolgen für Mutter und Kind verbunden sind (50). Ein Screening auf Dysglykämien am Ende der Schwangerschaft, insbesondere bei adipösen Risikoschwangerschaften, ist bisher nicht Teil der internationalen routinemäßigen Gesundheitsvorsorge (313). Verfügbare Mutterschaftsrichtlinien konzentrieren sich hauptsächlich auf die Früherkennung von Glukosestörungen innerhalb der Schwangerschaft (313). Das Erkennen und Erfassen von adipösen Risikoschwangerschaften mit entgleisten Glukosewerten im dritten Trimester der Schwangerschaft ist jedoch von großer Bedeutung. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass es durch Hyperglykämien in der Schwangerschaft zum transplazentaren Übertritt von Glukose, freien Fettsäuren und Aminosäuren in den kindlichen Kreislauf kommt, welche die Entwicklung des Fetus beeinflussen und sich langfristig auswirken können (168, 305). Bereits vor vielen Jahren wurde das Konzept der *fuel-mediated teratogenesis* von einer Gruppe um Freinkel eingeführt (314, 315). Ursächlich für die langfristigen Auswirkungen der Hyperglykämien in der späten Schwangerschaft auf die Nachkommen ist die spezielle Entwicklung und Differenzierung der Bauchspeicheldrüse. Die ersten endokrinen Pankreaszellen bilden sich nach etwa 6 - 8 Wochen und erste reife Inselzellen entwickeln sich zu Beginn des dritten Trimesters (316). In einer sensiblen Phase der Entwicklung reagieren die insulinproduzierenden Zellen des Fetus auf veränderte Glukose- und Aminosäurekonzentrationen mit einer vermehrten Produktion von Insulin (317). Eine fetale Hyperinsulinämie ist mit einem verstärkten fetalen Wachstum und einer vorzeitigen Erschöpfung der Sekretionskapazität der insulinproduzierenden Zellen assoziiert. Insulin selbst ist ein Wachstumshormon, das zu einem höheren Geburtsgewicht (154, 318) sowie zu einer Beeinträchtigung der Glukosetoleranz und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von späterem Übergewicht führt. Plagemann und Kollegen belegten, dass ein perinataler Hyperinsulinismus, resultierend aus einer maternalen Hyperglykämie, eine Fehlregulation neuroendokriner Regelkreise verursachen kann (319). In einer tierexperimentellen Studie konnte bei den Nachkommen von diabetischen Müttern eine vermehrte Expression appetitanregender Neuropeptide im Hypothalamus beobachtet werden. Veränderungen im neuroendokrinen Regelkreis waren mit einer Fehlregulation der postnatalen Nahrungsaufnahme sowie einer starken Gewichtszunahme assoziiert (91, 171, 172).

Mehrere Studien mit normalgewichtigen Schwangeren mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 zeigten eine Assoziation eines erhöhten HbA1c-Werts im dritten Trimester mit einem

2- bis 5-fach erhöhten Risiko für die Geburt eines makrosomen Neugeborenen (320). In einer Arbeit von Ensenauer et al. mit adipösen, GDM-negativen Frauen mit erhöhtem HbA1c-Wert bei Geburt war das Risiko für eine Makrosomie des Neugeborenen um das 3,5-fache erhöht (170). Mikkelsen et al. fand bei schwangeren Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert > 5,7 % kurz vor der Entbindung ein 3-fach erhöhtes Risiko für die Geburt eines Neugeborenen mit erhöhtem Geburtsgewicht (310). Die höheren HbA1c-Werte bei adipösen Frauen zum Zeitpunkt der Geburt stimmen mit den Ergebnissen von Hiramatsu et al. überein, welche in ihrer Arbeit einen höheren mittleren HbA1c-Wert von 5,3 % bei adipösen Schwangeren im Vergleich zu 5,1 % bei normalgewichtigen schwangeren Frauen beobachteten, jedoch unbeachtet des bestehenden Schwangerschaftstrimesters (321). Der Einfluss einer hyperglykämischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft auf die Entwicklung einer fetalen Makrosomie ist bereits lange bekannt. Im Rahmen der HAPO-Studie (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) wurde ein Zusammenhang zwischen der mütterlichen Glukosekonzentration in der Schwangerschaft und verschiedenen nachteiligen Effekten für Mutter und Kind beobachtet (196). Es wurde festgestellt, dass mit steigender HbA1c-Kategorie gemessen zwischen der 24. und der 32. Schwangerschaftswoche die Häufigkeit unerwünschter Schwangerschaftsoutcomes (erhöhtes Geburtsgewicht, erhöhte C-Peptid-Konzentration im Nabelschnurblut, höhere Rate an Sectiones) anstieg (322). Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Identifizierung von Störungen des Glukosestoffwechsels in der Spätschwangerschaft, unbeachtet des Testergebnisses vom oGTT, entscheidend dazu beitragen könnte, das kindliche Übergewichtsrisiko zu reduzieren. Insbesondere bei adipösen Risikoschwangerschaften sollte eine Überwachung der Glukosestoffwechsellage während der gesamten Schwangerschaft einschließlich des dritten Trimesters erfolgen.

4.3.3 Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich eine Assoziation zwischen einer exzessiven Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft und dem kindlichem BMI z-Score mit 4 Jahren. Eine exzessive Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft war mit einem etwa 1,6-fach erhöhten Übergewichtsrisiko bei den Nachkommen verbunden. Die Assoziation zwischen einer exzessiven Gewichtszunahme und dem Übergewicht der Nachkommen bzw. kindlichen BMI z-Score mit 4 Jahren wurde jedoch abgeschwächt, nachdem für andere Variablen, wie dem präkonzeptionellen BMI der Mutter adjustiert wurde. Oken et al. stellten in ihrer Arbeit, im Vergleich zu unseren Ergebnissen, einen stärkeren Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und dem Übergewichtsrisiko bei den Nachkommen zum Alterszeitpunkt von 3 Jahren fest (130). Nachkommen von Müttern mit einer exzessiven Gewichtszunahme

in der Schwangerschaft hatten in der Studie eine etwa 4-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, mit drei Jahren übergewichtig zu sein [OR = 4,35 (95%-KI: 1,68; 11,24)]. Verglichen mit einer inadäquaten Gewichtszunahme in der Schwangerschaft hatten Kinder von Müttern mit einer adäquaten oder exzessiven Gewichtszunahme höhere BMI z-Scores mit 3 Jahren [$\beta = 0,47$ (95%-KI: 0,37; 0,57)] und [$\beta = 0,52$ (95%-KI: 0,44; 0,61)] (130). Die Daten von Wrotniak et al. deuten darauf hin, dass eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft mit Übergewicht bei den Nachkommen im Alter von 7 Jahren einhergeht, auch nach Adjustierung für Alter, präkonzeptionellem BMI und Rauchen der Mutter während der gesamten Schwangerschaft sowie Gestationsalter und Geschlecht des Kindes (323). Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft übermäßig an Gewicht zunahmten, hatten eine um 48 % höhere Wahrscheinlichkeit, im Alter von 7 Jahren übergewichtig zu werden verglichen mit Kindern von Müttern, welche die Empfehlungen der IOM bezüglich der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft erfüllten (323). Ensenaer et al. beschrieben einen positiven Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem kindlichen BMI [OR = 1,57 (95%-KI: 1,30; 1,91)] sowie der abdominalen Fettansammlung im Schuleingangsalter [OR = 1,39 (95%-KI: 1,19; 1,63)] (124). Ein Interaktionseffekt zwischen dem maternalen präkonzeptionellen BMI und der Gewichtszunahme in Bezug auf das Übergewichtsrisko der Kinder konnte nicht belegt werden. Auch Oken et al. beobachteten eine direkte Assoziation zwischen der Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft und dem kindlichen BMI sowie dem Übergewichtsrisko im Alter von 9 bis 14 Jahren (324). Diese Assoziation war unabhängig von potenziellen Störfaktoren, wie beispielsweise ein hohes Geburtsgewicht. Moreira et al. gelangten zu einem ähnlichen Ergebnis. Eine starke Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft war mit einem erhöhten Risiko für eine Adipositas beim Kind verbunden (119). Insgesamt untersuchten die Studien die Auswirkung des maternalen BMIs und der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft auf die anthropometrischen Daten bei den Nachkommen in verschiedenen Altersgruppen. In den meisten Studien wurden nachteilige Auswirkungen einer höheren oder übermäßigen Gewichtszunahme auf die anthropometrischen Ergebnisse der Nachkommen festgestellt, obwohl einige Auswirkungen in den vollständig angepassten Modellen abgeschwächt wurden (325, 326). Die diätetische Energieaufnahme der Mutter ist positiv mit der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft assoziiert (327). In einigen Studien sowie auch in der eigenen Arbeitsgruppe im Rahmen der PEACHES-Kohorte wurde die Ernährung in der Schwangerschaft anhand eines *FFQ* erhoben, und die Energieaufnahme und der prozentuale Anteil der Energie wurden aus den Makronährstoffen berechnet (327, 328). Eine exzessive Gewichtszunahme ist die Konsequenz von hoher kalorischer Zufuhr und geringer physischer Aktivität. Erhöhte Glukose- und Lipidspiegel können sowohl bei

adipösen als auch bei Frauen mit exzessiver Gewichtszunahme beobachtet werden (329). Eine erhöhte Fettakkumulation in der Schwangerschaft als Resultat von präkonzeptioneller Adipositas oder Gewichtszunahme verstärkt den plazentaren Transport von Glukose, Aminosäuren und freien Fettsäuren von der Mutter zum Feten und führt zur Beeinträchtigung von Appetit-Kontrolle, neuroendokrinen Funktionen und dem Stoffwechselmetabolismus der Nachkommen (91, 172, 297). So führt eine vermehrte Bereitstellung mütterlicher Nährstoffe zu einer Fehlanpassung des Feten und ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Übergewicht assoziiert (172).

Der Einfluss einer inadäquaten Gewichtszunahme in der Schwangerschaft auf das Übergewichtsrisiko der Nachkommen wird widersprüchlich diskutiert. Verschiedene Studien beobachteten, dass sich auch eine zu geringe Gewichtszunahme der Mutter und Unterversorgung des Feten mit Nährstoffen in der Schwangerschaft nachteilig auf die Entwicklung des Kindes auswirken können (296, 330). Diese Erkenntnisse gehen zurück auf die sogenannte *Dutch-Winter-Kohorte*. Am Ende des Zweiten Weltkrieges kam es aufgrund einer Hungersnot zu einer kalorischen Unterversorgung schwangerer Frauen und deren Feten. In später durchgeführten Nachuntersuchungen konnte eine erhöhte Rate an Übergewichtigkeit, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes bei den Nachkommen aufgrund der Unterversorgung im Mutterleib beobachtet werden (331, 332). Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft hat einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome und den Verlauf der Schwangerschaft für Mutter und Kind. Laut Studienlage ist eine übermäßige Gewichtszunahme der Mutter mit Schwangerschafts- und Geburtsrisiken assoziiert, wie beispielsweise erhöhte Raten von Makrosomie, Sectiones und Entwicklung einer Präeklampsie, GDM (54, 333) (334) sowie eine höhere Gewichtsretention nach der Geburt und ein erhöhtes Risiko für Übergewicht der Mutter (335). Die daraus resultierenden Langzeitfolgen für die Nachkommen sind u.a. eine spätere Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen oder die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Adipöse und übergewichtige Frauen in dieser Datenanalyse nahmen im Mittel 11,4 Kilogramm während der Schwangerschaft an Gewicht zu und lagen somit oberhalb der Empfehlungen der IOM (117). Nach den Empfehlungen der IOM gilt eine Gewichtszunahme in der Schwangerschaft von > 11,5 kg bei einem BMI von 25,0 bis 29,9 kg/m² und eine Gewichtszunahme > 9,0 kg bei einem BMI \geq 30,0 kg/m² als exzessiv. Mehr als die Hälfte aller übergewichtigen und adipösen Frauen (63,6 %) verzeichneten eine exzessive Gewichtszunahme. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten einer Studie von Kaar et al. überein, in welcher 68 % der übergewichtigen oder adipösen Frauen die empfohlenen Grenzwerte der IOM deutlich überschritten hatten (336). Die Daten einer weiteren retrospektiven Studie aus den USA, in welche zwischen 2006 und 2015 mehr als 18000 Frauen aus Pennsylvania eingeschlossen wurden, ergaben dass nur 25,3 % der Frauen

innerhalb des empfohlenen Bereichs an Gewicht zugenommen hatten. Mehr als 50 % der übergewichtigen und adipösen Frauen lagen mit der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft über dem empfohlenen Bereich der IOM-Richtlinien zu (337).

Ensenauer et al. stellten fest, dass eine übermäßige Gewichtszunahme mit einem 16 % höheren Risiko für Übergewicht im Kindesalter verbunden war [OR = 1,16 (95%-KI: 1,02; 1,32)] (124). Im stratifizierten Modell war eine exzessive Gewichtszunahme mit dem kindlichen Übergewichtsrisiko nur bei den normalgewichtigen Frauen assoziiert. Weitere Daten der PEPO-Kohorte der eigenen Arbeitsgruppe zeigten, dass 80 % der Mütter mit einer übermäßigen Gewichtszunahme zu Beginn der Schwangerschaft auch am Ende der Schwangerschaft eine exzessive Gewichtszunahme aufwiesen (338). So könnte eine frühe Gewichtszunahme frühzeitig auf ein hohes Risiko für eine übermäßige Gesamtgewichtszunahme in der Schwangerschaft hindeuten. Diese Erkenntnis ist insbesondere für die Etablierung von Präventionsprogrammen für die Schwangerschaft wichtig. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen übermäßiger Gewichtszunahme und Übergewicht im Kindesalter wurde in einer Analyse der PEPO-Kohorte von Bayer et al. bei Müttern auch noch im dritten Trimester der Schwangerschaft beobachtet (125). Die aktuellen Empfehlungen für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, herausgegeben vom US Institute of Medicine (IOM) im Jahr 2009 umfassen verschiedene Bereiche basierend auf dem präkonzeptionellen BMI (117). Die Empfehlungen konzentrieren sich jedoch in erster Linie auf die Verhinderung der Risiken kurzfristiger Komplikationen. Evidenz für Empfehlungen zur Verminderung langfristiger Risiken, einschließlich kindlichem Übergewicht und Adipositas liegen noch nicht ausreichend vor.

4.3.4 Rauchen in der Schwangerschaft

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im univariaten Regressionsmodell eine Assoziation zwischen dem Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und dem kindlichen BMI z-Score im Alter von vier Jahren. Nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren (ansteigender maternaler präkonzeptioneller BMI, maternaler HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt, exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft) verschwand der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen und dem kindlichen BMI z-Score. Dies zeigt, dass andere pränatale Faktoren einen stärkeren Einfluss auf die Entstehung von kindlichem Übergewicht haben als Rauchen in der Schwangerschaft. Der Einfluss des väterlichen Rauchens auf das Übergewichtsrisiko beim Kind wurde in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Verschiedene Studien fanden einen positiven Zusammenhang zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und dem kindlichen BMI bzw. Übergewichtsrisiko (180, 339-341), während andere Studien keine signifikanten Assoziationen fanden (339, 342). Bezüglich

des Eintrittes eines erhöhten Übergewichtsrisikos und der Effektstärke waren die Ergebnisse der Studien sehr heterogen.

Riedel et al. fanden in ihrer Arbeit einen deutlichen Unterschied im BMI z-Score zwischen Kindern von in der Schwangerschaft rauchenden und nicht rauchenden Müttern (181). Zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr wiesen die Kinder von Müttern, welche in der Schwangerschaft geraucht hatten, einen signifikant höheren BMI z-Score auf (181). Signifikante Unterschiede im mittleren BMI z-Score der Kinder von Raucherinnen in der Schwangerschaft verglichen mit Kindern von Nichtraucherinnen fanden sich auch noch im Alter von 14 Jahren. Ferner wurde in der Gruppe der nichtrauchenden Mütter in der Schwangerschaft ein höherer sozioökonomischer Status beobachtet, und in der Gruppe der Kinder von rauchenden Müttern war die Wahrscheinlichkeit, dass diese gestillt wurden, geringer. Das durchschnittliche Geburtsgewicht war in dieser Studie niedriger als bei den Nachkommen nichtrauchender Mütter (181). Daten, welche im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) erhoben wurden, zeigten, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft die Wahrscheinlichkeit für kindliches Übergewicht (BMI > 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentil) im Alter zwischen 3 und 17 Jahren um das 1,5-fache erhöhte (276). Li et al. fanden in ihrer Studie (2009 – 2010) mit portugiesischen Kindern im Alter von 3 bis 10 Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht, wenn die Mutter während der Schwangerschaft geraucht hatte (343). Der Einfluss bestand auch nach Adjustierung für weitere pränatale Faktoren wie z.B. für den maternalen präkonzeptionellen BMI. Nachkommen von Müttern, welche in der Schwangerschaft geraucht hatten, zeigten einen im Durchschnitt um 0,5 kg/m² höheren BMI als die Nachkommen von Nichtraucherinnen. Das Ausmaß des Zigarettenkonsums in der Schwangerschaft (≥ 10 Zigaretten pro Tag versus < 10 Zigaretten pro Tag) hatte keinen Einfluss auf den kindlichen BMI. Nachkommen von Müttern, welche während der Schwangerschaft geraucht hatten, hatten einen höheren BMI im Vergleich zu Nachkommen, deren Mütter nur vor der Schwangerschaft geraucht hatten und in der Schwangerschaft eine Nikotinkarenz eingehalten hatten. Aucott et al. fanden bei Nachkommen von Müttern, welche während der Schwangerschaft geraucht hatten, im Alter von 5 Jahren einen höheren BMI z-Score verglichen mit den Geschwisterkindern, welche keinem nikotinhaltigem intrauterinen Milieu in der Schwangerschaft ausgesetzt waren, auch nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren (344). In einer Metaanalyse mit 39 eingeschlossenen Studien und den Daten von 236.687 Kindern aus Europa, Amerika, Australien und Asien fand sich ein erhöhtes zusammengefasstes OR von mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft für kindliches Übergewicht [(OR = 1,37; (95%-KI 1,28, 1,46)] und Adipositas [OR = 1,55; (95%-KI: 1,40, 1,73)] (345). Eine US-amerikanische Studie mit 34.866 Kindern zeigte einen Unterschied im mittleren BMI bei Kindern von

Raucherinnen in der Schwangerschaft versus Kinder von Nichtraucherinnen von 0,1 kg/m² mit 4 Jahren und von 0,15 bis 0,3 kg m² mit 8 Jahren (346). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Auswirkung des mütterlichen Rauchens auf das Übergewichtsrisiko bei den Nachkommen mit dem Alter zunimmt. Als ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnten zunehmende Veränderungen im Metabolismus der Nachkommen genannt werden oder der Einfluss weiterer postnataler Faktoren, für welche nicht ausreichend adjustiert wurde.

In einer Metaanalyse basierend auf den Daten von 13 Kohorten zeigte sich der Zusammenhang zwischen dem Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft und Veränderungen der DNS-Methylierung bei den Nachkommen (347) verbunden mit lebenslangen gesundheitlichen Konsequenzen aufgrund epigenetischer Veränderungen. In mehr als 400 Genabschnitten (insbesondere in Verstärkern „*Enhancer*“), welche für die Ausprägung von chronischen Erkrankungen wie z.B. Übergewicht, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen oder Fehlbildungen der Nachkommen verantwortlich sind, wurden Veränderungen durch eine Nikotinexposition in der Schwangerschaft gefunden (348). Diese Veränderungen des Epigenoms konnten sowohl im Blut der Mütter in der 36. Schwangerschaftswoche, als auch bei den Nachkommen bei Geburt und mehrfach bis zum 5. Lebensjahr nachgewiesen werden (348), sodass davon ausgegangen werden muss, dass diese Veränderungen auch noch Jahre nach der Geburt ausgeprägt sind (349).

In der KOALA Geburtenkohorte wurden die Daten von 2698 Mutter-Kind Paaren erhoben und Frauen zum Rauchverhalten in der 14. und 34. Schwangerschaftswoche befragt. Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft war mit einem geringeren Geburtsgewicht der Nachkommen, einer höheren Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr und einem zunehmenden Übergewichtsrisiko in der Kindheit und Jugend verbunden (350). Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft geraucht hatten, überschritten häufiger die 85. Perzentile im Alter von 6 bis 7 Jahren als die Kinder von Nichtraucherinnen [OR = 3,72; 95%-KI: 1,33; 10,4]. In einer Metaanalyse von Oken et al., welche die Daten aus 14 Beobachtungsstudien analysierten, wurde eine Erhöhung des Übergewichtsrisikos im Kindesalter im Zusammenhang mit Rauchen in der Schwangerschaft um 50 % beobachtet (178). Mourtaos et al. fanden ein 1,2-fach erhöhtes Risiko für Übergewicht bei achtjährigen Kindern, wenn die Mutter in der Schwangerschaft jemals geraucht hatte (351). Auch nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren (Alter, maternaler präkonzeptioneller BMI, hohes Geburtsgewicht, Stillverhalten) blieb der Einfluss bestehen. In einer Studie von Pigeot et al. zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Rauchverhalten des Vaters und dem BMI der Tochter mit 4 und 5 Jahren. Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft erhöhte die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht bei der Tochter um das 13-fache (352). Mehrere Studien fanden geschlechtsspezifische Unterschiede. Einige Studien fanden ein höheres Risiko für Übergewicht durch Rauchen in der Schwangerschaft für Jungen als für

Mädchen (353, 354). Suzuki et al. fanden einen höheren BMI im Alter von 9 bis 10 Jahren bei männlichen Nachkommen, welche einem nikotinhaltigen intrauterinen Milieu ausgesetzt waren, als bei weiblichen Nachkommen (354). Diese Ergebnisse der Studien lassen vermuten, dass es einige geschlechtsspezifische Unterschiede in der körperlichen Entwicklung und im fetalen Wachstum der Nachkommen gibt, welche durch mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft beeinflusst werden (355). Gariepy et al. vermuteten einen möglichen, jedoch bisher nicht erklärten Schutz vor frühzeitigen strukturellen Veränderungen der Arterien durch Rauchen bei weiblichen Nachkommen, basierend auf der Erkenntnis, dass eine rauchbedingte Zunahme der Intima-Media-Dicke hauptsächlich bei Männern zu finden ist (356). Ein anderer möglicher Erklärungsansatz liegt in der Kenntnis, dass Smith et al. bei Rattenfeten, welche einer Nikotinexposition ausgesetzt waren, höhere Testosteronlevel fanden (357) und Androgene mitverantwortlich für die Verteilung des Körperfetts sind (358). Bisher gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für die möglichen Mechanismen der geschlechtsspezifischen Unterschiede für die Entwicklung von Übergewicht bei Nachkommen von Müttern, welche in der Schwangerschaft geraucht hatten. Hierfür müssten weitere Studien durchgeführt werden, welche die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Entwicklung von Übergewicht über Mechanismen der „fetalen Programmierung“ untersuchen. In der vorliegenden Datenanalyse wurden keine geschlechtsspezifischen Risiken für kindliches Übergewicht analysiert. Zukünftige Analysen an unserem PEACHES-Datensatz könnten bei Vervollständigung aller Daten eine Stratifizierung in Subgruppen nach Geschlecht einschließen. Darüber hinaus fanden Leary et al. bei 10-jährigen Nachkommen einen erhöhten BMI und eine erhöhte Gesamtkörperfettmasse, wenn der Vater während der Schwangerschaft geraucht hatte und Mutter und Fetus dem Rauchen passiv ausgesetzt waren (359). In der vorliegenden Datenanalyse wurde der Einfluss vom väterlichen Rauchen und passiv Rauchen nicht untersucht.

Eine Assoziation zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und niedrigem Geburtsgewicht ist bereits seit vielen Jahren bekannt und resultiert aus einer verkürzten Gestationsdauer und intrauterinen Wachstumsretardierung (176, 177). Ein Anstieg des BMI und des Übergewichtsrisikos bei Kindern, welche von aktiv rauchenden Müttern geboren wurden, kann auf ein verringertes Gewicht und eine verringerte Länge bei der Geburt, eine schnelle Gewichtszunahme nach der Geburt und einen Rückgang der Körpergröße im Kindesalter zurückzuführen sein (346, 360). Der genaue Mechanismus ist bisher noch unzureichend geklärt. In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen wurde jedoch gezeigt, dass eine erhöhte Nikotinexposition des Feten in der Schwangerschaft zu einer stärkeren postnatalen Gewichtszunahme (*catch-up growth*) führt (361). Zudem wurde beobachtet, dass die pränatale Nikotinexposition bei Rattennachkommen die Betazellen

des Pankreas geschädigt hatten und somit zu metabolischen Veränderungen im Sinne von Übergewicht und Glukosestörungen postnatal führten (362). Ein anderer möglicher Pathomechanismus beschreibt die Auswirkungen eines nikotinhaltigen Milieus in der Schwangerschaft auf die Entwicklung und Prägung von Gehirnstrukturen des Fetus einschließlich der Amygdala, welche Teil des limbischen Systems ist und u.a. mit dem Belohnungs- und Suchtverhalten assoziiert ist (363). In sensiblen Phasen der Gehirnentwicklung können über zentrale Veränderungen, ausgelöst durch ein nikotinhaltiges Milieu, bestimmte Verhaltensweisen wie z.B. die Präferenz für fettthaltige Nahrungsmittel frühzeitig geprägt werden (364) und somit durch eine verhaltensgesteuerte, vermehrte Aufnahme hochkalorischer Kost die Entstehung von Übergewichtigkeit begünstigt werden (365).

In der Literatur finden sich nur wenige Daten, welche einen kausalen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen in der Schwangerschaft und dem Übergewichtsrisiko bei den Nachkommen beschreiben, da für viele andere pränatale Risikofaktoren nicht ausreichend adjustiert wurde. Beispielsweise zeigen Frauen, die während der Schwangerschaft rauchen, häufig einen ungesünderen Lebensstil und weniger körperliche Aktivität auf als Nichtraucherinnen (342, 366).

Insgesamt gaben 23,7 % der übergewichtigen und adipösen sowie 17,9 % der normalgewichtigen Frauen der PEACHES-Kohorte an, jemals während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Diese Angaben stimmen in etwa mit den Ergebnissen der bundesweiten KiGGS-Studie überein (367). Hier gaben 18 % der Frauen aus den alten Bundesländern an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben (233). Der Einfluss des maternalen Rauchens in der Schwangerschaft auf den kindlichen Gewichtsstatus mit 4 Jahren hatte in der vorliegenden Analyse im Vergleich zum ansteigenden maternalen präkonzeptionellen BMI und hohen HbA1c-Wert ($\geq 5,7$ %) bei Geburt keinen relevanten Einfluss. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die PEACHES-Kohorte einen sehr hohen Anteil an adipösen schwangeren Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren beinhaltet und somit der Einfluss des maternalen Rauchens in der Schwangerschaft durch andere pränatale Risikofaktoren wie z.B. die maternale präkonzeptionelle Adipositas abgeschwächt worden sein könnte.

5 Stärken und Schwächen der Studie

Die besondere Stärke und das Alleinstellungsmerkmal der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte besteht in der Größe der Population und der Zusammensetzung des Datensatzes mit einem Fokus auf adipöse schwangere Frauen sowie der Erhebung trimester-spezifischer Daten, einschließlich des maternalen HbA1c-Wertes bei Geburt als Marker für Dysglykämien in der Spätschwangerschaft.

Der PEACHES-Kohorte liegt ein prospektives Studiendesign zugrunde, welches eine kontinuierliche Erhebung der Daten von Mutter und Kind zu unterschiedlichen Zeitpunkten erlaubt und einen möglichen „*Recall Bias*“ minimiert. Die mütterliche PEACHES-Kohorte besteht aus einer großen Anzahl von Teilnehmerinnen, für die definierte enge Einschlusskriterien angewendet wurden.

Der PEACHES-Datensatz basiert ganz überwiegend auf dokumentierten Daten anstelle von selbstberichteten Daten. Die erhobenen maternalen Daten wurden aus medizinischen Dokumenten der Schwangerenvorsorge und der Geburtskliniken entnommen oder von geschultem Personal ermittelt. Beim Mutterpass und dem Geburtenprotokoll, aus welchem die meisten Daten übernommen wurden, handelt es sich um ein Primärdokument (368). Die Erhebung der kindlichen Daten zum Zeitpunkt der Geburt und der Nachuntersuchungen erfolgten in der jeweiligen Geburtsklinik durch geschulte Hebammen bzw. durch den betreuenden Kinderarzt oder medizinisches Fachpersonal. Die vom Diabetologen oder Gynäkologen dokumentierten vorgeburtlichen Glukosewerte des oralen Glukosetoleranztests der Mutter wurden retrospektiv ermittelt und leitliniengerecht gemäß der Deutschen Diabetesgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe jeweils anhand der IADPSG-Kriterien zur Diagnosestellung eines GDM geprüft und neu bewertet (136).

Angaben zum Rauchverhalten in der Schwangerschaft wurden zweifach erhoben, in Form eines Fragebogens zur Geburt und im Rahmen des standardisierten Telefoninterviews zur Erhebung perinataler Faktoren, und auf Plausibilität geprüft. Durch das Hinzuziehen einer zweiten Datenquelle ermöglichte die doppelte Erhebung der selbstberichteten Angaben zum Rauchverhalten in der Schwangerschaft die Aufdeckung potentieller Fehlerquellen in der Antworttendenz der Frauen in Anbetracht eines möglichen sozial erwünschten Antwortverhaltens. Das Telefoninterview wurde stets durch Frau Prof. Dr. med. Regina Ensenaer mit standardisierten Fragen durchgeführt, um einer möglichen Ergebnisverzerrung durch den Interviewer vorzubeugen.

In der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte wurde eine Vielzahl an maternalen und kindlichen Einflussfaktoren erfasst und in multiplen Regressionsmodellen wurden potenzielle Störfaktoren berücksichtigt. Es gibt jedoch einige potenzielle postnatale Störfaktoren, die

die Ergebnisse der PEACHES-Mutterkohorte, in welche hauptsächlich Frauen mit bereits bei Konzeption bestehender Adipositas eingeschlossen wurden, beeinflusst haben könnten, die für die vorliegende Analyse nicht berücksichtigt wurden wie z.B. Stillen oder die frühkindliche Ernährung. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist, dass die maternale Adipositas ein Risikofaktor ist, der von der Konzeption über die frühkindliche Phase auch postnatal bestehen bleibt und auch über BMI-abhängige Verhaltensweisen und/oder Einstellungen Einflüsse ausüben könnte (369-371). Der Fokus dieser Arbeit im Rahmen der PEACHES-Kohorte lag jedoch auf dem Einfluss pränataler Risikofaktoren wie Glukosestörungen, exzessive Gewichtszunahme und Rauchen in der Schwangerschaft, die gehäuft in Schwangerschaften adipöser Frauen auftreten. In nachfolgenden Analysen der PEACHES-Kohorte wird die Gewichtung weiterer auch postnataler Faktoren mit Einfluss auf das kindliche Übergewichtsrisiko berücksichtigt werden.

In dieser Analyse wurde der Endpunkt kindlicher BMI z-Score und Übergewichtsstatus (BMI > 90. Perzentile) zum Zeitpunkt von 4 Jahren gewählt. Dieser Alterszeitpunkt wurde gewählt, um alle Nachkommen älter als zwei Jahre zu erfassen und alle Nachkommen jünger als 5 Jahre mit einem erhöhten Übergewichtsrisiko zu identifizieren. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass insbesondere die ersten zwei Lebensjahre von enormen Wachstumsprozessen geprägt sind und eine disproportional hohe Gewichtszunahme (*rapid postnatal weight gain*) in diesem Zeitraum als ein weiterer Risikofaktor für späteres Übergewicht im Vorschulalter gilt (372). Im Hinblick auf früh ansetzende Strategien zur Prävention, konnten wir zum Alterszeitpunkt 4 Jahre alle Kinder, welche sich nicht mehr in der ganz jungen Wachstumsphase befinden, erfassen und alle Kinder rechtzeitig identifizieren, bevor die Raten für Übergewicht ansteigen.

Die Identifizierung des Zeitpunktes, wann ein erhöhtes Risiko für Übergewicht entsteht sowie die kritischen Phasen, welche das Risiko für späteres Übergewicht beeinflussen, sind von großer Relevanz für die Entwicklung geeigneter Präventionsmaßnahmen. Ein weiterer sehr sensibler Endpunkt ist die Erfassung der longitudinalen Gewichtsentwicklung der Kinder, die im Rahmen weiterer Langzeitbeobachtungen der PEACHES-Kohorte anhand eines größeren Datensatzes geplant ist.

6 Ausblick

Im Kontext der sich immer weiter ausbreitenden Übergewichtsepidemie im Kindes- und Jugendalter gewinnt das Forschungsgebiet der perinatalen Programmierung und Prägung von ernährungsmitbedingten Krankheiten zunehmend an Bedeutung (193). Übergewicht und Adipositas und die damit assoziierten weitreichenden gesundheitlichen Folgen wie z.B. ein höheres Risiko für einen Typ 2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bereits im Kindesalter stellen eine große Herausforderung für unser Gesundheitssystem dar (13, 373). Die Entwicklung von präkonzeptionell, pränatal ansetzenden Strategien zur Prävention von kindlichem Übergewicht sind von großer Relevanz. Die maternale Adipositas stellte sich in dieser Arbeit als stärkster pränataler Risikofaktor für kindliches Übergewicht mit 4 Jahren heraus.

Unsere Ergebnisse weisen auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen Behandlung und Identifizierung von adipösen Risikoschwangerschaften hin. Mögliche Interventionen könnten eine BMI-abhängige Beratung einschließlich moderater körperlicher Aktivität zur Verbesserung der kardiometabolischen Fitness sowie eine ernährungsbasierte Beratung vor und während der Schwangerschaft einschließen. Insbesondere bei adipösen Frauen kam es am Ende der Schwangerschaft zu Hyperglykämien, trotz Testung und Ausschluss eines Gestationsdiabetes am Ende des 2. Trimesters. Dysglykämien am Ende der Schwangerschaft, gemessen anhand des maternalen HbA1c-Wertes bei Geburt, gingen mit einem Anstieg im kindlichen BMI z-Score einher. Ein negativer GDM-Test bei adipösen Schwangerschaften sollte daher nicht als komplette Entwarnung gesehen werden und zu einer verminderten Aufmerksamkeit, Beratung und Nachsorge führen. Adipöse, GDM-negative Frauen, welche sich aufgrund eines negativen Glukosetoleranztests als stoffwechselgesund erachten, könnten im letzten Trimester aufgrund von ungünstigem Verhalten noch exzessiv an Gewicht zunehmen und die Glukosestoffwechsellage dadurch noch verschlechtern (113). Auch eine exzessive Gewichtszunahme in der gesamten Schwangerschaft war in dieser Arbeit mit einem Anstieg im kindlichen BMI z-Score assoziiert. Es empfiehlt sich die Durchführung einer sorgfältigen Überwachung der Glukosestoffwechsellage adipöser Frauen auch im letzten Drittel der Schwangerschaft. Die Testung der Nüchternglukose und des HbA1c-Wertes in der Spätschwangerschaft und bei Geburt kann dazu beitragen, „gefährdete“ Mutter-Kind-Paare für engere Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig zu identifizieren und so das Langzeitrisiko für gesundheitliche Folgeerkrankungen zu reduzieren.

Als präventive Maßnahmen eignen sich eine diätetische Therapie zur Blutzuckersenkung in der Spätschwangerschaft und/oder bei Geburt, eine engmaschige Kontrolle der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und eine Steigerung der

kardiometabolischen Fitness bereits vor der Schwangerschaft. Auch Stillen übt einen protektiven Effekt auf die Gewichtsentwicklung des Kindes aus und leistet einen Beitrag zur Prävention von späterem Übergewicht (47, 374).

Die Erforschung der längerfristigen Auswirkungen von intrauterinen Prägungseinflüssen auf das Übergewichtsrisiko im Kindesalter zu unterschiedlichen Alterszeitpunkten mithilfe größerer Datensätze oder Langzeitbeobachtungen, z.B. im weiteren Verlauf der PEACHES-Studie sind von großer Bedeutung, um Präventionsprogramme bereits vorgeburtlich auf den Weg zu bringen, wenn sie erfolgsversprechend sein sollen. Zusammenfassend besteht ein dringlicher Handlungsbedarf zur Minimierung von früh im Leben auftretenden Risikofaktoren für kindliches Übergewicht und Adipositas, um drastischen gesundheitlichen Folgen rechtzeitig entgegen wirken zu können.

7 Abkürzungsverzeichnis

AGA	Arbeitsgemeinschaft für Adipositas
AGA	Appropriate-for-gestational-age
AIC	Akaike Information Criterion
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body Mass Index
C-Peptid	Connecting peptide
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EDTA	Ethylendinitrilotetraessigsäure
EOCG	European Obesity Child Group
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GCT	Glucose-Challenge-Test
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GWG	Gestational weight gain
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA_{1c}	glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density lipoprotein
IADPS	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health EEffects In Children and infantS
IOM	Institute of Medicine

IOTF	International Obesity Task Force
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
KOPS	Kiel Obesity Prevention Study
LGA	Large-for-gestational age
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität, München
MAS	Multizentrischen Allergiestudie
MW	Mittelwert
NASH	Nicht-alkoholische Fettleber
NCPP	National Collaborative Perinatal Project
NGSP	The National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio, Erkrankungswahrscheinlichkeit
PEACHES	Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood-Early Screening
PCO	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PEPO	German Perinatal Prevention of Obesity
RR	Relatives Risiko
SA	Standardabweichung
SGA	Small-for-gestational age
TNF -α	Tumornekrosefaktor alpha
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Obesity and overweight, 2016, [updated February 2018]. [zitiert am 20.06.2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. [updated 31.01.2017.; 894: i-xii, 1-253].
3. Rosario AS, Kurth BM, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H. Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):341-9.
4. Kurth B-M, Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz.* 2007;50(5):736-43.
5. Kromeyer-Hauschild K WM, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001 Aug 1;149(8):807–818.
6. Wabitsch M, Kunze D. (2015) Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. www.aga.adipositas-gesellschaft.de
7. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric obesity.* 2012;7(4):284-94.
8. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320(7244):1240-3.
9. Poskitt EM. Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 1995;84(8):961-3.
10. Must A, Anderson SE. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(4):590-4.
11. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva W, 2008.
12. Muhlhausler BS, Gugusheff JR, Ong ZY, Vithayathil MA. Pregnancy, obesity and insulin resistance: maternal overnutrition and the target windows of fetal development. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2013;15(1):25-36.
13. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.

14. Collaboration NRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults.
15. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
16. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.
17. Gosswald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM. [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):775-80.
18. Scholz R, Voigt M, Schneider KT, Rochow N, Hagenah HP, Hesse V, et al. Analysis of the German Perinatal Survey of the Years 2007-2011 and Comparison with Data From 1995-1997: Maternal Characteristics. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(12):1247-51.
19. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Geburtshilfe (GEBH). Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. 2016, [zitiert am 20.08.2019]. Available from: <https://iqtig.org/qs-verfahren/gebh/>.
20. Kim SY, Dietz PM, England L, Morrow B, Callaghan WM. Trends in pre-pregnancy obesity in nine states, 1993-2003. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007;15(4):986-93.
21. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*. 2014;311(8):806-14.
22. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS data brief*. 2015(219):1-8.
23. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, Childhood Overweight and Obesity [zitiert am 31.01.2017]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.
24. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Rosario AS. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2018.
25. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(2):95-107.
26. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257-64.
27. von Kries R, Beyerlein A, Muller MJ, Heinrich J, Landsberg B, Bolte G, et al. Different age-specific incidence and remission rates in pre-school and primary

- school suggest need for targeted obesity prevention in childhood. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):505-10.
28. Anderson KL. A Review of the Prevention and Medical Management of Childhood Obesity. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2018;27(1):63-76.
 29. Morales Camacho WJ, Molina Diaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderon BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(8):e3203.
 30. Hinney A, Herrfurth N, Schonnop L, Volckmar AL. [Genetic and epigenetic mechanisms in obesity]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2015;58(2):154-8.
 31. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314(4):193-8.
 32. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006;312(5771):279-83.
 33. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(2):251-65.
 34. Hebebrand J, A. Wermter, et al. (2004). Adipositas. Genetik und Gen-Umwelt-Interaktionen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 152: 870-876
 35. Reilly JJ, Jackson DM, Montgomery C, Kelly LA, Slater C, Grant S, et al. Total energy expenditure and physical activity in young Scottish children: mixed longitudinal study. *Lancet*. 2004;363(9404):211-2.
 36. Jacobs DR, Jr. Fast food and sedentary lifestyle: a combination that leads to obesity. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):189-90.
 37. Banfield EC, Liu Y, Davis JS, Chang S, Frazier-Wood AC. Poor Adherence to US Dietary Guidelines for Children and Adolescents in the National Health and Nutrition Examination Survey Population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016;116(1):21-7.
 38. Blüher S, Blüher M, Kiess W, Hinney A, Nehring I, von Kries R, et al. Ätiologie. In: Wirth A, Hauner H, editors. *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 49-112.
 39. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-32.
 40. Krause L, Lampert T. [Status-specific differences in the occurrence of overweight and obesity in the transitional period from childhood to adolescence - results from the cross-sectional German KiGGS study]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2014;76(6):377-84.

41. Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2442-7.
42. Sekine M, Yamagami T, Handa K, Saito T, Nanri S, Kawaminami K, et al. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child: care, health and development*. 2002;28(2):163-70.
43. Brüll V, Hucklenbruch-Rother E, Ensenauer R. Programmierung von kindlichem Übergewicht durch perinatale Überflusssituation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2016;164(2):99-105.
44. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev*. 2018;19(3):321-32.
45. Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obes Rev*. 2012;13(4):347-67.
46. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC public health*. 2014;14:1267.
47. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(467):30-7.
48. Nehring I, Von Kries R, Ensenauer R (2013) Perinatale Determinanten. In: Wirth A, Hauner H (Hrsg) *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. Springer, Heidelberg, S 56–59
49. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(6):618-22, 22.e1-5.
50. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *Bmj*. 2017;356:j1.
51. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(12):1025-36.
52. Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(4):845-9.
53. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10(2):194-203.
54. Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Sorensen B, Vinter C, et al. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in 481 obese glucose-tolerant women. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2118-22.

55. Yen IW, Lee CN, Lin MW, Fan KC, Wei JN, Chen KY, et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225978.
56. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the Pathogenesis of Pre-eclampsia. *Placenta*. 2002;23(5):359-72.
57. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Seminars in reproductive medicine*. 2011;29(6):507-13.
58. Dietz PM, Callaghan WM, Morrow B, Cogswell ME. Population-based assessment of the risk of primary cesarean delivery due to excess prepregnancy weight among nulliparous women delivering term infants. *Matern Child Health J*. 2005;9(3):237-44.
59. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(9):748-52.
60. Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep*. 2015;38(1):23-9.
61. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307-17.
62. Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:197.
63. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346(11):802-10.
64. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Current diabetes reports*. 2014;14(8):508.
65. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatric clinics of North America*. 2011;58(6):1363-73, ix.
66. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-74.
67. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, et al. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):868-72.
68. Bornhorst C, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, Molnar D, Lissner L, et al. Metabolic status in children and its transitions during childhood and adolescence—the IDEFICS/I.Family study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1673-83.
69. Flechtner-Mors M, Thamm M, Wiegand S, Reinehr T, Schwab KO, Kiess W, et al. Comorbidities related to BMI category in children and adolescents:

- German/Austrian/Swiss Obesity Register APV compared to the German KiGGS Study. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(1):19-26.
70. Wunsch R, de Sousa G, Reinehr T. Intima-media thickness in obesity: relation to hypertension and dyslipidaemia. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(10):1097.
 71. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
 72. de Sa Pinto AL, de Barros Holanda PM, Radu AS, Villares SM, Lima FR. Musculoskeletal findings in obese children. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(6):341-4.
 73. Smith SM, Sumar B, Dixon KA. Musculoskeletal pain in overweight and obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):11-5.
 74. Uppal V, Mansoor S, Furuya KN. Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Current gastroenterology reports*. 2016;18(5):24.
 75. Denzer C, Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W, Wabitsch M. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1509-19.
 76. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*. 2001;49(2):244-51.
 77. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31 Suppl 2:S8-13; discussion S31-2.
 78. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998;102(3):E29.
 79. Zipper E, Vila G, Dabbas M, Bertrand C, Mouren-Simeoni MC, Robert JJ, et al. [Obesity in children and adolescents, mental disorders and familial psychopathology]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2001;30(30):1489-95.
 80. Rankin J, Matthews L, Copley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2016;7:125-46.
 81. Quek YH, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2017;18(7):742-54.
 82. Williams CF, Bustamante EE, Waller JL, Davis CL. Exercise effects on quality of life, mood, and self-worth in overweight children: the SMART randomized controlled trial. *Translational behavioral medicine*. 2019;9(3):451-9.
 83. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, Lamertz C, Herpertz-Dahlmann BM, Remschmidt H, et al. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with

- extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(12):1707-14.
84. Sander B, Bergemann R. Economic burden of obesity and its complications in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2003;4(4):248-53.
 85. Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: prevalence and consequences for use of medical care. *PharmacoEconomics*. 1994;5(Suppl 1):38-44.
 86. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König H-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *The European Journal of Health Economics*. 2015;16(9):957-67.
 87. Hoover EA, Louis JM. Optimizing Health: Weight, Exercise, and Nutrition in Pregnancy and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):431-40.
 88. Phelan S, Clifton RG, Haire-Joshu D, Redman LM, Van Horn L, Evans M, et al. One-year postpartum anthropometric outcomes in mothers and children in the LIFE-Moms lifestyle intervention clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(1):57-68.
 89. Gunther J, Hoffmann J, Kunath J, Spies M, Meyer D, Stecher L, et al. Effects of a Lifestyle Intervention in Routine Care on Prenatal Dietary Behavior-Findings from the Cluster-Randomized GeliS Trial. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(7).
 90. Catalano PM. Obesity and pregnancy--the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3505-6.
 91. Plagemann A. 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med*. 2004;32(4):297-305.
 92. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(5):955-9.
 93. Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Exp Gerontol*. 2005;40(11):863-6.
 94. Rosen ED, Kaestner KH, Natarajan R, Patti ME, Sallari R, Sander M, et al. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes*. 2018;67(10):1923-31.
 95. Smail HO. The epigenetics of diabetes, obesity, overweight and cardiovascular disease. *AIMS genetics*. 2019;6(3):36-45.
 96. Lesseur C, Chen J. Adverse Maternal Metabolic Intrauterine Environment and Placental Epigenetics: Implications for Fetal Metabolic Programming. *Current environmental health reports*. 2018;5(4):531-43.
 97. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatravay L, Zhang S, Ozanne SE, McMillen IC. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(2):229-38.

98. Friedman JE. Developmental Programming of Obesity and Diabetes in Mouse, Monkey, and Man in 2018: Where Are We Headed? *Diabetes*. 2018;67(11):2137-51.
99. Wentzel P, Eriksson UJ, Herrera E. High-fat diet in pregnant rats and adverse fetal outcome. *Ups J Med Sci*. 2019;124(2):125-34.
100. Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133-42.
101. Moreno-Fernandez S, Garces-Rimon M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients*. 2018;10(10).
102. Kesh S, Sarkar D, Manna K. High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: A review. 2016;9:38-43.
103. Dearden L, Ozanne SE. Early life origins of metabolic disease: Developmental programming of hypothalamic pathways controlling energy homeostasis. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2015;39:3-16.
104. Dias-Rocha CP, Almeida MM, Santana EM, Costa JCB, Franco JG, Pazos-Moura CC, et al. Maternal high-fat diet induces sex-specific endocannabinoid system changes in newborn rats and programs adiposity, energy expenditure and food preference in adulthood. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2018;51:56-68.
105. Khurana I, Kaspi A, Ziemann M, Block T, Connor T, Spolding B, et al. DNA methylation regulates hypothalamic gene expression linking parental diet during pregnancy to the offspring's risk of obesity in *Psammomys obesus*. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(7):1079-88.
106. Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2005;54(1):197-203.
107. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, et al. Interventions for preventing obesity in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):Cd001871.
108. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *Jama*. 2012;307(5):483-90.
109. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004;114(1):e29-36.
110. Aris IM, Bernard JY, Chen LW, Tint MT, Pang WW, Soh SE, et al. Modifiable risk factors in the first 1000 days for subsequent risk of childhood overweight in an Asian cohort: significance of parental overweight status. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(1):44-51.

111. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1303-13.
112. Salsberry PJ, Reagan PB. Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics.* 2005;116(6):1329-38.
113. Gomes D, von Kries R, Delius M, Mansmann U, Nast M, Stubert M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study. *PLoS medicine.* 2018;15(10):e1002681.
114. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics.* 2006;118(6):e1644-9.
115. Akhter Z, Rankin J, Ceulemans D, Ngongalah L, Ackroyd R, Devlieger R, et al. Pregnancy after bariatric surgery and adverse perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine.* 2019;16(8):e1002866.
116. Institute of Medicine I, Washington, DC:. *Nutrition during Pregnancy.* . National Academies Press (1990).
117. Institute of Medicine (2009) *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. National Research Council of the National Academies W, DC
118. Beyerlein A, Schiessl B, Lack N, von Kries R. Optimal gestational weight gain ranges for the avoidance of adverse birth weight outcomes: a novel approach. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1552-8.
119. Moreira P, Padez C, Mourao-Carvalho I, Rosado V. Maternal weight gain during pregnancy and overweight in Portuguese children. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(4):608-14.
120. Durst JK, Sutton AL, Cliver SP, Tita AT, Biggio JR. Impact of Gestational Weight Gain on Perinatal Outcomes in Obese Women. *Am J Perinatol.* 2016;33(9):849-55.
121. Bo S, Menato G, Signorile A, Bardelli C, Lezo A, Gallo ML, et al. Obesity or diabetes: what is worse for the mother and for the baby? *Diabetes & metabolism.* 2003;29(2 Pt 1):175-8.
122. Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B. Maternal weight change before pregnancy in relation to birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. *European journal of epidemiology.* 2011;26(10):789-96.
123. Wan N, Cai L, Tan W, Zhang T, Yang J, Chen Y. Associations of gestational weight gain with offspring thinness and obesity: by prepregnancy body mass index. *Reprod Health.* 2018;15(1):149-.
124. Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, Fenske N, Hauner H, Nennstiel-Ratzel U, et al. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(4):505-12.

125. Bayer O, Ensenauer R, Nehring I, von Kries R. Effects of trimester-specific and total gestational weight gain on children's anthropometrics. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:351.
126. Lau EY, Liu J, Archer E, McDonald SM, Liu J. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *Journal of obesity*. 2014;2014:524939.
127. Nehring I, Lehmann S, von Kries R. Gestational weight gain in accordance to the IOM/NRC criteria and the risk for childhood overweight: a meta-analysis. *Pediatric obesity*. 2013;8(3):218-24.
128. Mamun AA, Mannan M, Doi SA. Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15(4):338-47.
129. Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS, Oken E. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in midchildhood. *Annals of epidemiology*. 2014;24(11):793-800.e1.
130. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):322.e1-8.
131. Guo L, Liu J, Ye R, Liu J, Zhuang Z, Ren A. Gestational Weight Gain and Overweight in Children Aged 3-6 Years. *J Epidemiol*. 2015;25(8):536-43.
132. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. Outcomes of maternal weight gain. Evidence report/technology assessment. 2008(168):1-223.
133. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
134. Kleinwechter H S-GU, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Diabetologie* 2016; 11 (Suppl 2): S182–S194. 2016.
135. Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA). Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien): Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes 15. Dezember 2011 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-284/2012-03-03_Merkblatt%20Schwangerschaftsdiabetes.pdf [cited 2017-04-16].
136. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.

137. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S141-6.
138. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.
139. Lavery JA, Friedman AM, Keyes KM, Wright JD, Ananth CV. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(5):804-13.
140. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):176-85.
141. Melchior H K-BD, Mund M: The prevalence of gestational diabetes—a population-based analysis of a nationwide screening program. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 412–8. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0412.
142. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current diabetes reports*. 2016;16(1):7.
143. Reeske A, Zeeb H, Razum O, Spallek J. Differences in the Incidence of Gestational Diabetes between Women of Turkish and German Origin: An Analysis of Health Insurance Data From a Statutory Health Insurance in Berlin, Germany (AOK), 2005-2007. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2012;72(4):305-10.
144. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B9-13.
145. Helseth R, Salvesen O, Stafne SN, Morkved S, Salvesen KA, Carlsen SM. Gestational diabetes mellitus among Nordic Caucasian women: prevalence and risk factors according to WHO and simplified IADPSG criteria. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2014;74(7):620-8.
146. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratnam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016;59(7):1403-11.
147. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006;55(3):792-7.
148. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med*. 2008;25(6):708-15.
149. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2019.

150. Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine development*. 2016;31:163-78.
151. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S, Brazert J. Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2014;27(15):1526-30.
152. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta diabetologica*. 2015;52(3):445-52.
153. Ogonowski J, Miazgowski T, Kuczynska M, Krzyzanowska-Swiniarska B, Celewicz Z. Pregravid body mass index as a predictor of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2009;26(4):334-8.
154. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003;111(3):e221-6.
155. Crume TL, Ogden L, West NA, Vehik KS, Scherzinger A, Daniels S, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia*. 2011;54(1):87-92.
156. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(6):451-6.
157. Beyerlein A, Nehring I, Rosario AS, von Kries R. Gestational diabetes and cardiovascular risk factors in the offspring: results from a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2012;29(3):378-84.
158. Baptiste-Roberts K, Nicholson WK, Wang NY, Brancati FL. Gestational diabetes and subsequent growth patterns of offspring: the National Collaborative Perinatal Project. *Matern Child Health J*. 2012;16(1):125-32.
159. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM. Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2012;24(6):376-81.
160. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med*. 2013;30(12):1449-56.
161. Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Experimental diabetes research*. 2011;2011:541308.
162. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, et al. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2011;54(8):1957-66.

163. Pinsker JE, Shank T, Dassau E, Kerr D. Comment on American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S41-S48. *Diabetes Care*. 2015;38(10):e174.
164. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-11.
165. Ensenauer R, Gmach J, Nehring I, von Kries R. Increased hemoglobin A(1c) in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clinical chemistry*. 2012;58(7):1152-4.
166. Herring SJ, Oken E. Obesity and diabetes in mothers and their children: can we stop the intergenerational cycle? *Current diabetes reports*. 2011;11(1):20-7.
167. Murabayashi N, Sugiyama T, Zhang L, Kamimoto Y, Umekawa T, Ma N, et al. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(1):39-44.
168. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3718-24.
169. Mane L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodriguez M, Marcelo I, Chillaron JJ, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):390-7.
170. Ensenauer R, Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, Zwafink C, Anzill S, et al. Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *Clinical chemistry*. 2015;61(11):1381-90.
171. McMillen IC, Adam CL, Muhlhausler BS. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *The Journal of physiology*. 2005;565(Pt 1):9-17.
172. Muhlhausler BS, Adam CL, McMillen IC. Maternal nutrition and the programming of obesity: The brain. *Organogenesis*. 2008;4(3):144-52.
173. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine reviews*. 1999;20(1):68-100.
174. Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr., Hermann M, von Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *European journal of pediatrics*. 2002;161(8):445-8.
175. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, von Kries R. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *American journal of epidemiology*. 2003;158(11):1068-74.
176. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 1957;73(4):807-15.

177. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *Jama*. 2002;287(2):195-202.
178. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):201-10.
179. Huang JS, Lee TA, Lu MC. Prenatal programming of childhood overweight and obesity. *Matern Child Health J*. 2007;11(5):461-73.
180. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2010;52(1):94-9.
181. Riedel C, Fenske N, Muller MJ, Plachta-Danielzik S, Keil T, Grabenhenrich L, et al. Differences in BMI z-scores between offspring of smoking and nonsmoking mothers: a longitudinal study of German children from birth through 14 years of age. *Environmental health perspectives*. 2014;122(7):761-7.
182. Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(1):109-16.
183. Heiskanen N, Raatikainen K, Heinonen S. Fetal macrosomia--a continuing obstetric challenge. *Biology of the neonate*. 2006;90(2):98-103.
184. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother--short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):256-69.
185. Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(5):F378-82.
186. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One*. 2012;7(10):e47776.
187. Johannsson E, Arngrimsson SA, Thorsdottir I, Sveinsson T. Tracking of overweight from early childhood to adolescence in cohorts born 1988 and 1994: overweight in a high birth weight population. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(8):1265-71.
188. Sparano S, Ahrens W, De Henauw S, Marild S, Molnar D, Moreno LA, et al. Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J*. 2013;17(8):1373-81.
189. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obesity research*. 2003;11(4):496-506.
190. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC, Jr., et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116(17):1942-51.

191. Evensen E, Wilsgaard T, Furberg A-S, Skeie G. Tracking of overweight and obesity from early childhood to adolescence in a population-based cohort - the Tromsø Study, Fit Futures. *BMC Pediatr.* 2016;16:64-.
192. Dahlhoff M, Pfister S, Blutke A, Rozman J, Klingenspor M, Deutsch MJ, et al. Periconceptional obesogenic exposure induces sex-specific programming of disease susceptibilities in adult mouse offspring. *Biochimica et biophysica acta.* 2014;1842(2):304-17.
193. Brüll V et al ER. Programmierung von kindlichem Übergewicht durch perinatale Überflusssituation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 164, 99-105. 2016.
194. Winkler G, Doring A. Validation of a short qualitative food frequency list used in several German large scale surveys. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft.* 1998;37(3):234-41.
195. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
196. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
197. Kleinwechter H, Schafer-Graf U, Buhner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGGG). *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2014;122(7):395-405.
198. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13-s27.
199. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):654.e1-6.
200. Winkler G, Döring A. . Kurzmethode zur Charakterisierung des Ernährungsmusters: Einsatz und Auswertung eines Food-Frequency-Fragebogens. *Ernährungs-Umschau* 1995; 42: 289-291.
201. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34(6):e61-99.
202. Sacks DB, John WG. Interpretation of hemoglobin A1c values. *Jama.* 2014;311(22):2271-2.
203. Böhm A, Ellsäßer G, Lüdecke K. Der Brandenburger Sozialindex: ein Werkzeug für die Gesundheits- und Sozialberichterstattung auf Landes- und kommunaler Ebene bei der Analyse von Einschülerdaten. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)).* 2007;69(10):555-9.

204. Das MK, Bhattacharyya N, Bhattacharyya AK. WHO child growth standards. *European journal of pediatrics*. 2010;169(2):253-5; author reply 7-8.
205. Tukey JAQ, Compact, Two-Sample Test to Duckworth's Specifications. *Technometrics*. American Society for Quality., 1(1), 31–48.
206. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6:Cd012691.
207. Colquitt JL, Loveman E, O'Malley C, Azevedo LB, Mead E, Al-Khudairy L, et al. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;3:Cd012105.
208. Butte NF, Ellis KJ, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO. Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(5):1423-32.
209. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):944-8.
210. Kinoshita T, Itoh M. Longitudinal variance of fat mass deposition during pregnancy evaluated by ultrasonography: the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(2):115-8.
211. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
212. Cheney K, Berkemeier S, Sim KA, Gordon A, Black K. Prevalence and predictors of early gestational weight gain associated with obesity risk in a diverse Australian antenatal population: a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):296.
213. Rode L, Kjaergaard H, Ottesen B, Damm P, Hegaard HK. Association between gestational weight gain according to body mass index and postpartum weight in a large cohort of Danish women. *Matern Child Health J*. 2012;16(2):406-13.
214. Ode KL, Gray HL, Ramel SE, Georgieff MK, Demerath EW. Decelerated early growth in infants of overweight and obese mothers. *J Pediatr*. 2012;161(6):1028-34.
215. Rogozinska E, Zamora J, Marlin N, Betran AP, Astrup A, Bogaerts A, et al. Gestational weight gain outside the Institute of Medicine recommendations and adverse pregnancy outcomes: analysis using individual participant data from randomised trials. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):322.
216. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*. 2013;36(1):56-62.

217. Yang S, Peng A, Wei S, Wu J, Zhao J, Zhang Y, et al. Pre-Pregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Birth Weight: A Cohort Study in China. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130101.
218. Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P, et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2013;8(12):e82310.
219. Hashim M, Radwan H, Hasan H, Obaid RS, Al Ghazal H, Al Hilali M, et al. Gestational weight gain and gestational diabetes among Emirati and Arab women in the United Arab Emirates: results from the MISC cohort. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):463.
220. Puri C, Kooijman G, Masculo F, Sambeek SV, Den Boer S, Luca S, et al. PREGDICT : Early prediction of gestational weight gain for pregnancy care. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2019;2019:4274-8.
221. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207-25.
222. Agha M, Agha RA, Sandall J. Interventions to reduce and prevent obesity in pre-conceptual and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e95132.
223. Thangaratnam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *Bmj*. 2012;344:e2088.
224. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Bmj*. 2017;358:j3119.
225. Phelan S, Clifton RG, Haire-Joshu D, Redman LM, Van Horn L, Evans M, et al. One-year postpartum anthropometric outcomes in mothers and children in the LIFE-Moms lifestyle intervention clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2019.
226. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070-6.
227. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(12):923-34.
228. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *Journal of diabetes research*. 2019;2019:5320156.
229. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology*. 2009;55(4):379-86.

230. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006;49(7):1677-85.
231. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(7):709-15.
232. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):979-83.
233. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;103(2):219-24.
234. Zhang ZP, Chu LM, Chu SL, Lu M, Shen LH, Chen K, et al. [Prospective cohort study on the risks of pre-pregnancy overweight, excessive gestational weight gain on macrosomia]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2018;39(8):1082-5.
235. Raum E, Kupper-Nybelen J, Lamerz A, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B, Brenner H. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(12):2411-7.
236. Bergmann KE BR, Ellert U, Dudenhausen JW. Perinatale Einflussfaktoren auf die spätere Gesundheit. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2007; 50: 670–676.
237. Kotz D, Bockmann M, Kastaun S. The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(14):235-42.
238. Meule A, Reichenberger J, Blechert J. Smoking, Stress Eating, and Body Weight: The Moderating Role of Perceived Stress. *Substance use & misuse*. 2018;53(13):2152-6.
239. Ziyab AH, Karmaus W, Kurukulaaratchy RJ, Zhang H, Arshad SH. Developmental trajectories of Body Mass Index from infancy to 18 years of age: prenatal determinants and health consequences. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(10):934-41.
240. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(1):129-35.
241. Kang MJ. The adiposity rebound in the 21st century children: meaning for what? *Korean journal of pediatrics*. 2018;61(12):375-80.
242. Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2014;133(1):e114-9.
243. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*. 1998;101(3):E5.

244. Ip EH, Marshall SA, Saldana S, Skelton JA, Suerken CK, Arcury TA, et al. Determinants of Adiposity Rebound Timing in Children. *The Journal of pediatrics*. 2017;184:151-6.e2.
245. Cao H, Yan SQ, Tao FB. [Early adiposity rebound: prevalence and the effect on metabolic risk in children]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*. 2017;51(9):861-4.
246. Peneau S, Gonzalez-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, et al. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(7):1150-6.
247. Linares J, Corvalan C, Galleguillos B, Kain J, Gonzalez L, Uauy R, et al. The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2016;24(6):1313-9.
248. Dorosty AR, Emmett PM, Cowin S, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity rebound. ALSPAC Study Team. *Pediatrics*. 2000;105(5):1115-8.
249. Riedel C, von Kries R, Buyken AE, Diethelm K, Keil T, Grabenhenrich L, et al. Overweight in adolescence can be predicted at age 6 years: a CART analysis in German cohorts. *PLoS One*. 2014;9(3):e93581.
250. Bergmann KE, Bergmann RL, Von Kries R, Bohm O, Richter R, Dudenhausen JW, et al. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(2):162-72.
251. Hoffmann SW, Ulrich R, Simon P. Refined analysis of the critical age ranges of childhood overweight: implications for primary prevention. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(10):2151-4.
252. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(14):1303-12.
253. Hughes AR, Sherriff A, Lawlor DA, Ness AR, Reilly JJ. Incidence of obesity during childhood and adolescence in a large contemporary cohort. *Preventive medicine*. 2011;52(5):300-4.
254. Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA. Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(4):505-13.
255. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2008;9(5):474-88.
256. Starc G, Strel J. Tracking excess weight and obesity from childhood to young adulthood: a 12-year prospective cohort study in Slovenia. *Public health nutrition*. 2011;14(1):49-55.
257. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Guilloud-Bataille M, Avons P, Patois E, Sempe M. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Annals of human biology*. 1987;14(3):219-29.

258. Matthews EK, Wei J, Cunningham SA. Relationship between prenatal growth, postnatal growth and childhood obesity: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(8):919-30.
259. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *Bmj.* 2005;331(7522):929.
260. Perng W, Hajj H, Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kramer MS, Gillman MW, et al. Birth Size, Early Life Weight Gain, and Midchildhood Cardiometabolic Health. *J Pediatr.* 2016;173:122-30.e1.
261. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Kulig M, Kroke A, Forster J, Kamin W, et al. How pre- and postnatal risk factors modify the effect of rapid weight gain in infancy and early childhood on subsequent fat mass development: results from the Multicenter Allergy Study 90. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1356-64.
262. Sacco MR, de Castro NP, Euclides VL, Souza JM, Rondo PH. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(11):1147-53.
263. Oyama M, Saito T, Nakamura K. Rapid weight gain in early infancy is associated with adult body fat percentage in young women. *Environmental health and preventive medicine.* 2010;15(6):381-5.
264. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *Bmj.* 2000;320(7240):967-71.
265. Pettitt DJ, McKenna S, McLaughlin C, Patterson CC, Hadden DR, McCance DR. Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring: the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1219-23.
266. Ehrlich SF, Rosas LG, Ferrara A, King JC, Abrams B, Harley KG, et al. Pregnancy glycemia in Mexican-American women without diabetes or gestational diabetes and programming for childhood obesity. *American journal of epidemiology.* 2013;177(8):768-75.
267. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2287-92.
268. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Yeung EH, Vaag A, Bowers K, et al. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):794-800.
269. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood Health Consequences of Maternal Obesity during Pregnancy: A Narrative Review. *Annals of nutrition & metabolism.* 2016;69(3-4):171-80.

270. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(1):53-64.
271. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61627.
272. Wang X, Martinez MP, Chow T, Xiang AH. BMI growth trajectory from ages 2 to 6 years and its association with maternal obesity, diabetes during pregnancy, gestational weight gain, and breastfeeding. *Pediatric obesity*. 2019:e12579.
273. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *American journal of preventive medicine*. 2016;50(6):761-79.
274. Nagel G, Wabitsch M, Galm C, Berg S, Brandstetter S, Fritz M, et al. Determinants of obesity in the Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle in Children (URMEL-ICE). *European journal of pediatrics*. 2009;168(10):1259-67.
275. Zalbahar N, Najman J, McIntyre HD, Mamun A. Parental pre-pregnancy BMI influences on offspring BMI and waist circumference at 21 years. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2016;40(6):572-8.
276. Kleiser C, Schaffrath Rosario A, Mensink GB, Prinz-Langenohl R, Kurth BM. Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study. *BMC public health*. 2009;9:46.
277. Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Muller MJ. Determinants of the prevalence and incidence of overweight in children and adolescents. *Public health nutrition*. 2010;13(11):1870-81.
278. Hui LL, Nelson EA, Yu LM, Li AM, Fok TF. Risk factors for childhood overweight in 6- to 7-y-old Hong Kong children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1411-8.
279. Rooney BL, Mathiason MA, Schauberger CW. Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Matern Child Health J*. 2011;15(8):1166-75.
280. Hawkins SS, Cole TJ, Law C. An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(2):147-55.
281. Plagemann A, Harder, T. & Rodekamp, E. *Monatsschr Kinderheilkd* (2010) 158: 542. <https://doi.org/10.1007/s00112-009-2157-9>.
282. Baran J, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, Leszczak J, Kalandyk-Osinko K, Mazur A. Relationship between Children's Birth Weight and Birth Length and a Risk of Overweight and Obesity in 4-15-Year-Old Children. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019;55(8).
283. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2011;12(7):525-42.

284. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med*. 2014;370(5):403-11.
285. Sommer C, Sletner L, Morkrid K, Jennum AK, Birkeland KI. Effects of early pregnancy BMI, mid-gestational weight gain, glucose and lipid levels in pregnancy on offspring's birth weight and subcutaneous fat: a population-based cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:84.
286. Starling AP, Brinton JT, Glueck DH, Shapiro AL, Harrod CS, Lynch AM, et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(2):302-9.
287. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):964-8.
288. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):416.e1-6.
289. 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*. 2006;195(4):1100-3.
290. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;63(4):683-91.
291. Berkowitz RI, Stallings VA, Maislin G, Stunkard AJ. Growth of children at high risk of obesity during the first 6 y of life: implications for prevention. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1):140-6.
292. Bawaked RA, Fernandez-Barres S, Navarrete-Munoz EM, Gonzalez-Palacios S, Guxens M, Irizar A, et al. Impact of lifestyle behaviors in early childhood on obesity and cardiometabolic risk in children: Results from the Spanish INMA birth cohort study. *Pediatric obesity*. 2019:e12590.
293. Hawkins SS, Baum CF, Rifas-Shiman SL, Oken E, Taveras EM. Examining Associations between Perinatal and Postnatal Risk Factors for Childhood Obesity Using Sibling Comparisons. *Childhood obesity (Print)*. 2019;15(4):254-61.
294. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*. 1990;322(21):1483-7.
295. Kostovski M, Tasic V, Laban N, Polenakovic M, Danilovski D, Gucev Z. Obesity in Childhood and Adolescence, Genetic Factors. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite Oddelenie za medicinski nauki)*. 2017;38(3):121-33.
296. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj*. 1990;301(6761):1111.
297. Harder T, Plagemann A. The intrauterine environmental adipogenesis. *J Pediatr*. 2004;144(4):551; author reply -2.

298. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 2014;35(3):171-7.
299. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4275-83.
300. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Frontiers in genetics*. 2011;2:27.
301. Mamun AA, Callaway LK, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM, Alati R, et al. Associations of maternal pre-pregnancy obesity and excess pregnancy weight gains with adverse pregnancy outcomes and length of hospital stay. *BMC pregnancy and childbirth*. 2011;11:62.
302. Jones HN, Woollett LA, Barbour N, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23(1):271-8.
303. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, et al. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190676.
304. Franks PW, Looker HC, Kobes S, Touger L, Tataranni PA, Hanson RL, et al. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes*. 2006;55(2):460-5.
305. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995;18(5):611-7.
306. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;104 Suppl 1:S25-6.
307. Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):119-24.
308. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31(2):340-6.
309. Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. Fasting plasma glucose and HbA1c as risk factors for Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008;25(10):1157-63.
310. Mikkelsen MR, Nielsen SB, Stage E, Mathiesen ER, Damm P. High maternal HbA1c is associated with overweight in neonates. *Danish medical bulletin*. 2011;58(9):A4309.

311. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol.* 2016;128(1):104-12.
312. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
313. Vitner D, Harris K, Maxwell C, Farine D. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2019;32(15):2580-90.
314. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes.* 1980;29(12):1023-35.
315. Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes.* 1991;40 Suppl 2:99-105.
316. Polak M, Bouchareb-Banaei L, Scharfmann R, Czernichow P. Early pattern of differentiation in the human pancreas. *Diabetes.* 2000;49(2):225-32.
317. Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *British medical bulletin.* 2001;60:123-42.
318. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B142-9.
319. Franke K, Harder T, Aerts L, Melchior K, Fahrenkrog S, Rodekamp E, et al. 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain research.* 2005;1031(2):276-83.
320. Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J, Bell R. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012;55(12):3193-203.
321. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocrine journal.* 2012;59(2):145-51.
322. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574-80.
323. Wrotniak BH, Shults J, Butts S, Stettler N. Gestational weight gain and risk of overweight in the offspring at age 7 y in a multicenter, multiethnic cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1818-24.

324. Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):999-1006.
325. Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation.* 2009;119(13):1720-7.
326. Hinkle SN, Sharma AJ, Swan DW, Schieve LA, Ramakrishnan U, Stein AD. Excess gestational weight gain is associated with child adiposity among mothers with normal and overweight prepregnancy weight status. *The Journal of nutrition.* 2012;142(10):1851-8.
327. Lagiou P, Tamimi RM, Mucci LA, Adami HO, Hsieh CC, Trichopoulos D. Diet during pregnancy in relation to maternal weight gain and birth size. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(2):231-7.
328. Yang L, Wu C, Bao Y, Zhou F, Lan X, Zhang Y, et al. [Energy intake as determinants of gestational weight gain in Chengdu]. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research.* 2018;47(6):895-905.
329. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):255-75.
330. Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol.* 2004;33(5):948-53; discussion 53-4.
331. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485-91.
332. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med.* 1976;295(7):349-53.
333. Morisset AS, Dubois L, Colapinto CK, Luo ZC, Fraser WD. Prepregnancy Body Mass Index as a Significant Predictor of Total Gestational Weight Gain and Birth Weight. *Canadian journal of dietetic practice and research : a publication of Dietitians of Canada = Revue canadienne de la pratique et de la recherche en dietetique : une publication des Dietetistes du Canada.* 2017;78(2):66-73.
334. Rhodes JC, Schoendorf KC, Parker JD. Contribution of excess weight gain during pregnancy and macrosomia to the cesarean delivery rate, 1990-2000. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 2):1181-5.
335. Olson CM, Strawderman MS, Hinton PS, Pearson TA. Gestational weight gain and postpartum behaviors associated with weight change from early pregnancy to 1 y postpartum. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(1):117-27.
336. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Pediatr.* 2014;165(3):509-15.
337. Power ML, Lott ML, Mackeen AD, DiBari J, Schulkin J. A retrospective study of gestational weight gain in relation to the Institute of Medicine's recommendations

- by maternal body mass index in rural Pennsylvania from 2006 to 2015. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):239.
338. Chmitorz A, von Kries R, Rasmussen KM, Nehring I, Ensenauer R. Do trimester-specific cutoffs predict whether women ultimately stay within the Institute of Medicine/National Research Council guidelines for gestational weight gain? Findings of a retrospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1432-7.
339. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and teratology*. 1999;21(5):513-25.
340. von Kries R, Bolte G, Baghi L, Toschke AM. Parental smoking and childhood obesity--is maternal smoking in pregnancy the critical exposure? *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):210-6.
341. Braun JM, Daniels JL, Poole C, Olshan AF, Hornung R, Bernert JT, et al. Prenatal environmental tobacco smoke exposure and early childhood body mass index. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24(6):524-34.
342. Howe LD, Matijasevich A, Tilling K, Brion MJ, Leary SD, Smith GD, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring trajectories of height and adiposity: comparing maternal and paternal associations. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):722-32.
343. Li L, Peters H, Gama A, Carvalhal MI, Nogueira HG, Rosado-Marques V, et al. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. *Pediatric obesity*. 2016;11(3):202-9.
344. Aucott L, Bhattacharya S, McNeill G, Turner S. Differences in Body Mass Index between Siblings Who Are Discordant for Exposure to Antenatal Maternal Smoking. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2017;31(5):402-8.
345. Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71(2):162-73.
346. Chen A, Pennell ML, Klebanoff MA, Rogan WJ, Longnecker MP. Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):121-30.
347. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *American journal of human genetics*. 2016;98(4):680-96.
348. Bauer T, Trump S, Ishaque N, Thürmann L, Gu L, Bauer M, et al. Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Molecular Systems Biology*. 2016;12(3):861.
349. Markunas CA, Xu Z, Harlid S, Wade PA, Lie RT, Taylor JA, et al. Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environmental health perspectives*. 2014;122(10):1147-53.

350. Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS, Kremers SP, Stafleu A, Stehouwer CD, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatric obesity*. 2014;9(1):e14-25.
351. Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Arnaoutis G, Karteroliotis K, et al. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:66.
352. Pigeot I, Barba G, Chadji Georgiou C, de Henauw S, Kourides Y, Lissner L, et al. Prevalence and determinants of childhood overweight and obesity in European countries: pooled analysis of the existing surveys within the IDEFICS Consortium. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(10):1103-10.
353. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol*. 2002;31(2):413-9.
354. Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z. Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: multilevel analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(1):53-9.
355. de Zegher F, Devlieger H, Eeckels R. Fetal growth: boys before girls. *Hormone research*. 1999;51(5):258-9.
356. Garipey J, Denarie N, Chironi G, Salomon J, Levenson J, Simon A. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness. *Atherosclerosis*. 2000;153(1):139-45.
357. Smith LM, Cloak CC, Poland RE, Torday J, Ross MG. Prenatal nicotine increases testosterone levels in the fetus and female offspring. *Nicotine & Tobacco Research*. 2003;5(3):369-74.
358. Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;108(3):272-80.
359. Leary SD, Smith GD, Rogers IS, Reilly JJ, Wells JC, Ness AR. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(12):2284-93.
360. Hamilton BH. Estimating treatment effects in randomized clinical trials with non-compliance: the impact of maternal smoking on birthweight. *Health economics*. 2001;10(5):399-410.
361. Chen WJ, Kelly RB. Effect of prenatal or perinatal nicotine exposure on neonatal thyroid status and offspring growth in rats. *Life sciences*. 2005;76(11):1249-58.
362. Bruin JE, Petre MA, Raha S, Morrison KM, Gerstein HC, Holloway AC. Fetal and neonatal nicotine exposure in Wistar rats causes progressive pancreatic mitochondrial damage and beta cell dysfunction. *PLoS One*. 2008;3(10):e3371.
363. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nature reviews Neuroscience*. 2011;12(11):638-51.

364. Haghghi A, Schwartz DH, Abrahamowicz M, Leonard GT, Perron M, Richer L, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking, amygdala volume, and fat intake in adolescence. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):98-105.
365. Primeaux SD, York DA, Bray GA. Neuropeptide Y administration into the amygdala alters high fat food intake. *Peptides*. 2006;27(7):1644-51.
366. Heppe DH, Kiefte-de Jong JC, Durmus B, Moll HA, Raat H, Hofman A, et al. Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: the Generation R Study. *Pediatr Res*. 2013;73(1):120-7.
367. Bergmann KE, Bergmann RL, Ellert U, Dudenhausen JW. [Perinatal risk factors for long-term health. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):670-6.
368. Vetter K, Goeckenjan M. [Prenatal care in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(12):1679-85.
369. Danielzik S, Langnase K, Mast M, Spethmann C, Muller MJ. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *European journal of nutrition*. 2002;41(3):132-8.
370. McLeod GF, Fergusson DM, Horwood LJ, Boden JM, Carter FA. Childhood predictors of adult adiposity: findings from a longitudinal study. *The New Zealand medical journal*. 2019;132(1507):11-21.
371. Resiak M, Walentukiewicz A, Lysak-Radomska A, Wozniak K, Skonieczny P. Determinants of overweight in the population of parents of school-age children. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 2019;32(5):677-93.
372. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1303-12.
373. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*. 2003;4(4):195-200.
374. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: „Teufelskreis“ der fetal programmierten Adipositas; modifiziert nach Catalano et al. (90).....	6
Abb. 2: Pränatale und postnatale Risikofaktoren für die Entwicklung von kindlichem Übergewicht und Adipositas	8
Abb. 3: PEACHES Studiendesign.....	21
Abb. 4: Flow-Chart der Studienpopulation von 575 Daten des kumulativen Datensatzes der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte (Stand Juni 2017)	29
Abb. 5: Differenzierung der PEACHES-Mütter nach dem präkonzeptionellen BMI sowie der übergewichtigen und adipösen Mütter nach maternalem HbA1c Wert $\geq 5,7\%$ und $< 5,7\%$ zum Zeitpunkt der Geburt.....	32
Abb. 6: Kindlicher BMI z-Score im Alter von vier Jahren nach mütterlicher präkonzeptioneller BMI-Kategorie	40
Abb. 7: Prävalenz von kindlichem Übergewicht zum Alterszeitpunkt 4 Jahre nach mütterlicher BMI-Kategorie bei Konzeption.....	45
Abb. 8: Untersuchte pränatale Faktoren mit Einfluss auf den kindlichen BMI z-Score und Übergewichtstatus im Alter von 4 Jahren.....	48

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft; Institute of Medicine (IOM) 2009 (117).....	10
Tabelle 2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmerinnen.....	19
Tabelle 3: Grenzwerte zur Diagnose eines GDM nach einem 75-g oGTT anhand der IADPSG Kriterien (199).....	25
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation; eingeschlossene und ausgeschlossene Studienteilnehmerinnen.....	31
Tabelle 5: Maternale und kindliche Parameter gemäß der maternalen präkonzeptionellen BMI-Kategorie der eingeschlossenen PEACHES-Mütter (n=575).....	34
Tabelle 6: Maternale und kindliche Parameter der übergewichtigen und adipösen PEACHES-Mütter (n=396) differenziert nach maternalem HbA _{1c} -Wert $\geq 5,7\%$ und $< 5,7\%$ zum Zeitpunkt der Geburt.....	36
Tabelle 7: Einfluss pränataler Faktoren auf den BMI z-Score der 575 eingeschlossenen Kinder mit 4 Jahren; Ergebnisse der univariaten Analyse.....	38
Tabelle 8: Vergleich von verschiedenen Adjustierungsmodellen zur Abschätzung des Einflusses von pränatalen Faktoren auf den kindlichen BMI z-Score im Alter von 4 Jahren.....	41
Tabelle 9: Einfluss ausgewählter pränataler Faktoren auf den kindlichen BMI z-Score im Alter von 4 Jahren; Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	42
Tabelle 10: Einfluss pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus ^a im Alter von 4 Jahren; Ergebnisse der univariaten Analyse.....	44
Tabelle 11: Vergleich von verschiedenen Adjustierungsmodellen zur Abschätzung des Einflusses pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus im Alter von 4 Jahren.....	46

11 Anhang

Anlage 1: Tabelle A1

Tabelle A1: Vergleich von verschiedenen Adjustierungsmodellen zur Abschätzung des Einflusses pränataler Faktoren auf den kindlichen Übergewichtsstatus im Alter von 4 Jahren, unter Einbeziehung der maternalen Adipositas-Kategorie

Modell	Pränatale Einflussfaktoren	Kindliches Übergewicht ^a , BMI > 90. Perzentile mit 4 Jahren	
		AIC	signifikant
1	Adipositas-Kategorie ¹	440,96	Adipositas-Kategorie
2	Adipositas-Kategorie + exzessive Gewichtszunahme ² in der Schwangerschaft	441,35	Adipositas-Kategorie
3	Adipositas-Kategorie + exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft + mütterlicher HbA1c-Wert ≥ 5,7% bei Geburt ³	441,65	Adipositas-Kategorie
4	Adipositas-Kategorie ± exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ± mütterlicher HbA1c-Wert ≥ 5,7 % bei Geburt + Rauchen in der Schwangerschaft ⁴	443,27	Adipositas-Kategorie
5	Adipositas-Kategorie ± exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ± mütterlicher HbA1c-Wert ≥ 5,7 % bei Geburt + Rauchen in der Schwangerschaft + GDM ⁵	445,12	Adipositas-Kategorie

Multivariate Regressionsanalyse mit Outcome kindliches Übergewicht im Alter von 4 Jahren und mütterlichen pränatalen Einflussfaktoren als erklärende Variablen.

Abkürzungen: HbA1c=glykiertes Hämoglobin, BMI=body mass index, AIC=Akaike information criterion

^aÜbergewicht der Kinder mit 4 Jahren definiert als BMI > 90. Perzentile basierend auf der repräsentativen Population der KiGGS Studie (3).

¹Adipositas-Kategorie: Adipositas Grad I BMI 29,6 bis 34,9 kg/m²; Adipositas Grad II BMI 35,0 bis 39,9 kg/m², Adipositas Grad III BMI ≥ 40 kg/m², (Referenzgruppe: Normalgewicht, BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²)

²Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert nach IOM-Kriterien (117) als: Gewichtszunahme > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m², > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0 bis 29,9 kg/m², > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m², (Referenzgruppe: nicht-exzessiv)

³Maternaler HbA1c bei Geburt ≥ 5,7 % definiert als erhöht nach Ensenaer et al. 2015 (170), (Referenzgruppe: maternaler HbA1c bei Geburt < 5,7 %)

⁴Jemals geraucht ist definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag. Nie geraucht ist definiert als 0 Zigaretten pro Tag (Referenzgruppe)

⁵GDM dichotomisiert nach negativem Ergebnis (Referenzgruppe) und positivem Ergebnis, diagnostiziert anhand der IADPSG-Kriterien (136)

12 Publikationen und Kongressbeiträge

Publikationen

Gomes D., Le L., Perschbacher S., Lange K., Haas N., Netz H., Hasbargen U., Delius M., Nennstiel-Ratzel U., Roscher A., Mansmann U., Ensenauer R.
Risk prediction of early excessive growth in offspring exposed to obesity in pregnancy
(eingereicht)

Kongressbeiträge

Teile dieser Arbeit wurden auf folgendem Kongress vorgestellt:

Lange K., Gomes D., Landsberg B., Mayatepek E., Ensenauer R.
Identifizierung von pränatalen Risikofaktoren für die Prägung von kindlichem Übergewicht
im Vorschulalter: Ergebnisse der PEACHES (Programming of Enhanced Adiposity Risk in
Childhood - Early Screening)-Studie (ausgewählt als Vortrag)
Symposium der medRSD. Düsseldorf, Mai 2019